

# **РУКОВОДСТВО ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ**

**Для врачей общей практики**

**Под редакцией профессора В.М.Семенова**

УДК 616.9 (075)

ББК

С

Руководство по инфекционным болезням для врачей общей практики / Под ред. В.М.Семенова. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008 - 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**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заместитель начальника по научной работе Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова;

**В.П.Адаскевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав.кафедрой дерматовенерологии Витебского государственного медицинского университета

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

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

УДК 616.9 (075)

ББК

ISBN

## Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	
<b>Глава 1</b>	
<b>БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ</b>	
<b>1.1. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта</b>	
1.1.1. Брюшной тиф и паратифы А и В	
1.1.2. Сальмонеллезы	
1.1.3. Шигеллезы	
1.1.4. Эшерихиозы	
1.1.5. Пищевая токсикоинфекция	
1.1.6. Кишечный иерсиниоз	
1.1.7. Кампилобактериоз	
1.1.8. Холера	
<b>1.2. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением нервной системы</b>	
1.2.1. Ботулизм	
1.2.2. Столбняк	
1.2.3. Менингококковая инфекция	
1.2.4. Пневмококковый менингит	
1.2.5. Менингит, вызванный <i>H.influenzae</i>	
<b>1.3. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением дыхательной системы</b>	
1.3.1. Тонзиллиты	
1.3.2. Скарлатина	
1.3.3. Дифтерия	
1.3.4. Коклюш и паракоклюш	
1.3.5. Легионеллез	
1.3.6. Синуситы	
1.3.7. Пневмонии	
1.3.8. Туберкулез легких	
<b>1.4. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением кожных покровов и лимфатической системы</b>	
1.4.1. Чума	
1.4.2. Туляремия	
1.4.3. Сибирская язва	
1.4.4. Рожа	
1.4.5. Содоку	

1.4.6. Стрептобациллез	
1.4.7. Фрамбезия	
1.4.8. Пинта	
1.4.9. Беджель	
1.4.10. Болезнь кошачьей царапины	
1.4.11. Некробациллез	
1.4.12. Эризипеллоид	
1.4.13. Эритразма	
1.4.14. Подкрыльцовый трихомикоз	
1.4.15. Актиномикоз	
1.4.16. Нокардиоз	
1.4.17. Пиодермии	
1.4.17.1. Стафилококковые пиодермии	
1.4.17.1.1. Поверхностные стафилодермии	
1.4.17.1.2. Глубокие стафилодермии	
1.4.17.1.3. Стафилодермии у детей	
1.4.17.2. Стрептококковые пиодермии	
1.4.17.2.1 Поверхностные стрептодермии	
1.4.17.2.2. Глубокие стрептодермии	
1.4.17.2.3. Атипичные формы стрептодермий	
1.4.17.3. Стрептостафилодермии (смешанные пиодермии)	
1.4.17.4. Хроническая глубокая пиодермия	
1.4.17.5. Пиоаллергиды	
<b>1.5. Бактериальные инфекции с преимущественным септическим характером течения заболевания</b>	
1.5.1. Бруцеллез	
1.5.2. Риккетсиозы	
1.5.2.1. Эпидемический сыпной тиф	
1.5.2.2. Болезнь Брилла	
1.5.2.3. Эндемический (блошинный, крысиный) сыпной тиф	
1.5.2.4. Волынская, или пятидневная, траншейная, окопная лихорадка	
1.5.2.5. Клещевой пароксизмальный риккетсиоз	
1.5.2.6. Марсельская лихорадка	
1.5.2.7. Лихорадка Ку	
1.5.2.8. Лихорадка Цуцугамуши	
1.5.2.9. Пятнистая лихорадка Скалистых гор	
1.5.3. Листерия	
1.5.4. Лептоспироз	
1.5.5. Боррелиоз системный клещевой	
1.5.6. Мелиоидоз	

<b>1.5.7. Клещевой возвратный тиф</b>	
<b>1.5.8. Тиф возвратный вшивый</b>	
<b>1.5.9. Сап</b>	
<b>1.5.10. Псевдотуберкулез</b>	
<b>1.5.11. Сепсис</b>	
<b>1.6. Хламидиозы</b>	
<b>1.6.1. Урогенитальный хламидиоз</b>	
<b>1.6.2. Лимфогранулема венерическая</b>	
<b>1.6.3. Трахома</b>	
<b>1.6.4. Конъюнктивит с включениями у взрослых</b>	
<b>1.6.5. Конъюнктивит с включениями у детей</b>	
<b>1.6.6. Орнитоз</b>	
<b>1.6.7. Пневмохламидиоз</b>	
<b>1.7. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением урогенитального тракта</b>	
<b>1.7.1. Сифилис</b>	
<b>1.7.2. Гонорея</b>	
<b>1.7.3. Мягкий шанкр</b>	
<b>1.7.4. Донованоз</b>	
<b>1.7.5. Микоплазмозы</b>	
<b>1.7.6. Бактериальный вагиноз</b>	
<b>1.7.7. Пиелонефриты и циститы</b>	
<b>Глава 2</b>	
<b>ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ</b>	
<b>2.1. Заболевания, вызванные простейшими</b>	
<b>2.1.1. Амебиаз</b>	
<b>2.1.2. Балантидиаз</b>	
<b>2.1.3. Лямблиоз</b>	
<b>2.1.4. Малярия</b>	
<b>2.1.5. Трипаносомозы</b>	
<b>2.1.6. Токсоплазмоз</b>	
<b>2.1.7. Трихомониаз</b>	
<b>2.1.8. Криптоспоридиоз</b>	
<b>2.1.9. Пневмоцистоз</b>	
<b>2.1.10. Акантамебные болезни</b>	
<b>2.1.11. Изоспориоз</b>	
<b>2.1.12. Бабезиоз</b>	
<b>2.1.13. Лейшманиозы</b>	
<b>2.1.13.1. Кожный лейшманиоз</b>	
<b>2.1.13.1.1. Кожный лейшманиоз Старого Света</b>	
<b>2.1.13.1.2. Кожный лейшманиоз Нового Света</b>	

2.1.13.2. Висцеральный лейшманиоз	
<b>2.2. Гельминтозы</b>	
<b>2.2.1. Нематоды</b>	
2.2.1.1. Филяриидозы	
2.2.1.1.1. Вухерериоз	
2.2.1.1.2. Бругиоз	
2.2.1.1.3. Лоаоз	
2.2.1.1.4. Онхоцеркоз	
2.2.1.1.5. Дипеталонематоз	
2.2.1.2. Анкилостомидозы	
2.2.1.3. Ангиостронгилез	
2.2.1.4. Аскаридоз	
2.2.1.5. Дракункулез	
2.2.1.6. Стронгилоидоз	
2.2.1.7. Трихостронгилоидоз	
2.2.1.8. Трихинеллез	
2.2.1.9. Трихоцефалез	
2.2.1.10. Энтеробиоз	
2.2.1.11. Капилляриозы	
2.2.1.11.1. Кишечный капилляриоз	
2.2.1.11.2. Капилляриоз легочный	
2.2.1.11.3. Капилляриоз печеночный	
<b>2.2.2. Трематоды</b>	
2.2.2.1. Гетерофиоз	
2.2.2.2. Парагонимоз	
2.2.2.3. Метагонимоз	
2.2.2.4. Клонорхоз	
2.2.2.5. Описсторхоз	
2.2.2.6. Фасциолез	
2.2.2.7. Шистосомозы	
<b>2.2.3. Цестодозы</b>	
2.2.3.1. Тениидозы	
2.2.3.2. Дифиллоботриоз	
2.2.3.3. Гименолепидоз	
<b>2.2.4. Заболевания, вызванные мигрирующими личинками гельминтов животных</b>	
2.2.4.1. Кожная форма ( <i>Larva migrans cutanea</i> )	
2.2.4.2. Висцеральная форма ( <i>Larva migrans visceralis</i> )	
2.2.4.2.1. Токсокароз	
2.2.4.2.2. Спарганимоз	
2.2.4.2.3. Эхинококкозы	

2.2.4.2.4. Альвеококкоз	
<b>2.3. Заболевания вызываемые эктопаразитами</b>	
2.3.1. Чесотка	
2.3.2. Педикулез	
<b>Глава 3</b>	
<b>ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ</b>	
<b>3.1. ВИЧ инфекция</b>	
<b>3.2. Вирусные гепатиты</b>	
3.2.1. Гепатит А	
3.2.2. Гепатит Е	
3.2.3. Гепатит В	
3.2.4. Гепатит Д	
3.2.5. Гепатит С	
3.2.6. Гепатит G	
<b>3.3. Герпетическая инфекция</b>	
3.3.1. Герпетическая инфекция, вызванная вирусами 1 и 2 типов	
3.3.2. Герпетическая инфекция, вызванная вирусом 3 типа	
3.3.2.1. Ветряная оспа	
3.3.2.2. Опоясывающий лишай	
3.3.3. Герпетическая инфекция, вызванная вирусом 4 типа	
3.3.4. Герпетическая инфекция, вызванная вирусом 5 типа	
3.3.5. Инфекции, вызванные вирусом герпеса VI типа	
3.3.6. Инфекции, вызванные вирусом герпеса VII типа	
3.3.7. Инфекции, вызванные вирусом герпеса VIII типа	
<b>3.4. Арбовирусные лихорадки</b>	
3.4.1. Лихорадка Западного Нила	
3.4.2. Лихорадка Росс-ривер	
3.4.3. Лихорадка Синдбис	
3.4.4. Лихорадка Майяро	
3.4.5. Лихорадка О'Ньюг-Ньюнг	
3.4.6. Карельская лихорадка	
3.4.7. Москитная лихорадка	
3.4.8. Лихорадка Тягиня	
3.4.9. Лихорадка Оропуш	
3.4.10. Иссык-Кульская лихорадка	
3.4.11. Лихорадка Татагине	
3.4.12. Лихорадка Тамды	
3.4.13. Колорадская клещевая лихорадка	
3.4.14. Лихорадка долины Сырдарьи	
3.4.15. Лихорадка Чикунгунья	

<b>3.5. Арбовирусные заболевания с преимущественным поражением ЦНС</b>	
<b>3.5.1. Шотландский энцефаломиелит овец</b>	
<b>3.5.2. Японский энцефалит</b>	
<b>3.5.3. Западный энцефаломиелит лошадей</b>	
<b>3.5.4. Восточный энцефаломиелит лошадей</b>	
<b>3.5.5. Венесуэльский энцефаломиелит лошадей</b>	
<b>3.5.6. Энцефалит Росио</b>	
<b>3.5.7. Энцефалит Ильеус</b>	
<b>3.5.8. Энцефалит Сент-Луис</b>	
<b>3.5.9. Энцефалит Повассан</b>	
<b>3.5.10. Энцефалит Рио-Браво</b>	
<b>3.5.11. Калифорнийский энцефалит</b>	
<b>3.5.12. Энцефалит долины Муррея</b>	
<b>3.5.13. Клещевой энцефалит</b>	
<b>3.6. Геморрагические лихорадки</b>	
<b>3.6.1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом</b>	
<b>3.6.2. Конго-крымская геморрагическая лихорадка</b>	
<b>3.6.3. Омская геморрагическая лихорадка</b>	
<b>3.6.4. Лихорадка желтая</b>	
<b>3.6.5. Марбургская вирусная болезнь</b>	
<b>3.6.6. Вирусная болезнь Эбола</b>	
<b>3.6.7. Лихорадка Денге</b>	
<b>3.6.8. Болезнь леса Киассанур</b>	
<b>3.6.9. Лихорадка Рифт-Валли</b>	
<b>3.6.10. Геморрагическая лихорадка Ласса</b>	
<b>3.6.11. Аргентинская геморрагическая лихорадка</b>	
<b>3.6.12. Боливийская геморрагическая лихорадка</b>	
<b>3.7. Вирусные заболевания с характерной экзантемой</b>	
<b>3.7.1. Корь</b>	
<b>3.7.2. Краснуха</b>	
<b>3.8. ОРВИ</b>	
<b>3.8.1. Грипп</b>	
<b>3.8.2. Аденовирусная инфекция</b>	
<b>3.8.3. Парагрипп</b>	
<b>3.8.4. Респираторно-синцитиальная вирусная инфе</b>	
<b>3.8.5. Риновирусные заболевания</b>	
<b>3.8.6. Реовирусная инфекция</b>	
<b>3.9. Ротавирусная инфекция</b>	
<b>3.10. Бешенство</b>	
<b>3.11. Энтеровирусные заболевания</b>	

<b>3.11.1. Энтеровирусная инфекция</b>	
<b>3.11.2. Полиомиелит</b>	
<b>3.12. Папилломовирусная инфекция</b>	
<b>3.13. Эпидемический паротит</b>	
<b>3.14. Коронавирусная инфекция</b>	
<b>3.15. Ящур</b>	
<b>3.16. Коровья оспа</b>	
<b>3.17. Норволквиральная инфекция</b>	
<b>Глава 4</b>	
<b>ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ</b>	
<b>4.1. Дерматофитии</b>	
<b>4.1.1. Эпидермофития</b>	
<b>4.1.2. Руброфития</b>	
<b>4.1.3. Трихофития</b>	
<b>4.1.4. Микроспория</b>	
<b>4.1.5. Фавус</b>	
<b>4.1.6. Онихомикозы</b>	
<b>4.2. Кератомикозы</b>	
<b>4.2.1. Разноцветный (отрубевидный) лишай</b>	
<b>4.2.2. Черепицеобразный микоз</b>	
<b>4.2.3. Шимбери</b>	
<b>4.2.4. Черный лишай</b>	
<b>4.2.5. Тропический белый лишай</b>	
<b>4.2.6. Тропический желтый лишай</b>	
<b>4.2.7. Пьедра</b>	
<b>4.3. Кандидозы (монилиаз)</b>	
<b>4.3.1. Кандидоз слизистых</b>	
<b>4.3.2. Кандидоз кожи</b>	
<b>4.4. Глубокие микозы</b>	
<b>4.4.1. Мицетома</b>	
<b>4.4.2. Хромомикоз</b>	
<b>4.4.3. Споротрихоз</b>	
<b>4.4.4. Криптококкоз</b>	
<b>4.4.5. Гистоплазмоз</b>	
<b>4.4.6. Североамериканский бластомикоз</b>	
<b>4.4.7. Бластомикоз южноамериканский</b>	
<b>4.4.8. Бластомикоз келоидный</b>	
<b>4.4.9. Кокцидиоидоз</b>	
<b>4.4.10. Аспергиллез</b>	

<b>4.4.11. Пневмоцистоз</b>	
<b>4.4.12. Мукороз</b>	
<b>4.4.13. Пенициллез</b>	
<b>4.4.14. Цефалоспориоз</b>	
<b>4.4.15. Кладоспориоз</b>	
<b>4.4.16. Риноспориоз</b>	
<b>4.5. Себорейный дерматит и перхоть</b>	
<b>Глава 5</b>	
<b>ПРИОНОВЫЕ БОЛЕЗНИ</b>	
<b>5.1. Подострые трансмиссивные спонгиформные энцефалопатии</b>	
<b>5.1.1. Болезнь Крейтцфельда-Якоба</b>	
<b>5.1.2. Болезнь Куру</b>	
<b>5.1.3. Синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера</b>	
<b>5.1.4. Фатальная семейная бессонница</b>	
<b>5.1.5. Хроническая прогрессирующая энцефалопатия детского возраста (болезнь Альперса)</b>	
<b>5.2. Спонгиформный миозит с прион-ассоциированными включениями</b>	

## ВВЕДЕНИЕ

Большое значение инфекционных болезней в медицинской практике, обусловлено их широким распространением и влиянием на здоровье населения. Это неудивительно, так как 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% от всех детских смертельных случаев. Эти цифры свидетельствуют о том, что инфекционные болезни по-прежнему играют значительную роль в патологии человека, они были чрезвычайно актуальны в XX веке и будут не менее актуальны в XXI веке.

Инфекционные и паразитарные болезни остаются одними из важнейших причин массовых заболеваний, нарушений развития детей, нетрудоспособности, инвалидизации и преждевременной смерти взрослых людей. 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 в себя 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 не возможно без применения современных методов лабораторной диагностики. Использование современных высокочувствительных и специфичных методов диагностики 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, противопарази-

тарных и противовирусных препаратов, что создает условия для проведения 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 различных специальностей при оказании помощи больным с инфекционной патологией.

## Глава 1

# БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

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

Микробиологическое исследование имеет большое значение в диагностике, профилактике и лечении инфекционных заболеваний. Оно представляет собой многоступенчатый процесс (забор проб клинического материала и транспортировку его в лабораторию, проведение первичного посева и получение чистой культуры, дифференциацию и идентификацию 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 производится забор для микробиологического исследования ликвора, мочи, кала, крови, материала из зева. Ликвор целесообразно забирать шприцом при спинномозговой пункции после тщательной дезинфекции кожи и немедленно доставлять в теплом виде в лабораторию или сохранять до посева при температуре 35-37°C. Для микробиологического исследования мочи необходимо использовать 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 шприцом из вены после тщательной дезинфекции кожи. Посев крови необходимо делать у постели больного над спиртовкой. Из зева забор материала производят тампоном с миндалин, дужек, язычка, задней стенки глотки. В случаях проведения исследований на менингококк забор материала производят изогнутым тампоном из носоглотки. Материал со слизистой носа забирают одним ватным тампоном из обеих ноздрей. Мокроту собирают утром после туалета полости рта в стерильную банку. В качестве транспортных сред лучше использовать среды Стюарта и Амиеса, которые позволяют увеличить срок доставки материала в бактериологическую лабораторию до 48 часов.

В настоящее время антибиотикоустойчивость является проблемой не только при госпитальных, но и при внебольничных инфекциях. Необходи-

мо указать, что устойчивость возбудителей к антибиотикам может варьировать в широких пределах в различных регионах. Некоторые возбудители инфекционных заболеваний 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*, также развивается резистентность к широкому ряду антибиотиков. Принципиально важным для практики моментом является 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 возникновению проблем резистентности. Лечебные учреждения, в которых существуют проблемы резистентности, должны не только проводить анализ общего количества используемых антибиотиков, но и обратить внимание на важнейший фактор - какие именно антибиотики 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, метод диффузии 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 проведение исследований для практических целей по определению антибиотикорезистентности микроорганизмов при отсутствии стандартизированных методик для конкретного антибактериального препарата или возбудителя заболевания не рекомендуется из-за отсутствия обоснованных критериев оценки результатов и высокой вероятности получения

недостовверных результатов. В таких случаях результаты исследований не могут служить основанием для назначения антимикробного препарата. Очень осторожно необходимо 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 антибиотикорезистентности микроорганизмов, относящихся к таксономическим группам, которым характерна высокая частота распространения приобретенной устойчивости. Нет необходимости исследовать антибиотикорезистентность 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 инфекционными заболеваниями, при которых выбор антибактериального препарата полностью основывается на клиническом диагнозе, поскольку микроорганизм, вызывающий заболевание, 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 случаях, необходимо придерживаться общих правил назначения антибактериальных препаратов. Необходимо наиболее точно установить диагноз с определением очага инфекции, возбудителя заболевания и его чувствительности к антибактериальным препаратам. Последнего легче достичь, если материал для определения возбудителя 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 провести выбор конкретного препарата 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 назначаться даже при подозрении на бактериальную инфекцию. Преждевременное или необоснованное назначение антибактериальных препаратов является ошибочной тактикой, так как 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.).

При решении вопроса о целесообразности назначения антибактериальных средств следует учитывать, что в лечении больных хроническими инфекционными заболеваниями и в некоторых случаях острыми (гастроэнтерит и др.) далеко не всегда требуется назначение антибиотиков. Врач всегда должен проводить выбор оптимальных доз препаратов, кратности и способов введения, при этом необходимо определить длительность курса проводимой антибактериальной терапии.

Желательно проведение микробиологического контроля за излечением. Нецелесообразно назначение антибактериальных препаратов для лечения бактерионосителей. В этих случаях более рациональным является проведение мероприятий с целью нормализации естественной флоры (исключением является брюшной тиф).

Лечебный 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. Представленные в таблицах 1-11 данные могут служить определенным ориентиром, позволяющим выбрать антибиотик при известной этиологии заболевания.

Врач, выписывающий антибиотик, должен самостоятельно решать, какой антибиотик наиболее пригоден в том или ином случае, при этом необходимо учитывать, что информация, содержащаяся в инструкциях, прилагаемых к упаковкам антибиотиков носит только ориентировочный характер. Еще более серьезной проблемой является необоснованное применение антибиотиков исключительно на эмпирической основе, т.е. несмотря на отсутствие точного 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 совсем бывает оправдано. Во время вспышки инфекции применение антибиотиков в целом должно быть ограничено. Это ограничение должно носить избирательный характер, оно 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.

Таблица 1

**Антибактериальные препараты эффективные против  
грамположительных кокков**

<b>БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ</b>	<b>АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>	
	<b>РЕКОМЕНДУЕМАЯ</b>	<b>РЕЗЕРВНАЯ</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Staphylococcus:</b> <i>S. aureus</i> Метициллинчувствительные  Метициллинрезистентные  <i>S. epidermidis</i> <i>S. saprophyticus</i>	Пенициллиназорезистентные пенициллины: оксациллин, клоксациллин, нафциллин ± рифампицин или гентамицин  Ванкомицин ± рифампицин или гентамицин, линезолид  Ампициллин, амоксициллин, фторхинолоны	Цефалоспорины I поколения, клиндамицин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин, имипенем, фторхинолоны  Фторхинолоны  Цефалоспорины, ванкомицин ± рифампицин или гентамицин, линезолид
<b>Streptococcus:</b> <i>S. pyogenes (serogr. A)</i> <i>S. agalactiae (serogr. B)</i> <i>S. salivarius</i> <i>S. sanguis</i> <i>S. mutans</i>  <i>S. pneumoniae</i>	Пенициллин G или V, или ванкомицин   Амоксициллин, ампициллин, азитромицин	Эритромицин, все бета-лактамы антибиотиками, азитромицин, кларитромицин, линезолид   Цефалоспорины, азитромицин, хлорамфеникол, клиндамицин, ванкомицин, линезолид
<b>Enterococcus:</b> <i>E. faecalis (serogr. D)</i> <i>E. faecium (serogr. D)</i>  Ванкомицинрезистентные	Пенициллин G (или ампициллин или амоксициллин) + гентамицин Ципрофлоксацин + гентамицин + рифампицин, линезолид  Фторхинолоны, хлорамфеникол, тетрациклин, линезолид	Ванкомицин + гентамицин, ампициллин, фторхинолоны, имипенем   Новобиоцин + ципрофлоксацин или доксициклин Ампициллин + ципрофлоксацин + аминокликозиды Нитрофурантоин
<b>Peptostreptococcus (анаэробы):</b> <i>P. anaerobius</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	Пенициллин G, ампициллин или амоксициллин	Цефалоспорины I поколения, клиндамицин, хлорамфеникол, меропенем, эритромицин, доксициклин, ванкомицин, имипенем

Таблица 2

Антибактериальные препараты эффективные против  
грамотрицательных кокков

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ	АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
	РЕКОМЕНДУЕМАЯ	РЕЗЕРВНАЯ
<b>Neisseria:</b> <i>N.meningitidis</i>  <i>N.gonorrhoeae</i>	Пенициллин G  Цефтриаксон	Ампициллин, цефтриаксон, цефотаксим, хлорамфеникол, рифампицин, ко-тримоксазол  Цефиксим, фторхинолоны, спектиномицин, ампициллин/сульбактам + пробенесид, канамицин
<b>Acinetobacter:</b> <i>A.calcoeceticus</i> <i>A.baumannii</i>	Имипенем, меропенем	Амикацин + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин), цефтазидим, цефепим, тетрациклин, антипсевдомонадные пенициллины (тикарциллин, пиперациллин, мезлоциллин)
<b>Moraxella:</b> <i>M.catarrhalis</i> <i>M.lacunata</i>	Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II-III поколения	Сульфаметоксазол/тримето-прим, эритромицин, доксициклин, цiproфлоксацин, азитромицин, кларитромицин

Таблица 3

Антибактериальные препараты эффективные против грамотрицательных факультативных анаэробов

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ	АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
	РЕКОМЕНДУЕМАЯ	РЕЗЕРВНАЯ
1	2	3
<b>Escherichia:</b> <i>E.coli</i>	Цiproфлоксацин, офлоксацин, ко-тримоксазол (только в зоне чувствительности)	Ампициллин, цефалоспорины III поколения, имипенем/циластатин, меропенем, антипсевдомонадные аминогликозиды
<b>Citrobacter:</b> <i>C.diversus</i> <i>C.freundii</i>	Имипенем, меропенем	Цефалоспорины II-III поколения, фторхинолоны, аминогликозиды
<b>Salmonella:</b> <i>S.typhi</i> <i>S.paratyphi A,B,C</i>  <i>S.enteritidis</i>  <i>S.typhimurium</i>	Хлорамфеникол, цiproфлоксацин  Ампициллин, хлорамфеникол  Цiproфлоксацин, налидиксовая кислота, нетилмицин, амикацин	Цефтриаксон, цефоперазон, ампициллин, ко-тримоксазол  Цiproфлоксацин  Меропенем, полимиксин В
<b>Shigella:</b> <i>S.dysenteriae</i> <i>S.flexneri</i> <i>S.boydii</i> <i>S.sonnei</i>	Цiproфлоксацин, налидиксовая кислота	Ампициллин, цефотаксим, цефепим, азитромицин

Продолжение таблицы 3

<b>Klebsiella:</b> <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
<b>Enterobacter:</b> <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
<b>Serratia:</b> <i>S.marcescens</i>	Гентамицин, цефалоспорины III поколения, имипенем, меропенем, фторхинолоны	Азтреонам Антипсевдомонадные пенициллины + аминогликозиды, цефепим
<b>Proteus:</b> <i>P.mirabilis</i>  <i>P.vulgaris</i>	Ампициллин  Цефалоспорины III покол., фторхинолоны	Ампициллин/сульбактам, аминогликозиды, имипенем, меропенем, азтреонам
<b>Morganella:</b> <i>M.morganii</i>	Меропенем, имипенем/циластатин, цефалоспорины III поколения	Ципрофлоксацин, азтреонам, аминогликозиды
<b>Providencia:</b> <i>P.rettgeri</i> <i>P.alcalifaciens</i>	Цефалоспорины III поколения, ципрофлоксацин	Аминогликозиды, антипсевдомонадные пенициллины, имипенем, меропенем, ко-тримоксазол
<b>Hafnia:</b> <i>H.alvei</i>	Аминогликозиды, меропенем, имипенем	Хлорамфеникол, ципрофлоксацин, цефепим, антипсевдомонадные пенициллины
<b>Edwardsiella:</b> <i>E.tarda</i>	Ампициллин	Цефалотин, аминогликозиды, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, тетрациклин
<b>Yersinia:</b> <i>Y.enterocolitica</i>  <i>Y.pestis</i>  <i>Y.pseudotuberculosis</i>	Норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин  Стрептомицин  Ципрофлоксацин, доксициклин	Ко-тримоксазол, аминогликозиды, цефалоспорины III поколения, хлорамфеникол  Хлорамфеникол, тетрациклин, гентамицин  Цефалоспорины III поколения, аминогликозиды
<b>Vibrio:</b> <i>V.cholerae</i>  <i>V.parahemolyticus</i>  <i>V.vulnificus</i>	Доксициклин, фторхинолоны  Доксициклин  Доксициклин + аминогликозиды	Ко-тримоксазол, фуразолидон  Фторхинолоны  Хлорамфеникол

## Окончание таблицы 3

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

Таблица 4

Антибактериальные препараты эффективные против  
грамотрицательных факультативных аэробов

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ	АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
	РЕКОМЕНДУЕМАЯ	РЕЗЕРВНАЯ
<b>Pseudomonas:</b> <i>P. aeruginosa</i>  <i>P. cepacia</i>  <i>P. (pseudo-) mallei</i>	Аминогликозиды, антипсевдомонадные пенициллины, цефтазидим, цефоперазон, меропенем, имипенем  Ко-тримоксазол  Цефтазидим	Фторхинолоны, тикарциллин/клавуланат, азтреонам, цефепим  Ампициллин/сульбактам, цiproфлоксацин, цефтазидим, хлорамфеникол  Ко-тримоксазол, цефотаксим, меропенем, имипенем, амоксициллин/клавуланат
<b>Xanthomonas:</b> <i>X. maltophilia</i>	Сульфаметоксазол/триметоприм	Тикарциллин/клавуланат, цiproфлоксацин, офлоксацин, цефтазидим

## Окончание таблицы 4

<b>Legionella:</b> <i>L.pneumophila</i> <i>L.micdadei</i>	Эритромицин (азитромицин)+рифампицин Фторхинолоны+рифампицин	Рифампицин+доксициклин, кларитромицин, ко-тримоксазол
<b>Brucella:</b> <i>B.melitensis</i> <i>B.abortus</i>	Доксициклин+стрептомицин или гентамицин	Ко-тримоксазол+гентамицин или доксициклин+рифампицин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, рифампицин+цефалоспорины III поколения
<b>Bordetella:</b> <i>B.pertussis</i> <i>B.bronchiseptica</i>	Эритромицин	Ко-тримоксазол, ампициллин, азитромицин, кларитромицин
<b>Francisella:</b> <i>F.tularensis</i>	Стрептомицин, гентамицин	Доксициклин, хлорамфеникол, парентеральные цефалоспорины III поколения, рифампицин

Таблица 5

Антибактериальные препараты, эффективные против  
грамотрицательных анаэробов

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ	АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
	РЕКОМЕНДУЕМАЯ	РЕЗЕРВНАЯ
<b>Bacteroides:</b> <i>B.fragilis</i> <i>B.oralis</i> <i>B.melaninogenicus</i>	Метронидазол	Клиндамицин, цефокситин, имипенем, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин, ампициллин/сульбактам, цефотетан, цефокситин, хлорамфеникол
<b>Fusobacterium:</b> <i>F.nucleatum</i> <i>F.varium</i>	Пенициллин G, ампициллин, метронидазол, клиндамицин	Хлорамфеникол, тетрациклины, ампициллин/сульбактам, цефтриаксон, цефотетан, цефокситин, имипенем

Таблица 6

Антибактериальные препараты, эффективные против  
грамотрицательных спорообразующих анаэробов

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ	АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
	РЕКОМЕНДУЕМАЯ	РЕЗЕРВНАЯ
<b>Bacillus (аэробы):</b> <i>B.anthraxis</i>  <i>B.cereus</i> <i>B.subtilis</i>	Пенициллин G, ципрофлоксацин  Ванкомицин, клиндамицин	Доксициклин, эритромицин  Фторхинолоны, аминогликозиды, имипенем
<b>Clostridium (анаэробы):</b> <i>C.botulinum</i>  <i>C.tetani</i> <i>C.perfringens</i>	Ампициллин  Пенициллин G	Хлорамфеникол  Доксициклин, эритромицин, хлорамфеникол, цефокситин, антипсевдомонадные пенициллины,

<i>C.difficile</i> <i>C.ramosum</i> <i>C.novy</i> <i>C.septicum</i>	Метронидазол Ванкомицин	имипенем, клиндамицин  Ванкомицин ± рифампицин, бацитрацин
--	----------------------------	--

Таблица 7

Антибактериальные препараты, эффективные против грамположительных неспорообразующих бактерий

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ	АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
	РЕКОМЕНДУЕМАЯ	РЕЗЕРВНАЯ
<b>Listeria:</b> <i>L.monocytogenes</i>	Ампициллин ± гентамицин	Ко-тримоксазол, тетрациклин, хлорамфеникол, пенициллин G
<b>Erysipelothrix:</b> <i>E.rhusiopathiae</i>	Пенициллин G, ампициллин	Парентеральные цефалоспорины I поколения, эритромицин
<b>Corynebacterium:</b> <i>C.diphtheriae</i>  <i>C.pseudotuberculosis</i> <i>C.jejkeium</i>	Эритромицин  Ванкомицин	Пенициллин, клиндамицин, рифампицин Ципрофлоксацин

Таблица 8

Антибактериальные препараты, эффективные против актиномицет и близких к ним микроорганизмов

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ	АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
	РЕКОМЕНДУЕМАЯ	РЕЗЕРВНАЯ
<b>Actinomyces (анаэробы):</b> <i>A.israelii</i>	Ампициллин, пенициллин G	Доксициклин, клиндамицин, эритромицин, парентеральные цефалоспорины, меропенем, имипенем/циластатин
<b>Mycobacterium:</b> <i>M.tuberculosis</i>	Изониазид+ рифампицин +пиразинамид+ этамбутол (или стрептомицин)	Амикацин+ципрофлоксацин+ этамбутол+пиразинамид
<i>M.bovis</i>	Изониазид+рифам-пицин+ этамбутол	
<i>M.avium-intracellulare</i>	Кларитромицин+ этамбутол (клоfazимин или рифампицин)	Изониазид + рифампицин + этамбутол + стрептомицин
<i>M.chelonei</i>	Амикацин, эритромицин	Кларитромицин
<i>M.fortuitum</i>	Амикацин, клари-тромицин Ципрофлоксацин	Ко-тримоксазол, имипенем, доксициклин, эритромицин

<i>M. haemophilum</i>	Рифампицин+изо- ниазид+этамбутол	Циклосерин, канамицин, рифабутин
<i>M. kansasii</i>	Рифампицин+этам-бутол	Кларитромицин, эритромицин, амикацин, ципрофлоксацин
<i>M. marinum</i>	Изониазид или рифампицин	Рифампицин+миноциклин (или ко- тримоксазол), кларитромицин
<i>M. scrofulaceum</i>	Рифампицин+ами-кацин	Стрептомицин+циклосерин
<i>M. ulcerans</i>	Дапсон + рифампи- цин+клофаземин	Этамбутол+ сульфаметоксазол/ триметоприм
<i>M. leprae</i>		Дапсон+рифампицин +этионамид (протиона- мид)

Таблица 9

Антибактериальные препараты, эффективные против спирохет

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ	АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
	РЕКОМЕНДУЕМАЯ	РЕЗЕРВНАЯ
<b>Treponema:</b> <i>T. pallidum</i>  <i>T. Vincentii</i>	Пенициллин	Доксициклин, цефтриаксон
<b>Borrelia:</b> <i>B. burgdorferi</i>  <i>B. recurrentis</i>	Цефтриаксон, цефотаксим, доксициклин  Доксициклин	Пенициллин G, амоксициллин, цефуроским, азитромицин  Эритромицин, пенициллин G, хлорамфеникол
<b>Leptospira:</b> <i>L. interrogans</i>	Пенициллин G, ампицил- лин	Доксициклин, эритромицин, клиндамицин

Таблица 10

Антибактериальные препараты, эффективные против  
внутриклеточных бактерий

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ	АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
	РЕКОМЕНДУЕМАЯ	РЕЗЕРВНАЯ
<b>Rickettsia:</b> <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> <i>R. rutchkovskyi</i>	Доксициклин       Доксициклин, ципрофлок- сацин	Хлорамфеникол       Эритромицин

<i>R. burnetii</i> <i>Rickettsia conori</i>	Доксициклин, ципрофлоксацин	Хлорамфеникол
<b>Coxiella:</b> <i>C. burnetii</i>	Доксициклин, эритромицин	Ципрофлоксацин Хлорамфеникол
<b>Chlamydia:</b> <i>C. trachomatis</i>	Доксициклин	Эритромицин, азитромицин, кларитромицин
<b>Chlamydiaphila:</b> <i>C. pneumoniae</i> <i>C. psittaci</i>	Доксициклин, азитромицин	Эритромицин, офлоксацин, ципрофлоксацин

Таблица 11

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

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ	АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
	РЕКОМЕНДУЕМАЯ	РЕЗЕРВНАЯ
<b>Mycoplasma:</b> <i>M. pneumoniae</i>	Эритромицин, азитромицин, кларитромицин	Доксициклин
<i>M. hominis</i>	Доксициклин	Эритромицин, клиндамицин
<b>Ureaplasma:</b> <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 килограмм массы тела. Большее количество или учащение стула свыше 10 раз в сутки соответствует критериям диареи в

этой возрастной группе. К 3 годам выделение кала достигает нормы для взрослых – 100 г/сут. Выделение стула в количестве 200 г/сут соответствует определению-диарея. Диарея продолжительностью менее 2-х недель 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*), характеризующееся 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 перитрихиально 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 3 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, выявление источников инфекции, путей передачи возбудителя.

Брюшнотифозные бактерии способны к L-трансформации, что, возможно, является результатом эволюционного приспособления возбудителя к выживанию в условиях иммунного 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 нескольких месяцев, хорошо переносят замораживание воды. 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 (тифо-паратифозные 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 являются эндемичными по этим инфекциям. По далеко неполным данным ими ежегодно болеет не менее 20 млн. человек и 800 тыс. случаев заканчивается летальным исходом. Широкие экономические и др. 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 проведением комплекса мероприятий как общественного, так и медицинского характера, в том числе внедрение в лечебную практику этиотропной терапии, профилактической вакцинации и др.

Механизм передачи возбудителей фекально-оральный, реализация которого может осуществляться водным, пищевым или контактно-бытовым путями. Контактно-бытовой путь передачи *S. typhi* наблюдается редко, преимущественно среди детей. Данный путь передачи реализуется при непосредственных контактах с источниками инфекции или загрязнен-

ными их выделениями предметами в условиях низкой санитарной культуры и коммунального благоустройства. В этом отношении определенное значение в эпидемиологии брюшного тифа может играть так называемый "мушинный 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% людей.

### **Патогенез**

Для возникновения заболевания необходимо попадание в желудочно-кишечный тракт 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 системы, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения.

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

патией - своеобразной заторможенностью больных, 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 может развиваться инфекционно-токсический шок, происходит нарушение тонуса периферических сосудов (артериол и сфинктеров посткапиллярных венул). У таких 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 (МФС). В зависимости от функционального состояния МФС микробы в органах либо погибают, либо обуславливают различные очаговые поражения (менингиты, остеомиелиты, пиелиты, пневмонии, абсцессы).

Существенным является также усиление функции выделительных систем - гепатобилиарной, мочевыделительной и др., которыми бактерии выводятся из организма (желчью, мочой, испражнениями). При достаточной иммунологической 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 иммуногенеза в результате антибиотикотерапии.

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

1 период (1-ая неделя болезни) - набухание групповых лимфатических фолликулов, или стадия мозговидного набухания.

2 период (2-ая неделя болезни) - сопровождается частичным некрозом этих образований - стадия некроза.

3 период (3-я неделя болезни) - отторжение некротизированной ткани и образование язв.

4 период (конец 3-ей, начало 4-ой недели болезни) - период чистых язв.

5 период (5-6 нед. болезни) - заживление и рубцевание язв.

Таким образом, в анатомическом отношении инфекционный процесс продолжается не менее 4 - 5 недель. 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 (печени, селезенке, костном мозге и др.). Гистологически в них появляются так называемые тифозные гранулемы, состоящие из крупных клеток со светлыми ядрами. В течении болезни в паренхиматозных органах обнаруживаются дистрофические изменения, особенно выраженные в печени, почках, миокарде, нервной ткани и др.

### **Клиника**

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 больных 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), степени тяжести (легкая, среднетяжелая, тяжелая) и наличия рецидивов и осложнений.

В течении болезни выделяются следующие периоды: начальный, разгара болезни, угасания клинических проявлений и выздоровления.

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 ежедневно ступенеобразно повышается и к 5-7 дню достигает 39-40°C. Нарастает интоксикация, усиливаются головная боль и адинамия, исчезает аппетит, нарушается сон (сонливость днем, бессонница ночью). Стул обычно задержан, часто появляется метеоризм. В начальном периоде болезни при обследовании больных выявляются объективные признаки интоксикации без отчетливых органических поражений. Отмечается вялость и заторможенность больных, бледность кожи лица, сонливость. Характерна 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 Падалка); при пальпации здесь определяется урчание слепой кишки с наличием болевой реакции. С 3 - 5 дня болезни увеличивается селезенка, а к концу первой недели можно выявить увеличение печени.

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

На коже с 9-10 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 течение лихорадочного периода может наблюдаться появление свежих розеол (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, abortивные. Последние характеризуются развертыванием в начальном периоде более или менее типичных признаков заболевания, но с быстрым, через 7-10 дней, снижением температуры, исчезновением интоксикации с переходом в стадию выздоровления. При стертых заболеваниях (так называемый "амбулаторный тиф") отмечается кратковременная температура (3-7 дней), слабые симптомы токсикоза и

отсутствие многих характерных 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 также и результаты лабораторных исследований. Так, почти у половины 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 по эпидемиологическим показаниям и возможна в более ранние сроки болезни.

#### **Диагностика**

Диагностика ТПЗ, особенно в начальном периоде и в условиях спорадической заболеваемости представляет существенные затруднения и основывается на эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Между тем, очень важна ранняя диагностика (в первые 5-7 дней) и обязательная госпитализация больного даже при подозрении на эти заболевания (провизорная госпитализация).

Существенно важным для диагноза является учет данных, свидетельствующих о нарастании болезненных явлений лихорадки и интоксикации, без отчетливых органных поражений. Важно сочетание различных симптомов (интоксикации, 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 Рапопорт, а при их отсутствии - на стерильную дистиллированную воду (метод Клодницкого) или стерильную водопроводную воду (метод Самсонова). Применение иммунофлуоресцентного метода после подрашивания культуры в течение 10 - 12 ч позволяет получить предварительный результат, который должен быть обязательно подтвержден классическим методом гемокультуры. Вследствие того, что интенсивность бактериемии в течение заболевания меняется, при выполнении посевов крови рекомендуют засеивать на 1-й неделе болезни 10 мл крови, на 2-й - 15, на 3-й и позднее - 20 мл. Количество питательной среды должно в 10 раз превышать объем крови. Недостатком

классического метода гемокультуры является значительная продолжительность исследования - предварительные результаты можно получить на 3-ий, окончательные - к 5-ому дню, 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 часов после посева крови и некоторые новые методы выявления антигенов бактерий (ИФА, РИА).

Для диагностики ТПЗ проводят также одновременно посевы испражнений и мочи, а в периоде 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 том числе реакция агглютинации (Видаля), а в последнее время РНГА с O и Vi -антигенами для выявления специфических антител. Эти методы имеют меньшее значение для распознавания болезни, требуют исследования в динамике болезни (метод парных сывороток), а также исключения прививочных и анамнестических реакций.

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

### **Лечение**

Лечение больных должно быть комплексным, включающим в себя режим, диету, этиотропные, патогенетические и симптоматические средства с учетом тяжести болезни, фазы патологического процесса, осложнений, сопутствующих заболеваний. Режим в остром периоде болезни и до 7-10 дня нормальной температуры - постельный.

Необходимы покой, соблюдение гигиены полости рта и кожи. Диета в этом периоде должна быть механически и химически щадящей, способствовать уменьшению в кишечнике бродильных и гнилостных процессов, в то же время - достаточно калорийной (стол №4а и 4б). Кормят больных чаще (каждые 3-4 часа) и понемногу. Больной должен получать достаточное количество жидкости в виде морсов, настоя шиповника, чая, воды, подкисленной лимоном или клюквенным экстрактом. Назначаются витамины С и группы В. Исключаются 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. 12). В случае появления побочных реакций (диспептические расстройства) применяется парентерально (в/м, в/в) левомицетин-сукцинат. Следует учитывать, что в связи с лечением указанным препаратом возможно угнетение кроветворения, развитие дисбактериоза,

поражение слизистых, а иногда (в начале курса) - эндотоксическая реакция.

Вместо левомецетина 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 на возможность использования для терапии ТПЗ хинолоновых химиопрепаратов - цiproфлоксацина и норфлоксацина. Фторхинолонам следует отдавать предпочтение при лечении завозных случаев брюшного тифа и паратифов (Таджикистан, Афганистан, Юго-Восточная Азия, Латинская Америка, Африка). 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 таблице 12, установлено, что на 8-й день клиническое выздоровление отмечалось у 86% больных, получавших азитромицин и 88% больных, получавших хлорамфеникол. При этом 100% 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 день от начала терапии возбудители не обнаруживались (Butler T., Spidhar C.B., Daga M.K. et al., 1997). Таким образом, азитромицин, применяемый 7-дневным курсом, не уступает по клинической и бактериологической эффективности при брюшном тифе, паратифах и может быть использован в регионах, эндемичных по хлорамфениколрезистентным штаммам *S.typhi* и в детской практике в виду меньших побочных эффектов в сравнении с хлорамфениколом.

Современные средства этиотропной терапии несмотря на их непосредственную эффективность не предупреждают появления рецидивов болезни и главное - развитие бактерионосительства. Для их профилактики некоторый эффект 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. 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 стимуляции репаративных процессов, профилактике и лечению осложнений. Важное значение имеют борьба с гипоксией,

коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. С целью дезинтоксикации в зависимости от тяжести болезни назначают парентеральное введение глюкозо-солевых растворов, сальбутамола, реополиглюкина, проводят гемосорбцию, гипербарическую оксигенацию.

Таблица 12

## Этиотропная терапия при тифо-паратифозных заболеваниях

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

В случаях развития кишечного кровотечения - лечение консервативное - абсолютный покой, холод на живот, голод в течении 10-12 часов с постепенным расширением диеты. Для остановки кровотечения применяют растворы кальция хлорида, аминокaproновой кислоты, фибриногена, викасола, а при массивных кровотечениях - переливание одногруппной донорской крови, плазмы, тромбоцитарной 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 3-кратных 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 угрожаемых групп населения считается показанной в условиях осложненной эпидситуации. Имеются разные типы вакцин (химические, парентеральные и пероральные).

### 1.1.2. Сальмонеллез

#### **Определение**

Сальмонеллез - острая инфекционная болезнь, вызываемая различными серотипами бактерий из рода *Salmonella*, характеризующаяся преимущественным поражением органов пищеварительного тракта (гастроэнтериты, колиты), реже протекает в виде генерализованных форм.

#### **Этиология**

В настоящее время известно более 2200 серотипов бактерий, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Salmonella*. По современной классификации, предложенной ВОЗ в 1987 году, 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 году, 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 рас-

тут на обычных питательных средах при температуре от +6 до +46°C (оптимум роста +37°C). Длительно сохраняются во внешней среде: в воде до 5 месяцев, в мясе и колбасных изделиях от 2 до 4 месяцев, в замороженном мясе - около 6 месяцев (в тушках птиц - более года), в молоке - до 20 дней, в кефире - до 2 месяцев, в сливочном масле - до 4 месяцев, в сырах - до 1 года, в яичном порошке - от 3 до 9 месяцев, в пиве - до 2 месяцев, в почве - до 18 месяцев. 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 сроки 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 том числе 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 трансвариальная передача сальмонелл. Определенное значение играет и человек (больной, носитель) как дополнительный источник. Животные могут выделять возбудителя месяцами, больной человек - от 3 дней до 3 недель. 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 людей 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 антибиотикоустойчивыми штаммами *S. typhimurium*. Госпитальные вспышки, преимущественно в детских стационарах, возникают чаще в холодные месяцы. Вспышки часто характеризуются высокой летальностью и могут продол-

жаться 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 желудочно-кишечный тракт сальмонеллы преодолевают эпителиальный барьер тонкого отдела кишечника и проникают в толщу тканей, где захватываются макрофагами. Сальмонеллы обладают способностью 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 приводит к нарушению транспорта 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 наблюдаются значительное нарушение водно-солевого обмена, уменьшение объема циркулирующей крови, понижение АД и развитие гиповолемического шока.

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

Как и при других инфекционных заболеваниях важное значение в эрадикации возбудителя при сальмонеллезе имеет система иммунитета. Иммуный ответ при сальмонеллезе характеризуется сочетанием местного

(кишечного) иммунитета - секреция IgA и слабовыраженной клеточной реакции. Образование антител у больных сальмонеллезом нередко рассматривают как реакцию, протекающую по типу вторичного иммунного ответа, так как большинство взрослых людей неоднократно в течение жизни контактирует с сальмонеллами, в результате чего развивается сенсibilизация организма и возможны реакции гиперчувствительности.

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

Патоморфологические изменения при сальмонеллезах, зависят от формы, степени тяжести течения болезни. При локализованных формах заболевания морфологически преобладает катаральное воспаление во всех отделах желудочно-кишечного тракта. 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 подслизистый слой. В подслизистом слое отмечается тромбоз вен с некрозами тканей, реактивной лейкоцитарной реакцией и отеком всей стенки кишечника.

При генерализованных формах заболевания с септическими проявлениями в желудочно-кишечном тракте наблюдается 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, увеличена селезенка, брыжеечные лимфатические узлы. В кишечнике регистрируется набухание, полнокровие и кровоизлияния в слизистой оболочке 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:

1. Гастроинтестинальная (локализованная), протекающая в гастритическом, гастроэнтеритическом, гастроэнтероколитическом и энтероколитическом вариантах;

2. Генерализованная форма в виде тифоподобного и септического вариантов;

3. Бактерионосительство: острое, хроническое и транзиторное;
4. 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°C и выше), появляются общая слабость, головная боль, озноб, тошнота, рвота, боли в эпигастриальной и пупочной областях, позднее присоединяется расстройство стула. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта наиболее выражены к концу первых и на вторые и третьи сутки от начала заболевания, их длительность зависит от тяжести болезни.

Для легкой формы сальмонеллеза характерна 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 повышается до 38-39°C, длительность лихорадки до 4-х дней, повторная рвота, стул до 10 раз в сутки, длительность поноса до 7 дней; отмечаются тахикардия, понижение АД, могут развиваться обезвоживание I-II степени, потеря жидкости до 6% массы тела.

При тяжелом течении гастроинтестинальной формы сальмонеллеза наблюдается высокая лихорадка (выше 39°C), которая длится 5 и более дней. 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 таких больных отмечается увеличение печени и селезенки, возможна иктеричность кожи и склер. Нередко наблюдаются сухость и цианоз кожи, афония, тахикардия, значительное понижение АД, судорги, что обусловлено нарушением водно-солевого обмена (обезвоживание II—III степени). Потери жидкости достигают 7-10% массы тела. Выявляются изменения со стороны почек: олигурия, альбуминурия, эритроциты и цилиндры в моче, повышается содержание остаточного азота. Может развиться 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, так как эти варианты сальмонеллеза весьма сходны по течению 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 появляется увеличение печени и селезенки. Длительность лихорадки 1-3 нед. Рецидивы отмечаются редко

Наиболее тяжелым вариантом генерализованной формы сальмонеллеза является септическая форма. Заболевание начинается остро, в первые дни оно 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 наблюдаются септический эндокардит, аортит с последующим развитием аневризмы аорты. Сравнительно часто возникают холецистохолангиты, 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 течение) и эпидемиологическим (лица, живущие в общежитиях, декретированное население) показаниям.

### **Диагностика**

Бактерионосительство - форма заболевания, при которой отсутствуют клинические симптомы, она выявляется при бактериологических и серологических исследованиях. Пациентов разделяют на следующие катего-

рии: 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 месяцев. Диагноз хроническое носительство устанавливается, если сальмонеллы выделяются более 3 месяцев, однако для подтверждения диагноза хронического носительства необходимо наблюдение в течение не менее 6 мес. с повторными бактериологическими исследованиями кала, мочи, дуоденального содержимого. О транзитном бактериовыделении 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 один день при последующих отрицательных исследованиях. Кроме того, должны быть отрицательными серологические исследования в динамике.

При гастроинтестинальных формах производят 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 решает выделение сальмонелл из крови. Особенно трудно диагностировать септические формы сальмонеллеза, протекающие без кишечных поражений. 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 вторичных септических очагов. Помимо выделения сальмонелл, используют серологические методы - реакцию агглютинации и РПГА. Более информативна последняя реакция. 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. Такие больные, как правило, за медицинской помощью не обращаются. В той ситуации, когда заболевание протекает в среднетяжелой и тяжелой форме, купирования диареи без лечения не наступает. 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 том числе сальмонеллы) могут длительно сохраняться в складках слизистой оболочки пищеварительного тракта. Для промывания желудка используют: 0,5% раствор натрия гидрокарбоната, 0,1% калия перманганата, возможно использование кипяченой

воды. Промывание желудка продолжают до отхождения чистых промывных вод, обычно не менее 3-5 литров жидкости, в некоторых случаях для этого требуется до 10 литров.

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

Обязательным компонентом лечения больных 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 (стол №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 рубленого 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. Рекомендуются кисели и желе из черники, кизила, несладкие компоты из сухофруктов, изюмный отвар, несладкий чай. В остром периоде болезни из диеты исключается цельное молоко. Сроки соблюдения строгой диеты определяются продолжительностью диспепсических расстройств. Переход больных 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 проводится не может, либо она 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 на кг. веса 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 трех раз в час обычно не снижает эффективность оральной регидратационной терапии, так как большая часть принятой жидкости остается. Однако иногда у больного может быть 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 (10% потери веса) 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 нужно начинать оральное введение жидкости при условии, если больной может пить.

4. Обезвоживание II-III, 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, вызванного лекарствами (такими как противорвотные и противосудорожные средства) должны получать ORS через носовой катетер или внутривенное введение жидкости. Больные, находящиеся в коматозном состоянии, должны получать жидкости внутривенно. Больные могут отказаться пить неправильно приготовленный ORS (слишком соленый или слишком теплый).

5. Нарушенное всасывание глюкозы. В редких случаях при острой диарее может возникать значительное нарушение всасывания глюкозы. Использование ORS у таких больных может привести к возникновению водянистой диареи с большим количеством глюкозы в стуле. Когда прекращается введение ORS в таких случаях, объем стула обычно уменьшается.

6. 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 может вызвать усиление диареи или рвоты, и поэтому оральная регидратация может быть неэффективной.

7. Вздутие живота или кишечная непроходимость. Если живот вздут, то ORS необходимо давать медленно. Если вздутие живота увеличивается, а кишечная непроходимость продолжается, то необходимо перейти к инфузионной терапии. Признаки паралитической непроходимости могут

быть вследствие воздействия лекарственных веществ, гипокалиемии, обструкции кишечника или другой хирургической патологии.

8. Олигоанурия как проявление острой почечной недостаточности.

9. Инфекционно-токсический шок.

10. Сахарный диабет.

В нашей стране раствор ORS (табл. 13) известен под названием «Оралит» или «Глюкосолан». Эти растворы в своем составе содержат гидрокарбонат натрия. «Цитроглюкосан» и «Регидрон» растворы для оральной регидратации содержат вместо гидрокарбоната цитрат натрия. Эти растворы незначительно отличаются по соотношению солей в растворах. Сахароза (сахар) может быть заменителем глюкозы в ORS. Для того, чтобы получить концентрацию равную глюкозы, концентрация сахарозы в г/л.должна быть в 2 раза больше, чем глюкозы. Сахароза гидролизуется 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 13

Состав ORS

<b>Компоненты</b>	<b>в г/л</b>	<b>Компоненты</b>	<b>в ммоль/л</b>
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 обезвоживанием 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 1,0-1,5 л/ч. уменьшение объемной скорости меньше 0,5 л/ч. приводит либо к необходимости перехода на внутривенную регидратацию, либо к затяжному течению II этапа лечения. Увеличение объемной скорости больше 1,5 л/ч.способствует усилению рвоты и снижению эффективности лечения. Кроме того должны соблюдаться следующие условия:

Температура растворов ORS должна быть 37-40<sup>0</sup> С. Холодные растворы хуже всасываются в кишечнике. Рекомендуется дробное применение раствора ORS – по 1 стакану в течение 8-12 минут.

В тех случаях, когда проведение оральной регидратационной терапии неосуществимо, проводится внутривенная регидратация, которая также осуществляется в 2 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 течении – 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 часов. Первый этап регидратации считается завершенным при условии восстановления гемодинамики, прекращения рвоты и восстановления диуреза.

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 часа, при малых – каждые 4-6 часов). Объемная скорость введения обычно составляет 40-60 мл/мин.

В большинстве случаев после использования парентеральной терапии на I этапе регидратации II этап проводится методом оральной регидратации.

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

У части больных, кроме того необходима, коррекция метаболического ацидоза. Метаболический ацидоз, 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, в некоторых случаях 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 использование при секреторной диарее индометацина как ингибитора биосинтеза простагландинов. Его назначают только в первые сутки заболевания по 50 мг. 3 раза в день с интервалами в 3 часа. Для подавления активности аденилатциклазы можно также использовать препа-

раты кальция. При этом глюконат кальция также назначается в первые сутки заболевания однократно в дозе 5 г.

Для лечения больных диареей возможно также использование энтеросорбентов. При этом наиболее целесообразно более раннее их назначение для сорбции токсинов бактерий. Наиболее известны такие препараты, как карболол, белосорб, другие препараты активированного угля, полифепан, смекта. При этом следует учитывать, что использование препаратов активированного угля сопровождается 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 таких препаратов является энтеросгель, который в отличие от других энтеросорбентов обладает избирательной способностью к выведению из организма только токсических веществ по их молекулярному весу, при этом не нарушается пристеночное пищеварение. Кроме сорбции токсинов, энтеросгель обладает способностью к адгезии микробных клеток энтеробактерий и последующей их деструкцией.

Можно применять и препараты опиоидного действия, в частности лоперамид (имодиум), обладающий способностью тормозить перистальтику кишечника. Действие препарата наступает быстро и продолжается 4-6 часов. Назначают данный препарат при острой диарее: вначале по 2 капсулы, затем по 1 после каждого акта дефекации, но не более 6 раз в сутки. Однако препарат, 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 (назначается по 2 таблетки 3 раза в день) и реасек (назначается по 1 таблетке 2-3 раза в день), имеющие в своем составе атропин.

Кроме того, целесообразно назначение препаратов, 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 антогонистической активностью по отношению к широкому спектру патогенных и условно-патогенных микроорганизмов кишечника, и тем самым нормализующих микрофлору кишечника. К ним относятся коли-бактерин, бифидумбактерин, лактобактерин, бактисубтил и более новые препараты: линекс, ацилак, бифилонг. Однако следует помнить, что назначение некоторых эубиотиков одновременно с антибиотиками нецелесообразно, т.к. антибиотики губи-

тельно действуют на микроорганизмы содержащиеся в составе эубиотиков. При легких формах заболеваний в назначении эубиотиков нет необходимости, имеющий место дисбактериоз в легкой степени купируется самопроизвольно после выздоровления.

При лечении больных острыми бактериальными кишечными инфекциями на фоне сопутствующей хронической патологии ЖКТ, лиц пожилого возраста, раннего детского возраста, при тяжелых формах заболеваний с длительно сохраняющимся диарейным синдромом показано также назначение ферментных препаратов: абомин, панкреатин, фестал, ораза и т.д.

Среди наиболее частых причинных 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 для проведения антибактериальной терапии при выборе препарата необходимо руководствоваться прежде всего наименьшей его токсичностью и стоимостью. При этом возможно использование ампициллина 1,0 г. внутримышечно 4-6 раз в сутки, хлорамфеникола 0,5 г. внутрь 4 раза в сутки или 1,0 г. внутримышечно 3 раза в сутки 5-7 дней. Использование ципрофлоксацина (0,5 г. внутрь 2 раза в сутки 3-5 дней) в данном случае не менее эффективно, но менее целесообразно, 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*. Что связано с высокой устойчивостью возбудителей к большинству антибиотиков. Применение антибактериальных препаратов в лечении больных нозокомиальным сальмонеллезом, вызванным *S. typhimurium* не позволяет добиться полного микробиологического излечения, 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).

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

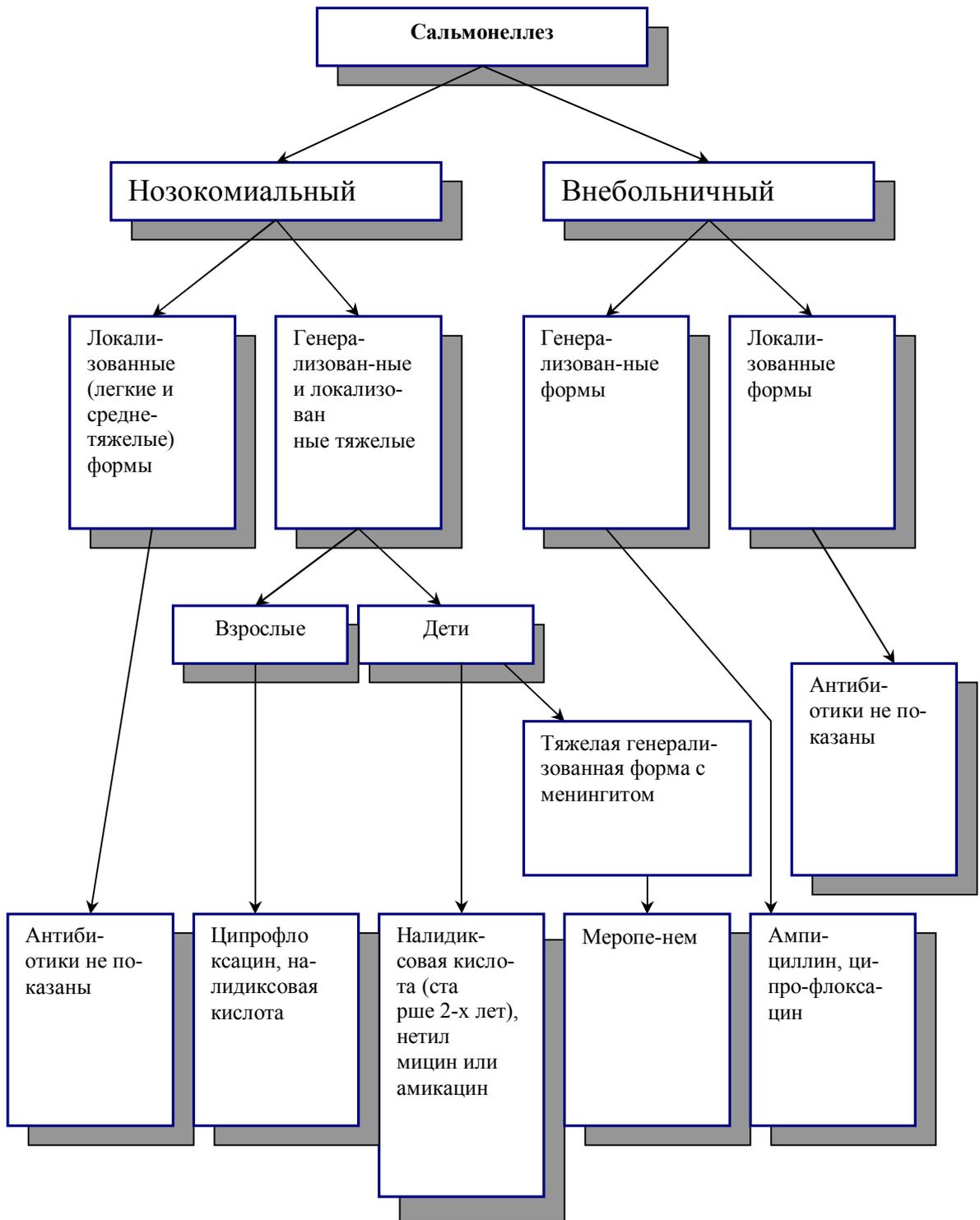


Рис. 1. Алгоритм антибактериальной терапии сальмонеллезов

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

Кроме того, даже при тяжелых формах заболевания крайне редко наблюдается генерализация процесса. В связи с чем показанием для назначения 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 для лечения детей следует считать нетилмицин, а для взрослых пациентов - может быть использован 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 при 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*, характеризующееся синдромами интоксикации и поражения желудочно-кишечного тракта с преимущественным повреждением слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки.

### **Этиология**

Возбудители шигеллеза относятся к роду *Shigella* сем. *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 том числе 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 том числе Ньюкастл (*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 и 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, постельных принадлежностях, игрушках, посуде, дверных ручках и т.д. При благоприятных условиях шигеллы способны к размножению в пищевых продуктах (салатах, винегретах, вареном мясе, фарше, вареной рыбе, молоке и молочных продуктах, компотах и киселях), особенно шигеллы Зонне. Шигеллы быстро погибают при действии дезинфицирующих средств, мгновенно - при кипячении; прямой солнечный свет они переносят до 30 мин; ультрафиолетовое облучение - 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 инфицирование менее чем 100 микробными клетками шигелл. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют больные легким и стертым течением острого шигеллеза, которые, как правило, не обращаются за медицинской помощью.

Среди 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 и до 2-3 недель. Особый интерес для клиницистов представляют вопросы, связанные с биологическими параметрами возбудителей, определяющими тяжесть течения заболевания, что характеризуется, как способностью продуцировать экзотоксин, так и способностью к 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. 2). Способность к адгезии определена генетически наличием у шигелл крупномолекулярной плазмиды 220 КБ; которая кодирует «фенотип инвазии». Эта плазида, 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 к проникновению в эпителиальную клетку и, кроме того, способны вызывать апоптоз макрофагов. Транспорт белков Ipa-B, Ipa-C, Ipa-D внутрь эукариотической клетки осуществляет специальная система секреции, относящаяся к III типу. Перечисленные белки вызывают интенсивную полимеризацию актина внутри М-клетки, расположенных в слизистой толстого кишечника, которая приводит к формированию псевдоподий, охватывающих бактериальную клетку, и вакуоли. Шигеллы не вызывают выраженного повреждения М-клеток, быстро мигрируют в подслизистый слой, где подвергаются фагоцитозу мононуклеарными фагоцитами, с последующим их апоптозом.

Рис. 2. Схема процесса инвазии при шигеллезе (P.J.Sansonetti, 2001).

В результате чего микроорганизмы вновь высвобождаются в подслизистый слой и могут проникать в интактные клетки слизистой толстого кишечника через их базолатеральные мембраны. Однако развитие клинических проявлений шигеллеза, в частности язвенно-геморрагического колита, по мнению P.J.Sansonetti (2000), связано не с непосредственно процессом инвазии шигелл, а с последующим интенсивным синтезом инфицированными колоноцитами ИЛ-8, TNF $\alpha$ , миграцией нейтрофилов и развитием мощной воспалительной реакции в очаге инфекции.

### **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 месяцев; заболевание, протекающее более 3 месяцев, 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. 14).

Таблица 14

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

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

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 возникают схваткообразные боли 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 и 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.

При гастроэнтероколитическом варианте в начальном периоде 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 лежащей слизи с прожилками крови, наличие ложных позывов, 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 производить до начала этиотропного лечения, помня при этом, что частота положительных результатов зависит от кратности проведенных анализов и сроков обследования больных.

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 в 7-10 дней. В последние годы стали использовать такие высокочувствительные серологические методы оп-

ределения антител и антигенов, как иммуноферментный анализ (ИФА), реакция коагуляции (РКА). Возможно применение с целью нахождения и определения концентрации антигенов в крови и моче больных таких известных методов как РАГА (реакция агрегатгемаглютинации) и РСК.

### Лечение

Сегодня очевиден тот факт, 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 века) высказывались предположения о том, что посредством 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, применение новых комбинаций средств, в том числе и мощных антибиотиков широкого спектра действия, шаблонное их применение создало 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 века, уже позволили установить, что имеет место постепенный рост числа резистентных штаммов к терапевтическим концентрациям фуразолидона и энтеросептола. Так, в 1970 -1974 годах от 1 и 6% штаммов шигелл Зонне были резистентны соответственно к фуразолидону и энтеросептолу, а в 1979 - 1980 годах указанные показатели уже равнялись 21 и 39%.

Обращают на себя внимание значительные колебания уровня резистентности шигелл в зависимости от серовара и географического региона выделенных штаммов. Так, среди микроорганизмов, выделенных в Гонг-Конге в период с 1986 по 1995 гг. наблюдался рост резистентности *S. flexneri* к ампициллину (от 56,9 до 89,4%), ингибиторзащищенным пенициллинам (от 50,8 до 88,3%), налидиксовой кислоте (от 0 до 59,6%), ципрофлоксацину (от 0 до 2,1%), триметоприму (от 16,9 до 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 среди *S. flexneri*. При этом установлено, что резистентность к ампициллину в 30-79% случаев сочетается с резистентностью 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. 3). Согласно предложенному алгоритму при определении показаний к назначению antimicrobных средств основное значение имеет клиническая форма заболевания (наличие гемоколита). Для выбора препарата основное значение имеют 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 у взрослых и налидиксовая кислота или цефалоспорины III поколения у детей.

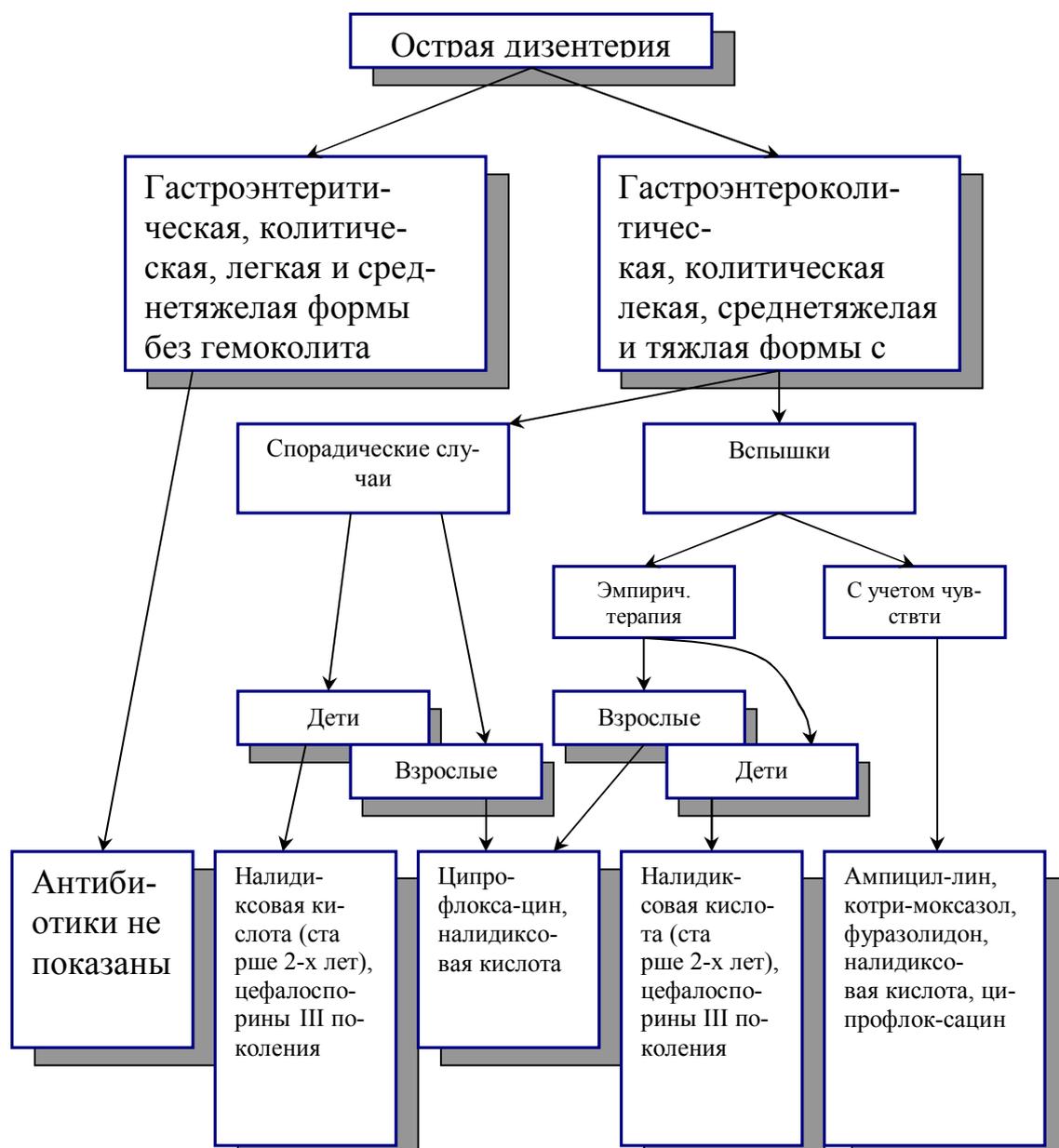


Рис. 3. Алгоритм антибактериальной терапии шигеллезов

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 проведении 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. При этом 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, такие как 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 установленную нами низкую клиническую эффективность ко-тримоксазола и фуразолидона, данные препараты можно применять лишь при лечении больных с точно установленным возбудителем заболевания и высокой его чувствительностью к данным препаратам.

В связи с этим для эмпирической терапии шигеллезом при наличии показаний к проведению антибактериальной терапии целесообразно использовать фторхинолоны (ципрофлоксацин по 500 мг. внутрь 2 раза в сутки в течение 3-5 дней). Для лечения детей старше 2-х лет можно использовать 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 введения, цефтриаксон 50 мг/кг. в сутки в 1-2 введения). Длительность терапии составляет 3-5 дней. Во время вспышек, причиной которых чаще всего является *S. sonnei*, после определения чувствительности возможно применение и ампициллина, и фуразолидона и др. препаратов при наличии к ним чувствительности у микроорганизма, явившегося причиной вспышки.

Кроме использования в лечении больных шигеллезами фторхинолонов, имеются убедительные исследования, показавшие возможность применения азитромицина и в лечении больных шигиллезами. 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 (Khan W.A., Seas C., Dhar U. et al., 1996). Это указывает на возможность применения азитромицина в лечении больных шигеллезами, причем в педиатрии данный препарат может быть препаратом выбора. Необходимо отметить, что назначение антибиотиков показано при тяжелых гастро- и энтероколитических формах шигеллезов, а также при легких и тяжелых формах заболеваний, сопровождающихся гемоколитом.

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

Если в клинической картине болезни преобладают симптомы гастроэнтерита, назначение антибактериальных препаратов нецелесообразно: достаточная патогенетическая терапия позволяет обеспечить полный терапевтический эффект, а применение антибиотиков ведет к задержке клинического выздоровления и бактериологической санации организма.

Патогенетическая терапия при шигеллезах проводится по тем же принципам как 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 производится после стихания обострения, исчезновения токсикоза, стойкой (в течение 10 дней) нормализации стула и отрицательного результата однократного бактериологического обследования, проводимого не ранее чем через 2 дня по окончании лечения.

Больные подлежат диспансерному наблюдению сроком от 3 до 6 месяцев. За лицами, находившимися в контакте с больными дизентерией, устанавливается медицинское наблюдение в течение 7 дней. При выявлении больного дизентерией в организованном коллективе, контактные с ним лица подвергаются контрольному бактериологическому исследованию. Химиопрофилактика у контактных с больным лиц не проводится.

### **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 суток и берется бактериологический посев кала. Специфическая профилактика не разработана.

### 1.1.4. Эшерихиозы

#### Определение

Механизм патогенности диареегенных *E.coli* сопряжен с рядом их биологических свойств, с учетом которых патогенные эшерихии классифицированы на 5 категорий: энтеротоксигенные (ЭТКП), энтероинвазивные (ЭИКП), энтеропатогенные (ЭПКП), энтерогеморрагические (ЭГКП) и энтероаггегативные кишечные палочки (ЭАггКП). Эшерихиоз, обусловленный энтеротоксигенными штаммами - 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 (0,5-0,8x1,5-3,0 мкм.), что связано с наличием или отсутствием у них перитрихально расположенных жгутиков.

#### Эпидемиология

Наиболее частым источником инфекции являются больные стертыми формами эшерихиозов, 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 передачи. Нередко заражение происходит при употреблении инфицированного молока и молочных продуктов.

Вторым по значимости является водный путь передачи. Для некоторых штаммов, в частности 0124 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 меньшая, чем при шигеллезе. Заболевания, вызванные ЭТКП, встречаются в основном в регионах с жарким влажным климатом и чаще среди детей до 2-х лет. Выделение возбудителя больными обычно не превышает 7 - 10 дней, затягиваясь в отдельных случаях до 3 недель.

#### Патогенез

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

Энтеротоксигенные кишечные палочки (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 главным образом проявляется 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 энтероинвазивных кишечных палочек (ЭИКП- O<sub>124</sub> и O<sub>151</sub>) заключается во внедрение возбудителя в эпителиальные клетки толстой кишки, что приводит к воспалению и образованию эрозий кишечной стенки, появлению в испражнениях больных слизи, примеси крови и полиморфноядерных лейкоцитов. В результате повреждения эпителия в кровь пациентов всасываются эндотоксины бактерий. ЭИКП не продуцируют экзотоксины, заражающая доза -  $5 \cdot 10^5$  микробных клеток.

Патогенез заболеваний, вызванных энтеропатогенными бактериями (ЭПКП) остается полностью не изученным. ЭПКП вызывают колиэнтериты у детей, заражающая доза –  $10^5$ - $10^{10}$  микробных клеток.

При заражении энтерогеморрагическими кишечными палочками (ЭГКП) развивается дизентериеподобное заболевание. ЭГКП (E.coli O<sub>157</sub>:H<sub>7</sub> и другие) 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 фибрина 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.

Энтероаггративные кишечные палочки (ЭАггКП) обладают способностью вызывать заболевания главным образом у лиц с ослабленной системой иммунитета. 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, возникают разлитые боли в животе схваткообразного характера. Живот вздут, при пальпации малоболезненный, определяется сильное урчание. Температура тела нормальная или субфебрильная. У всех больных 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 лег-

кое, так и тяжелое течение. Тяжесть состояния определяется степенью обезвоживания. Иногда болезнь протекает молниеносно с быстрым развитием эксикоза.

Эшерихиоз, вызываемый энтероинвазивными кишечными палочками протекает с симптомами общей интоксикации и преимущественным поражением толстой кишки.

Инкубационный период продолжается 6-48 ч. Заболевание начинается остро, у больных появляется озноб, общая слабость, разбитость, головная боль, снижение аппетита, боли в мышцах конечностей. В то же время, нередко самочувствие пациентов на протяжении заболевания сохраняется относительно хорошим. Через несколько часов от начала заболевания появляются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта.

Начальная непродолжительная водянистая диарея сменяется колитическим синдромом. Боли в животе локализуются преимущественно в нижней части живота, сопровождаются 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 энтеропатогенными кишечными палочками, 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°C), 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 энтерогеморрагическими штаммами, характеризуется синдромами интоксикации и преимущественным поражением проксимального отдела толстой кишки. Наиболее изучены клинические

проявления заболеваний, вызванных геморрагическими эшерихиями O157:H7. Инкубационный период длится 2-4 суток. Начало заболевания острое. Синдром общей интоксикации не выражен. 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 сильными болями в животе, тенезмами, частым жидким стулом с примесью крови, но при отсутствии полиморфноядерных 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, реже - катаральный проктосигмоидит.

### **Диагностика**

Точная диагностика возможна лишь при использовании бактериологических, реже серологических методов исследований. Посев (испражнения, рвотные массы) производят 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 ЭАгГКП, в монокультуре в сочетании с непатогенными сероварами эшерихий;
- массивное выделение ЭТКП (106Д. фекалий и более) и значительное их преобладание над представителями другой условно-патогенной флоры.

Серологические исследования возможны при постановке реакции агглютинации с аутокультурой при нарастании титра антител в 4 и более раз 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 назначаются. Чувствительность эшерихий, явившихся причиной инвазивных диарей, на территории нашей республики сходна с чувствительностью *S.sonnei*. В связи с этим показания к назначению и выбор антибактериальной терапии аналогичен.

При эшерихиозах, вызванных энтеропатогенными, энтероадгезивными, энтеротоксигенными кишечными палочками, клиническая картина которых обусловлена развитием типичной секреторной диареи, назначение антибиотиков не проводится. Патогенетическая терапия проводится по тем

же принципам как и при лечении больных сальмонеллезом. Механизмы развития патологического процесса при относительно новой группе эшерихиозов, вызванных энтерогеморрагическими эшерихиями (серотип O157:H7), являются до конца неясными. Основная роль в патогенезе заболевания отводится действию шигоподобного токсина. Целесообразность антибактериальной терапии сомнительна. В связи с чем, 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 показано назначение цефотаксима по 1-2 г. 3 раза в день, ципрофлоксацина или офлоксацина по 0,2 г. 2 раза в день внутривенно. 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 ( $\beta$ -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 людей 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 пре-

паратам и др., что необходимо учитывать при трактовке вопросов этиопатогенеза данных заболеваний.

### **Эпидемиология**

Источником ПТИ стафилококковой этиологии являются люди, страдающие гнойными инфекциями (панарициями, фурункулезом, пародонтозом, стафилококковыми антигенами, пневмониями и др.), и животные (коровы, овцы, лошади, ослицы), болеющие 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 токсические продукты, что и служит причиной заболевания. Болезнь может протекать как в виде спорадических случаев, так и вспышек. Она регистрируется в течении 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 желудочно-кишечном тракте образуются дополнительные порции различного рода токсических веществ. На массивное попадание в желудочно-кишечный тракт человека возбудителей и токсических продуктов организм отвечает описанной ниже стереотипной реакцией.

Действие комплекса токсинов обуславливает местные изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (воспалительный процесс, изменение синтеза различных биологических веществ, извращение моторики желудочно-кишечного тракта), общетоксический синдром (головная боль, гипертермия тела, нарушение деятельности сердечно-сосудистой и нервной системы и др.). Кроме того, происходит извращение синтеза биологически активных веществ (циклического аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ) и циклического гуанозин монофосфата (цГМФ), простагландинов, гистамина, кишечных гормонов и др.), которые в свою очередь способствуют развитию сложного комплекса функционально-морфологических нарушений, характеризующихся токсическим поражением желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и в отдельных случаях нервной системы.

### **Клиника**

Клинические проявления ПТИ очень сходны между собой. Наиболее подробно изучена и описана клиника сальмонеллеза, которая в той или иной форме наблюдается при ПТИ иной этиологии, поэтому целесообразно использовать и классификацию, предложенную для сальмонеллеза. В целом для этой группы болезней характерен короткий инкубационный пе-

риод, острое начало и бурное развитие заболевания, сочетание признаков поражения желудочно-кишечного тракта 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 отдельных больных в течение нескольких часов принимает неукратимый характер. Наблюдается сильная режущая боль в животе, напоминающая желудочные колики: она локализуется чаще всего в эпигастрии, реже в области пупка. При гастритической 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 пищевая токсикоинфекция, начавшаяся с появления интенсивных колющего характера болей в животе, сопровождающихся тошнотой, рвотой и жидким кровавым стулом при нормальной температуре тела, заставляет думать о клостридиальной природе заболевания. Для ПТИ протейной этиологии болезни 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**

ПТИ ставится на основании данных клинической картины, эпидемиологического анамнеза и лабораторных исследований. Необходимо учесть, что ряд возбудителей ПТИ нередко выделяется от практически здоровых людей.

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 том числе стафилококковых поражений кожи. Окончательное ус-

тановление 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% раствором перманганата калия. В случае отсутствия этих растворов может быть использована вода. Промывание следует проводить до отхождения чистых промытых вод. Лучше для этой цели использовать 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. Назначение этиотропной терапии при гастроинтестинальных формах ПТИ нецелесообразно, при развитии септического состояния показано назначение ампициллина, левомицетина, полимиксина М и др.

Важное значение имеет лечебное питание. Оно заключается в устранении из рациона продуктов, способных оказывать раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт. В остром периоде болезни рекомендуются супы, неконцентрированные бульоны, блюда из рубленого 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 рекомендуется применять ферменты и ферментные комплексы - пепсин, панкреатин, фестал, дегистал и др. в течении 7-15 дней. Для восстановления нормальной микрофлоры кишечника показано назначение колибактерина, лактобактерина, бификола, бифидумбактерина и др.

Прогноз - благоприятный. Смертельные 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 ангинами, 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 на 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  $t$  холодильника (4-8°C) 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 основной резервуар 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. Больной человек и бактериовыделитель как источник инфекции 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 пищевой токсикоинфекции или энтероколита. В дальнейшем иерсинии могут проникать в слизистую кишечника, что чаще происходит 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 развиваются явления токсикоза и аллергии. 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 суток (чаще 1-2 дня). Заболевание начинается остро. Температура тела почти у всех больных повышается до 38-39° С градусов. Длительность лихорадки обычно не превышает 5-7 дней. Выражены симптомы общей интоксикации: озноб, головная боль, потливость, боли 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 формы (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 пищевая токсикоинфекция или дизентериеподобное заболевание. Заболевание начинается остро, с сильных болей в животе схваткообразного характера различной локализации, чаще в нижних отделах справа, иногда в пупочной области, или разлитого характера без четкой локализации. У части 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 появлением болей в илеоцекальной области. Иногда им предшествуют явления гастроэнтерита. Повышается температура до 38-

39 градусов, 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 нередко 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, которая возникает остро или развивается после предшествующей диареи и болей в животе. Она возникает при резком снижении защитных сил организма: у пожилых людей, больных сахарным диабетом, заболеваниями печени и крови, получавших цитостатические препараты или стероидные гормоны и т.д. Заболевание длительное, часто наблюдаются рецидивы и обострения. Отмечаются ознобы, чередующиеся профузными потами, резко выражены симптомы общей интоксикации, наблюдается увеличение печени и селезенки, нарастающая анемия и желтуха.

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

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

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: иммуноблотинг и полимеразная цепная реакция (ПЦР). Эти методы значительно увеличивают вероятность правильного лабораторного диагноза уже при первом обследовании больного.

#### **Лечение**

Препаратами выбора при лечении более тяжелых, нуждающихся в проведении этиотропной терапии форм заболевания достаточно эффективным является использование хлорамфеникола внутрь по 0,5 г. 4 раза в сутки. Курс лечения при среднетяжелой форме заболевания 5-7 дней; при

тяжелом течении до 10 дней. Менее эффективным является использование триметоприм/сульфаметоксазола. Возможно назначение ципрофлоксацина по 0,5 г. внутрь 2 раза в сутки, цефтриаксона 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 данного заболевания. Проводится санитарно-гигиенический надзор за питанием, водоснабжением, хранением пищевых продуктов. Специфическая профилактика не разработана.

## **1.1.7. Кампилобактериоз**

*Campylobacter jejuni* являются нередкой причиной диарей. Однако заболевание диагностируется редко. Это связано с трудностью выделения и идентификации данных микроорганизмов в клинических баклабораториях, а соответственно и своевременному проведению противоэпидемических мероприятий.

Поражения желудочно-кишечного тракта при кампилобактериозе проявляются в виде легких энтероколитов и колитов с быстрым самопроизвольным выздоровлением.

При необходимости проведения антибактериальной терапии препаратом выбора является эритромицин по 0,25 г. 4 раза в сутки в течение 7-8 дней. Возможно использование также фторхинолонов: ципрофлоксацин по 0,5 г. внутрь 2 раза в сутки или офлоксацин 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 введена вакцина АКДС, которая вводится детям трехмесячного возраста трехкратно с интервалом 30 дней. Первую ревакцинацию АКДС проводят детям на восемнадцатом месяце жизни. Вторая и третья ревакцинации осуществляются АДС-анатоксином на 7 и 14 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, как следствие потери жидкости и солей с

водянистыми испражнениями и рвотными массами. Относится к числу карантинных конвенционных болезней.

### **Этиология**

Возбудитель холеры - *Vibrio cholerae* представляет собой грамотрицательные 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 рН 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 0-антигены (соматические) и термолабильные Н-антигены (жгутиковые). Последние являются групповыми, а по 0-антигенам холерные вибрионы разделены на 3 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 60-е годы в странах Азии, Африки и Европы получила распространение эпидемия, обусловленная серотипом *Vibrio eltor* (Эль-Тор), считавшимся ранее условно-патогенным. Появившись в 1992 году 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* О1 серогруппы биовара Эль-Тор, а также вероятно *Vibrio cholerae* О139 серогруппы.

Встречаются вибрионы, которые не агглютинируются поливалентной холерной сывороткой О. Это так называемые НАГ-вибрионы, которые не отличаются по морфологическим и культуральным признакам, а также по ферментативной активности от холерных вибрионов, имеют одинаковый с ними Н-антиген, но относящийся к другим 0-группам. В настоящее время установлено свыше 60 серологических 0-групп НАГ-вибрионов. Эти вибрионы могут вызывать холероподобные заболевания.

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

### **Эпидемиология**

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

Наиболее неблагополучными 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 шириной 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 месяцев.

### **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).

Дегидратация IV степени или декомпенсированное обезвоживание (потери более 10% массы тела).

В продромальном периоде, который иногда продолжается 1-1,5 суток, больных беспокоят недомогание, головная боль, общая слабость (60% больных), головокружение (20% больных), легкий озноб (30% больных), повышение температуры тела до 37,1-38 градусов (10% больных). В ряде случаев в продроме преобладали вегетативно-сосудистые расстройства, потливость, сердцебиение и похолодание конечностей, у отдельных больных наблюдаются кратковременные обмороки. Чаще всего последние бы-

вают вызваны ортостатическим коллапсом вследствие значительного скопления жидкости в просвете кишечника, но еще не приведшего 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 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 бывают необильными. Рвота имеет место у 40-45% больных при дегидратации I степени, и только у 1/3 из них она повторяется более 3 раз. Кожные покровы у таких больных остаются влажными, обычной окраски. Цианоз губ встречается лишь у 5% больных. В 2/3 случаев отмечается сухость слизистой оболочки рта, больных беспокоит жажда, язык сухой обложен серым налетом. При своевременном проведении 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 у таких больных 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 половине случаев бывает более частой, изнурительной, а у 10-12 процентов больных повторяется более 10 раз. Часто обезвоживание развивается столь стремительно, что его начальные стадии уловить бывает невозможно.

Дегидратация III степени. Клиническая симптоматика и лабораторные изменения, свойственные этой форме холеры, встречаются при потере жидкости, равной 7-9 процентам массы тела больного. Такая степень дегидратации регистрируется не часто - 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 сис-

тем организма и вследствие этого возможностью более быстрой компенсации эксикоза и электролитного дефицита. У подавляющего большинства больных заболевание развивается быстро и у 2/3 из них дегидратация III степени развивается уже через 10-12 часов от начала заболевания. Водянистый характер испражнений и большая частота дефекаций уже с первых часов заболевания являются отличительными особенностями данной формы.

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

У данных больных в полной мере выражены все симптомы эксикоза, цианоз кожных покровов, судороги. Судорожные приступы становятся все более продолжительными, сопровождаются болями, 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 дегидратации, у больных III степени дегидратации кожная складка расправляется более медленно, и нередко наблюдается морщинистость и складчатость кожи. Сухость слизистых полости рта резко выражена, саливация угнетена, губы пересохшие. Иногда наблюдается сухость конъюнктив. Голос значительно изменен и ослаблен. Для III степени дегидратации наиболее характерна речь шепотом, охриплость и появление сиплого голоса.

Циркуляторные нарушения проявляются тахикардией, ослаблением пульса, гипотонией. У 15 % наблюдаются 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, гипотермия, отсутствие периферического пульса и артериального давления, тахипное, анурия, афония.

Кожные покровы холодны на ощупь и покрыты потом. Цианоз интенсивный и 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 choleric*a. 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" или 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 уменьшается до 34,5°C. Кожа теряет эластичность, наблюдается самопроизвольное сморщивание лица, живота и конечностей. Особенно характерна морщинистость кистей рук - "руки прачек", которая наблюдается у 40-45 процентов больных IV степени дегидратации. Кожная складка иногда не расправляется в течение часа.

### **Диагностика**

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 часа 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 размерам, 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 сопровож-

дающим. 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 реакцию агглютинации и определение титра вибриоцидных антител. Лучше исследовать парные сыворотки, взятые с интервалом 6 - 8 дней. Из ускоренных методов лабораторной диагностики холеры используют методы иммунофлуоресценции, иммобилизации, микроагглютинации в фазовом контрасте, РНГА.

### **Лечение**

Обязательная госпитализация больных. Основу лечения холеры составляет патогенетическая терапия - регидратация. Больные холерой не нуждаются в специальной диете, и после прекращения рвоты должны получать обычную пищу. Проведение регидратации 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 продолжающихся потерь жидкости и электролитов вследствие продолжающейся диареи для профилактики возвращения дегидратации.

При легких и средней тяжести формах болезни (дегидратация I-II и частично III степени при отсутствии рвоты), которые составляют большинство больных, как у детей, так и у взрослых предпочтительным является метод оральной регидратации с использованием глюкозо-солевой смеси.

Изучение всасывания воды в кишечнике четко показывает, что хотя всасывание 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 этого, цитрат (или бикарбонат) и калий во время диареи всасываются независимо от глюкозы, а всасывание цитрата (или бикарбоната), 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 глюкозо-электролитные растворы оптимальной концентрации. Для оптимального всасывания при оральном введении электролитов в воде необходимо выполнить несколько требований:

1) концентрация глюкозы должна быть 20-30 г. (111-165 ммоль.) на литр, 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 большие при недостаточном питании детей). Концентрация калия 20 ммоль на литр хорошо переносится и достаточна для заместительной терапии;

5) концентрация цитрата 10 ммоль на литр или концентрация бикарбонатов 30 ммоль на литр оптимальны для коррекции ацидоза при диарейной дегидратации. ВОЗ рекомендует использовать тринатрий цитрат, дигидрат вместо натрия бикарбоната в качестве основы, так как использование первого приводит к образованию продуктов с большим периодом полужизни.

Холерный вибрион не способен к инвазии клеток эпителия, потеря жидкости связана только с действием токсина, вызывающего развитие секреторной диареи, сопровождающейся 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, так как она лишь косвенно влияет на основной механизм развития диареи. Тем не менее антибиотики при холере являются абсолютно показанными вне зависимости от тяжести заболевания. Так как 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. Традиционно доксициклин назначается по 0,1 г. внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин 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 использовать ципрофлоксацин по 0,5 г. внутрь 2 раза в сутки в течение 3 дней (считается достаточно эффективным сокращение курса терапии до 1 дня). У детей младше 5 лет назначают триметоприм/сульфаметоксазол 5/25 мг./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 суток), сорпикасавшихся с инфицированными людьми 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 один раз в год. Ревакцинацию проводят по эпидемиологическим показаниям не ранее 3 месяцев после первичной иммунизации. После вакцинации или ревакцинации выдается международное свидетельство, которое действительно в течение 6 месяцев.

## **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: менингиальный, 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 больных. Эффективность использования антибиотиков при такой патологии связана с двумя моментами: чувствительностью возбудителя к назначенному антибактериальному препарату и способностью последнего преодолевать гемэнцефалитический барьер. Из бактериальных поражений центральной нервной системы клинически с определенной степенью достоверности можно диагностировать чаще всего только менингококковую инфекцию. В других случаях идентифици-

ровать 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 центральной нервной системы практически всегда бывает эмпирической. В связи с этим степень проникновения антибиотиков через гемэнцефалитический барьер имеет весьма существенное значение. В таблице 15 представлена степень проникновения в спинномозговую жидкость антибиотиков, наиболее часто используемых в лечении больных бактериальными нейроинфекциями.

Таблица 15

Проникновение различных антибиотиков в ликвор

<b>Антибиотик</b>	<b>Концентрация в спинномозговой жидкости (в % от сывороточной) без воспаления мозговых оболочек</b>	<b>Концентрация в спинномозговой жидкости (в % от сывороточной) при воспалении мозговых оболочек</b>
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
Цефуросим	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	Очень высокая частота развития судорог при менингитах	
Меропенем	нет данных	2-52
Азтреонам	1	8-40

На основании данных по способности проникать через гемэнцефалический барьер антибактериальные препараты можно разделить на четыре группы (табл. 16).

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. 17).

Таблица 16

Степень проникновения в спинномозговую жидкость

Высокая	Умеренная	Только при менингите	Низкая
Хлорамфеникол	Тетрациклины	Пенициллин G	Цефалотин
Ко-тримоксазол	Офлоксацин	Изоксазолил-пенициллины	Цефазолин
Фосфомицин		Ампициллин	Цефазедон
Метронидазол		Ацилуреидо-пенициллины	Цефотиам
Флуцитозин		Цефуроксим	Оральные цефалоспорины
Флуконазол		Цефотаксим	Аминогликозиды
Протионамид		Цефтриаксон	Эритромицин
Фоскарнет		Имипенем	Норфлоксацин
		Сульбактам	Фузидиевая кислота
		Ципрофлоксацин	Кетоконазол
		Ванкомицин	Нитраконазол
		Миконазол	Амфотерицин В
		Рифампицин	
		Азтреонам	
		Цефтазидим	

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

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

Таблица 17

Рекомендуемая терапия при менингитах с известным возбудителем

<b>Микроорганизмы</b>	<b>Рекомендуемая терапия</b>
Менингококки	Пенициллин G, цефотаксим/цефтриаксон, хлорамфеникол
Пневмококки	Цефотаксим/цефтриаксон, хлорамфеникол
<i>Haemophilus influenzae</i>	Цефотаксим, цефтриаксон
Стрептококки группы B	Пенициллин G + гентамицин, цефотаксим
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ампициллин + амикацин, мезлоциллин + амикацин или нетилмицин.
Enterobacteriaceae	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
Mycobacteria	Изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол + пирозинамид
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Амфотерицин B + флуконазол + флуцитозин
<i>Toxoplasma gondii</i>	Пириметамин + сульфадиазин

### 1.2.1. Ботулизм

#### Определение

Ботулизм – острое, циклически протекающее инфекционное заболевание, вызванное попаданием в организм токсина, продуцируемого различными серотипами *Clostridium botulinum*, и характеризующееся параличом гладкой и поперечно-полосатой 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°C, и отсутствие (или очень низкое парциальное давление) кислорода. В этих условиях возбудители ботулизма активно размножаются и выделяют в среду обитания экзотоксин - 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 со-

держаться в иле озер и морей, содержанием кишечника диких и домашних животных, птиц, рыб и моллюсков. С частичками почвы и помета споры клостридий ботулизма могут попадать на пищевые продукты. Среди 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 желудочно-кишечного тракта 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 поперечно-полосатой мускулатуры по периферическому типу (вялый), а также гипосекрецию. В первую очередь страдают мышцы, находящиеся в состоянии постоянного высокодифференцированного 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. 4), 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 проявляется стойкой артериальной гипотензией, характерной для большинства больных ботулизмом и сохраняющейся неделями.

Воздействие ботулотоксина на гладкую мускулатуру кишечной стенки приводит к развитию клиники более или менее выраженной динамиче-

ской (атонической) кишечной непроходимости, проявляющейся стойкими запорами, 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 ротоглотки, вплоть до развития банального 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 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 введение поливалентной противоботулинической сыворотки (10-15 тыс. МЕ типов А и Е; 5-7,5 тыс. МЕ типа В). Введение противоботулинической сыворотки (ПБС) высокоэффективно в первые сутки заболевания, умеренно эффективно до третьего дня заболевания и малоэффективно на четвертые сутки. До введения ПБС обязательно проводят аллергопробу на переносимость лошадиного белка. При этом сначала внутрикожно, в области внутренней поверхности средней трети предплечья вводят 0,1 мл противоботулинической сыворотки, 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, после чего спустя 20-30 минут процедура оценки общей и местной реакции по-

вторяется. 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 возможно уже через 6-8 часов в той же дозе, далее через 8-12 часов и 24 часа, а общая продолжительность курса может составлять до 4 суток. При наличии местной либо общей реакции введение сыворотки все равно производится, поскольку в данном случае ПБС вводится по жизненным показаниям. В этом случае 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 – супрастин 2%, фенкарол 2,5% в количестве 2-4 мл, обычно внутримышечно. Согласно некоторым рекомендациям, можно произвести ускоренную специфическую десенсибилизацию по Безредко. При этом подкожно, в несколько различных точек, по 0,5–1 мл в каждую точку, с 20-30-минутными интервалами вводится последовательно 0,5 – 2,0 – 5,0 мл неразведенной ПБС под прикрытием ГКС 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 суток) курс антибиотикотерапии перорально левомецетином (0,5 х 4 раза в сутки), ампициллином (0,75-1,0 х 4 раза в сутки) либо доксициклином (в первые сутки 0,1 х 2 раза либо 0,2 однократно, далее по 0,1 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 суток. Возможно проведение пассивной иммунизации (введение противоботулинических сывороток) лицам, которые употребляли пищу с ботулотоксином.

### **1.2.2. Столбняк**

### **Определение**

Столбняк (тетанус, tetanus, генерализованный, острый, распространенный столбняк) - острое инфекционное заболевание, в основе патогенеза которого лежит действие на организм столбнячного экзотоксина, характеризующееся явлениями общей интоксикации, 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 встречается 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 среди рожениц, он встречается при криминальных абортах, а также среди 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 (наличие анаэробных условий, которые создаются в нежизнеспособных тканях, при наличии инородного тела или сопутствующей гнойной инфекции) развиваются в вегетативные формы, которые выделяют экзотоксин, относящийся к высокомолекулярным протеинам. Экзотоксин состоит из трех фракций: тетаноспазмина, тетаногемолизина и протеина, усиливающего синтез ацетилхолина, основным из которых считается нейротоксин тетаноспазмин. Сами палочки обычно остаются на месте внедрения в орга-

низм, 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 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 могут быть гипертермия и метаболический ацидоз, который так же усугубляется и 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 и 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 мозга 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 отмечается резкое повышение мышечного тонуса и генерализованные тетанические судороги.

Инкубационный период колеблется от 1 до 21 суток, 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 (тянущие боли, подергивание мышц вокруг раны) и повышенной реакции больного на внешние раздражители (внезапный свет, дуновение воздуха); возможно общее недомогание, беспокойство, раздражительность, понижение аппетита, головная боль, озноб, субфебрильная температура, 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 появления 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*. В норме сокращение *mm. masseter* при этом отсутствует.

Затем судорожные сокращения появляются в мышцах лица и затылка. Мало-помалу тонической судорогой захватываются мышцы живота и спины и развертывается полная клиническая картина столбняка. Судорожные сокращения мышц лица придает всему облику больного своеобразное выражение: лоб в морщинах, рот растянут в ширину, что приводит впечатление улыбки или, наоборот, при опущении углов рта – плаксивости. Этот признак весьма патогномичен для столбняка и называется *risus sardoniacus* (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 и 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 болей 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 мышцы. 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 может наступить асфиксия.

Чем тяжелее заболевание, тем чаще наступают приступы клонических судорог. Судороги могут возникать как вследствие действия внешних раздражителей, так и спонтанно. Кожные и сухожильные рефлексы повы

шены. Сознание сохранено. Температура 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 недели и более, но обычно на 10-12 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 переломам 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 неиммунных матерей, 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 (описание см. выше); наличие кратковременной местной мышечной ригидности на раненой поверхности (для ее выявления глубокими, охватывающими движениями пальпи-

руют, 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 ЭМГ: 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 отделяемого на питательные среды, гистологическое исследование тканей, иссекаемых при хирургической обработке ран. Однако необходимо отметить, что *Clostridium tetani* нередко высеивают из ран и в отсутствие столбняка, при этом у больного столбняка посев может быть отрицательным. Обнаружение антитоксических антител серологическими методами диагностики не имеет какого-либо диагностического значения, так как 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. Проводится хирургическая обработка раны. Нейтрализацию циркулирующего в крови токсина проводят путем однократного внутримышечного введения 50-100 тыс. Ед противостолбнячной сыворотки или 900 Ед противостолбнячного иммуноглобулина.

Основой интенсивной терапии столбняка является активная противосудорожная терапия, коррекция гипоксии и нарушений гомеостаза. Уменьшение или снятие судорожного синдрома проводят с применением нейролептиков (аминазин до 100 мг/сут., дроперидол до 10 мг/сут.), транквилизаторов (седуксен - до 40 - 50 мг/сут.), хлоралгидрата (до 6 г/сут., в клизмах) и миорелаксантов с обязательным переводом больных на 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 так же для вакцинации ранее не привитых лиц старше 6-ти лет).

Вакцинация АКДС: 0,5 мл внутримышечно, трехкратно с интервалом в 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 произведена ревакцинация до 4-х лет, то ее выполняют либо АДС анатоксином (до 6 лет), либо АДС-М анатоксином (6 лет и старше).

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

Вакцинация АДС-М анатоксином производится двукратно с интервалом в 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 обморожения II-IV степени;
- внебольничный аборт, роды вне медицинского учреждения;
- проникающие повреждения желудочно-кишечного тракта;
- 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.

Детям и подросткам, прошедшим полный курс плановых прививок в соответствии с возрастом, и если после последней ревакцинации прошло менее 5-ти лет, экстренная иммунопрофилактика не проводится. Если после последней ревакцинации прошло 5 лет и более, то лицам из данной группы вводится 0,5 мл АС анатоксина. Детям и подросткам, прошедшим курс плановых прививок без последней возрастной ревакцинации, так же показано введение 0,5 мл АС анатоксина (табл. 18).

Таблица 18

## Схема выбора средств для экстренной иммунопрофилактики

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

Взрослым, прошедшим полный курс иммунизации, при котором после последней ревакцинации прошло менее 5-ти лет, экстренная иммунопрофилактика не проводится. Если взрослый человек прошел полный курс иммунизации, однако после последней ревакцинации прошло 5 лет и более, либо ревакцинация не была произведена вообще, но после вакцинации прошло менее 5-ти лет, либо была произведена только одна прививка менее 2-х лет назад, так же показано введение 0,5 мл АС анатоксина.

Взрослым, которым ревакцинация не была произведена и после последней вакцинации прошло более 5-ти лет, либо была произведена только одна прививка более 2-х лет назад, а так же не привитым показано введение 1,0 мл АС анатоксина, 250 МЕ ПСЧИ и 3000 МЕ ПСС.

При отсутствии документального подтверждения о прививках детям старше 5 мес., подросткам, военнослужащим, бывшим военнослужащим

вводится 0,5 мл АС анатоксина; детям младше 5 мес. - 250 МЕ ПСЧИ и 3000 МЕ ПСС; остальным контингентам - 1,0 мл АС анатоксина, 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 разделяются на 12 серогрупп, наиболее эпидемиологически значимыми из которых являются А, В, С, Х, Y, Z, 135W.

Менингококк не устойчив во внешней среде, в течение нескольких минут погибает при температуре выше 50<sup>0</sup>С и нескольких часов - при температуре ниже 10<sup>0</sup>С, а также под действием прямых солнечных лучей. Высокая чувствительность к дезинфектантам и ультрафиолетовому облучению не требует проведения 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 на 100 тыс. населения в Европе и Северной Америке, до 20 на 100 тыс. населения и выше в Африке и Латинской Америке. Наиболее высокий уровень заболеваемости наблюдается в зоне «менингитного пояса», расположенного в Африке в районах, прилегающих к пустыне Сахара.

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

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

Менингококковая инфекция – строгий антропоноз. Источником инфекции является больной человек (в 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, 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 инфекционно-токсического шока. Расстройства гемодинамики, в первую очередь, касаются микроциркуляции. К нарушению микроциркуляции приводит вызванный действием эндотоксина выброс биологически активных веществ, запускающих каскад воспалительных реакций. Активизируется система фактора Хагемана - калликреин-кининовая, свертывающая, фибринолитическая, 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 гиперсенсбилизации и изменении реактивности макроорганизма геморрагический синдром с кровоизлияниями в надпочечники (рис. 5), 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 гематоэнцефалический барьер 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 недель.

Острый назофарингит может быть как самостоятельным клиническим проявлением, так и в 40-50% случаев предшествует генерализованной форме, преимущественно гнойному менингиту. Среди манифестных форм заболевания на долю назофарингита приходится до 80%. Интоксикация выражена умеренно, температура не превышает 38,5°C и сохраняется 1-3 дня (реже 3-5 дней). Характерна заложенность носа без выделений из носовых ходов («сухой насморк»), першение в горле, боли при глотании. При осмотре обнаруживаются 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 в начале заболевания может повышаться до 40°C с последующим ее снижением до субфебрильных цифр. При этом уровень повышения температуры не отражает тяжесть течения заболевания.

В течение 1-2 суток от момента начала заболевания появляется сыпь, которая в первые часы ее появления может быть розеолезной или на фоне розеолезной сыпи иметь геморрагический компонент (рис. 6). Наиболее характерной при менингококковой инфекции является геморрагическая «звездчатая» сыпь неправильной формы, выступающая над поверхностью кожи, плотная, не исчезающая при надавливании (рис. 7, 8). Размер сыпи колеблется от петехий до крупных кровоизлияний с некрозом в центре (рис. 9). Преимущественная локализация сыпи – ягодицы, паховые облас-

ти, бедра, дистальные отделы верхних 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 общем анализе крови определяется резко выраженный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево.

Быстрое количественное увеличение элементов сыпи и распространение ее на лицо, туловище свидетельствует о тяжелом течении заболевания с угрозой развития молниеносной формы. Для молниеносной формы менингококковой инфекции характерно бурное начало с прогрессированием симптомов инфекционно-токсического шока. 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 часов.

Менингококковый менингит также развивается остро и наблюдается у 10-25% больных генерализованными формами заболевания. При этой форме наряду с общеинфекционными 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 Лессажа («подвешивания»), выбухание и пульсация большого родничка.

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

В общем анализе крови отмечается нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ повышена. Спинно-мозговая жидкость молочно-белого цвета. В анализе спинномозговой жидкости определяется нейтрофильный цитоз, клеточно-белковая диссоциация, снижение сахара и хлоридов.

Наиболее часто генерализованная форма менингококковой инфекции протекает в виде смешанной с сочетанием гнойного менингита и менингококкемии, которая регистрируется у половины больных. Течение смешан-

ных форм генерализованной менингококковой инфекции, как правило, более благоприятное чем изолированных форм, таких как менингит или менингококкемия.

Прогноз заболевания зависит от сроков 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 артериального давления, сужение зрачков и вялая реакция на свет, угасание менингеальных синдромов).

### **Диагностика**

Диагностика менингококковой инфекции основана на наличии характерных клинических проявлений, изменений в результатах общеклинических методов исследований: лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ в общем анализе крови и нейтрофильный цитоз, клеточно-белковая диссоциация, снижение сахара и хлоридов в анализе спинномозговой жидкости. Обязательными для подтверждения диагноза являются бактериологические методы исследований: бактериоскопия спинномозговой жидкости (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 обязательной комплексной терапии 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, который назначается в суточной дозе от 200 тыс/кг при чистой менингококкемии до 500 тыс/кг при менингите и позднем поступлении больного. С учетом фармакодинамических параметров препарата суточная доза разделяется на 6 введений. При аллергии к бета-лактамам антибиотикам 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, что касается, прежде всего, менингеальных или смешанных форм менингококковой инфекции, когда проводят дифференциальную диагностику между менингококковой инфекцией и заболеваниями, вызванными *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, целесообразно назначение цефалоспоринов III поколения. В этой ситуации препаратами выбора является цефтриаксон, который назна-

чается взрослым в дозе 4 г/сут, детям - 75-100 мг/кг в 2 введения, или цефотаксим в суточной дозе для взрослых 12 г, для детей 200 мг/кг, суточная доза разделяется на 4 введения. Учитывая тяжесть состояния больного, нарушения микроциркуляции антибактериальные препараты при генерализованных формах менингококковой инфекции должны вводиться внутривенно. Принимая во внимание то, что прогноз при менингококковой инфекции зависит от наиболее раннего назначения адекватного лечения, антибиотики назначаются как можно раньше, как правило, на догоспитальном этапе. Кроме того, антибактериальная терапия назначается также при любом подозрении на менингококковую инфекцию. До настоящего времени остается не решенным вопрос о влиянии бактерицидного действия бета-лактамов, которое может способствовать выбросу эндотоксина менингококка в кровь и прогрессированию ИТШ, на прогноз заболевания.

В связи с этим перед введением антибиотика больному показано введение глюкокортикостероидов, которые вводятся в суточной дозе 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 назначаются жаропонижающие и противосудорожные препараты.

### **Профилактика**

Основные профилактические мероприятия направлены на раннее выявление менингококконосителей и больных различными клиническими формами. Для санации носителей используется ципрофлоксацин - 500 мг однократно или рифампицин по 600 мг 2 дня. Через 3 суток независимо от приема препарата проводится однократное бактериологическое обследование и при наличии отрицательного результата пациент допускается в коллектив. При носительстве более 1 месяца и отсутствии воспалительных изменений в носоглотке носитель допускается в коллектив, где он был выявлен. В очаге заболевания проводится клиническое наблюдение в течение 10 суток (срок карантина). Детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, общавшимся с больным генерализованной формой менингококковой инфекции, вводится с профилактической целью нормальный иммуноглобулин в дозе 1,5 мл, а детям в возрасте от 3 до 7 лет – 3 мл внутримышечно однократно, не позднее седьмого дня после контакта с больным. При показателе заболеваемости менингококковой инфекцией 2,0 на 100 000 населения начинают проводить специфическую профилактику вакциной против менингококка группы А. При резком подъеме заболеваемости (показатель более 20,0 на 100 000 населения) менингококковой инфекцией, вызванной менингококками группы А и С, проводят массовую вакцинацию всего насе-

ления 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*, характеризующееся воспалением мягкой мозговой оболочки и сопровождающееся симптомом общей интоксикацией, синдромом повышенного внутричерепного давления, менингеальным синдромом, а так же 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, однако, при определенных условиях может происходить его инвазия в слизистую 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 тыс. 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 среди всех гнойных менингитов, которая достигает 20%, среди старших возрастных групп - 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 верхних дыхательных путей в сосудистое русло под действием эндо- и экзотоксинов происходит выброс цитокинов, индуцирующих каскад воспа-

лительных реакций макроорганизма. Этот процесс приводит к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера, что обеспечивает проникновение токсинов и микробов в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ). В цереброспинальной жидкости происходит активное размножение микроорганизма, образующиеся в результате этого токсические 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 предшествует 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, характерных для больных пневмококковым менингитом при наличии септического характера течения 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. Цереброспинальная жидкость при пневмококковом менингите мутная, зеленоватого цвета, часто ксантохромная. При бактериоскопии обнаруживаются внеклеточно расположенные ланцетовидной формы грамположительные диплококки. При анализе ликвора обнаруживается 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 ус-

тойчивого к пенициллину. Во всех регионах мира появились штаммы пневмококка, проявляющие относительную (МПК 0,1-1 мкг/мл) или высокую (МПК больше или равна 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 моложе 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 третьего поколения. Учитывая фармакодинамические параметры, преимущество отдают цефтриаксону, который назначается в суточной дозе 4 г, разделенной на двукратное введение, у детей доза препарата составляет 100 мг/кг/сут. Возможно назначение цефотаксима в суточной дозе 12 г у взрослых, 200 мг/кг у детей. Препарат вводится внутривенно каждые 4-6 часов. 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 бета-лактамам (МПК более 5 мкг/мл). В этой ситуации часто неэффективным оказывается и назначение общепринятой альтернативной терапии с использованием хлорамфеникола, т.к. высокорезистентные к бета-лактамам изоляты пневмококка проявляют полирезистентность, включая снижение чувствительности к хлорамфениколу. В результате при его введении 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 использовать ванкомицин в виде монотерапии (40-60 мг/кг/сут. у детей или 2-3 г/сут у взрослых) или в сочетании с цефалоспорином III поколения или рифампицином. В наиболее тяжелых случаях ванкомицин вводится эндолюмбально 5-20 мг каждые 24 часа. Как альтернативный препарат могут использоваться также 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 третьего поколения (цефотаксим или цефтриаксон). Однако для выбора наиболее эффективного режима лечения необходима последующая коррекция терапии с учетом результатов определения чувствительности к антибиотикам *in vitro* изолятов, выделенных из ЦСЖ. Длительность антибактериальной терапии при пневмококковом менингите составляет 10-14 дней. Критерия-

ми отмены антибиотика является санация ликвора (цитоз менее 100 кл в мкл, лимфоциты более 95%).

Эффективность проводимой антибактериальной терапии значительно повышается при использовании препарата рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина). Он особенно показан при затяжном течении пневмококкового менингита, длительном отсутствии санации ликвора. Применяется подкожно по 500.000 МЕ каждые 48 часов трехкратно.

### **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, вызываемое *Haemophilus influenzae*, характеризующееся воспалением мягкой мозговой оболочки и сопровождающееся симптомом общей интоксикацией, синдромом повышенного внутричерепного давления, менингеальным синдромом, а так же 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*) является наиболее частым возбудителем генерализованных форм заболевания. Наиболее часто гемофильная инфекция характеризуется поражением органов дыхания с развитием пневмонии, трахеобронхита, среднего отита, конъюнктивита, синусита, острого эпиглотита. 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*, у детей резко снизился 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 на 100 000 в развивающихся странах. Введения 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 среди этой возрастной категории *H.influenzae* занимает второе 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%, в то же время ее уровень в развивающихся странах достигает 30%.

### **Патогенез**

Основными звеньями патогенеза гемофильной инфекции являются колонизация слизистых оболочек верхних дыхательных путей, инвазия в слизистую, 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. Среди *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 верхних дыхательных путей способствует ряд предрасполагающих факторов: иммунодефицитное состояние, ранний возраст, наличие онкогематологических заболеваний, генетическая предрасположенность, перенесенные накануне ОРВИ. Инвазия *H.influenzae* и их размножение в месте входных ворот сопровождается развитием местного воспаления. Дальнейшая бактериемия и преодоление гематоэнцефалического барьера с попаданием микроорганизма и его токсинов в субарахноидальное пространство является 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: эпиглотита, 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 наблюдается острое или сверхострое течение заболевания, осложненное отеком головного мозга или инфекционно-токсическим шоком. При Нib-менингитах значительно чаще, чем при пневмококковых менингитах, наблюдается экзантема. Сыпь имеет преимущественно геморрагический характер от петехий до сливных элементов 0,3-1,5 см 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 ЦСЖ. Выздоровление наступает на 4-8-й неделе заболевания. Более чем у 1/3 больных перенесших Нib-менингит даже в случае выздоровления наблюдаются остаточные нарушения в психоневрологическом статусе.

#### **Диагностика**

При обследовании больного в общем анализе крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево до юных и палочкоядерных форм, повышение СОЭ. Цереброспинальная жидкость мутная, зеленого цвета с высоким нейтрофильным плеоцитозом и повышением белка до 1-3 г/л. При бактериоскопии в спинномозговой жидкости обнаруживаются грамотрицательные бактерии, отличающиеся полиморфизмом (коккобацилы, палочки). Санация цереброспинальной жидкости в отличие от менингококкового и пневмококкового менингита наступает более медленно, не ранее 2-й неделе 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 до 38-38,5<sup>0</sup>С, характерна неинтенсивная, но упорная головная боль, сопровождающаяся тошнотой. Ситуация осложняется тем, что на фоне смазанной клинической картины, затрудняющей диагностику заболевания, и отсутствия адекватной терапии, может происходить распространение процесса на желудочки и вещество мозга с последующим резким ухудшением состояния больных. В этой группе больных летальность и частота остаточных явлений резко возрастают.

#### **Лечение**

Бесспорно, успех лечения гнойного менингита, вызванного *H.influenzae*, во многом определяется своевременно начатой адекватной антибактериальной терапией. В то же время проблемы лечения Нib-менингита связаны с возросшей резистентностью микроба к антибиотикам, в первую очередь аминопеницилинам, долгое время остававшимся препа-

ратами 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. Основным механизмом устойчивости *H. influenzae* к аминопенициллинам – продукция бета-лактамаз. Большая часть бактерий (более 90%) продуцируют плазмидные TEM-1 бета-лактамазы, обеспечивающие резистентность к аминопенициллинам. В настоящее время также описана продукция измененных бета-лактамаз, устойчивых к действию клавулоновой 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), разделенной на двукратное введение. Цефотаксим применяют в суточной дозе 12 г у взрослых, 200 мг/кг у детей. Препарат вводится внутривенно каждые 4-6 часов. Учитывая хотя и возможную, но невысокую вероятность резистентности *H. influenzae* к аминопенициллинам, существуют рекомендации комбинированной терапии ампициллин в сочетании с хлорамфениколом, резистентность к которому остается низкой. Однако такой подход к назначению этиотропной терапии при *Hib* менингитах не совсем 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 быть использован также меропенем в суточной дозе 6 г, разделенной на 3 введения (у детей – 40 мг/кг через 8 часов). При аллергии к бета-лактамам антибиотикам целесообразно назначение хлорамфеникола 4 г/сут (у детей 75-100 мг/кг), препарат вводится каждые 6 часов. Длительность антибактериальной терапии 10-14 дней. Критериями отмены этиотропной терапии является санация ликвора (цитоз менее 100 кл в 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 синдром, тонзиллярный синдром 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 действием не обладают, в связи с чем при неосложненных формах гриппа, других ОРВИ, заведомо не эффективны. 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 для антибиотикотерапии (происходит селекция резистентных штаммов возбудителей). Прямым показанием для назначения 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 бета-лактамы антибиотиков.

В ряде случаев возникает необходимость сочетанного применения антибиотиков. Назначать два и более антибактериальных препарата целесообразно в следующих случаях: при имеющей место тяжелой или генерализованной инфекции с неустановленным возбудителем; больным с агранулоцитозом, иммунодефицитом также с неустановленным возбудителем заболевания. При проведении комбинированной антибактериальной терапии необходимо учитывать сочетаемость антибиотиков, которая основывается на следующих моментах. Не следует комбинировать бактерицидное и бактериостатическое антибактериальное средство, так как имеется вероят-

ность ослабления действия первого препарата. При комбинации антибиотиков необходимо учитывать механизм их воздействия на бактерии. Нежелательно назначать препараты имеющие одинаковый механизм действия, так как 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 оральные цефалоспорины (табл. 19).

С точки зрения фармакокинетики оральные цефалоспорины 1-го и 2-го поколений хорошо всасываются; степень их связывания с белками низкая, благодаря чему концентрации препаратов в плазме крови достигают 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 1-го и 2-го поколений не биотрансформируются и выводятся почками в неизменном виде, поэтому в паренхиме почек и моче создается их высокая концентрация. Цефалоспорины 3-го поколения всасываются хуже (до 50%). В отличие от цефалоспоринов 1-го и 2-го поколений могут выводиться не только почками, но и с желчью. При этом период их полувыведения более длительный.

### 1.3.1. Тонзиллиты

#### Определение

Несмотря на то, что термин "ангина" (от латинского *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".

Таблица 19

#### Классификация оральных цефалоспоринов

№	Группы	Представители	Активность
1	1-е поколение	1. Цефалексин 2. Цефрадин 3. Цефадроксил	Высоко активны в отношении стафилококков. Слабо действуют на гемофильную палочку и моракселлу. Разрушаются большинством бета-лактамаз.
2	2-е поколение	1. Цефаклор 2. Цефуроксим аксетил	Активны в отношении стафилококков и стрептококков. Высокая активность в отношении гемофильной палочки (в том числе ампициллинрезистентных штаммов) и моракселл.
3	3-е поколение	1. Цефиксим 2. Цефетамет пивоксил	Характеризуются широким спектром действия в отношении грамотрицательных бактерий, активны

		3. Цефподоксим проксетил	в отношении стрептококков, менее активны в отношении стафилококков, высокоустойчивы к действию бета-лактамаз.
--	--	--------------------------	---

### **Этиология**

Тонзиллярный синдром может быть связан как с бактериальной, так и с вирусной этиологией. Чаще всего среди бактериальных агентов острого тонзиллита обнаруживается бета-гемолитический стрептококк. Реже причиной тонзиллитов являются стрептококки группы С и G, стафилококки, *A. haemolyticum*, *N. gonorrhoea*, *C. diphtheriae*, *S. pallidum*, анаэробы. Отдельное место занимает ангина Симановского - Плаута - Венсана, вызываемая спирохетой полости рта в сочетании с веретенообразной бактерией. Среди вирусов чаще всего ангину вызывают аденовирусы (1-9 типы), энтеровирусы Коксаки, вирус Эпштейн-Барра.

### **Эпидемиология**

Источником инфекции являются больные ангиной люди и носители микробов. Механизм передачи - аэрозольный, реализующийся, как правило, воздушно-капельным путем. Меньшее значение имеет реализация контактно-бытового и алиментарного путей 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 M), капсула, фермент С5а-пептидаза происходит защита микроорганизма от системы иммунитета и его размножение. При этом стрептококки выделяют такие ферменты агрессии и инвазии, как стрептокиназа (способна активировать плазминоген, в результате этого 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 явление регионарного лимфаденита. В случае выраженной несостоятельности системы иммунитета возбудитель может проникать в паратонзиллярную клетчатку с развитием паратонзиллита, паратонзиллярного абсцесса. Нередко возникает поражение сердца (благодаря действию стрептолизина O) 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 представляют собой 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 3 клинических признака: боли в горле, увеличение и воспалительные изменения небных миндалин, устанавливаемые при осмотре зева, и воспалительная реакция со стороны регионарных (тонзиллярных) лимфатических узлов. Все 3 признака могут достигать разной степени выраженности. Важно оценить наличие и характер наложений на миндалинах, налеты, отечность слизистой оболочки зева.

Тонзиллярный лимфаденит характеризуется увеличением регионарных переднешейных узлов. Наиболее типичен так называемый углочелюстной лимфаденит, соответствующий увеличению верхних переднешейных желез. Данный признак оценивают путем глубокой точечной пальпации на уровне углов нижней челюсти слева и справа. Железы мелкие, мягкой консистенции, болезненные. Боли в горле с затруднением глотания, признаки острого тонзиллита по данным визуальной картины зева и верхне-переднешейный регионарный тонзиллярный лимфаденит в своей совокупности и позволяют диагностировать тонзиллярный синдром.

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

### **Лечение**

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

Учитывая возможную вирусную этиологию тонзиллита, назначение антибактериальной терапии не всегда является обязательным. Антибакте-

риальная терапия должна назначаться при наличии гнойных налетов на миндалинах, сопровождающихся симптомами интоксикации, лихорадкой. В остальных случаях с большей вероятностью можно предполагать вирусную этиологию заболевания, что соответственно требует проведения противовирусной или симптоматической терапии.

Больным из группы высокого риска по развитию бактериальных осложнений показано назначение антибиотиков 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 оказывает хороший клинический эффект и хорошо переносится больными.

Феноксиметилпенициллин назначается по 0,5 г 4 раза в сутки per os (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 должен составлять не менее 10 дней. Проведение десятидневного срока лечения пенициллинами необходимо 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: бициллин - 3 - 1,2 млн МЕ или бициллин - 5 - 1,5 млн МЕ.

Альтернативными препаратами являются пероральные аминопенициллины и цефалоспорины I поколения (табл. 20). Принципиально важным является назначение амоксициллина, а не ампициллина, т.к. при пероральном применении последнего невозможно достичь достаточных концентраций в крови.

Таблица 20

Применение пероральных цефалоспоринов и амоксициллина в лечении больных острыми первичными тонзиллитами

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

Следует учитывать, что, несмотря на высокий уровень чувствительности *S.pyogenes* к бета-лактамным препаратам, иногда наблюдается отсутствие клинического эффекта при их использовании. Это может быть связано с наличием в тканях миндалин ко-патогенной микрофлоры, продуцирующей бета-лактамазы, разрушающие природные и аминопенициллины. Помимо этого 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 (Gerber M. A., 1995). Предполагается также, что определенную роль в неудачах лечения больных стрептококковыми фарингитами беталактами играет внутриклеточная локализация микроорганизмов, поскольку эти антибиотики не способны эффективно проникать внутрь клеток макроорганизма (Сидоренко С.В., 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 бета-лактамные антибиотики. 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) активным выведением антибиотиков из микробной клетки и б) метилированием 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 среди других микроорганизмов, вызывающих инфекции респираторного тракта.

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

Неоправданно назначение больным острыми первичными тонзиллитами таких препаратов, как тетрациклины, сульфаниламиды и ко-тримоксазол. Их применение часто не позволяет достичь клинического эффекта и обеспечить эрадикацию бета-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 стрептококкового тонзиллита предпочтение отдается ингибиторзащищенным пенициллинам, цефалоспорином II поколения и линкозамидам.

### **Профилактика**

Большое значение в профилактике уделяется своевременной изоляции больных с тонзиллитами. Лицам, болеющим тонзиллитами ежегодно (по несколько раз в год) проводят тонзиллэктомию. 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, глюкоронидазу, 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 имеет реализация контактно-бытового и алиментарного путей 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 ретикуло-эндотелиальной систе-

мы, повышать проницаемость клеточных мембран, вызывать воспаление верхних слоев дермы с последующими некробиотическими изменениями клеток эпидермиса. Данная фракция экзотоксина у лиц, не имеющих анти-токсического 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 (артралгии, нефриты и др.).

### **Клиника**

Инкубационный период при скарлатине равен 1-12 суток. 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 углочелюстных лимфатических узлов. Скарлатинозный тонзиллит может быть катаральным, фолликулярным, лакунарным, некротическим и ложно-фибринозным. В первые 6-12 часов 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. 10). 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 происходит постепенное очищение с краев и кончика языка 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. 11).

Легкая форма скарлатины характеризуется субфебрильной температурой тела, незначительной интоксикацией, катаральным тонзиллитом.

Среднетяжелая скарлатина характеризуется фебрильной лихорадкой, выраженной интоксикацией, экзантемой, катаральным, фолликулярным или лакунарным тонзиллитом с увеличением и болезненностью переднешейных лимфатических узлов до 2 см.

Тяжелая скарлатина протекает с преобладанием токсических или септических проявлений болезни. При токсической скарлатине лихорадка достигает 40-41°C и сопровождается многократной рвотой, нарушением психического статуса (возбужденностью или заторможенностью), артериальной гипертензией или инфекционно-токсическим шоком, геморрагической экзантемой, лакунарным или ложно-фибринозным тонзиллитом. Септическая скарлатина отличается от токсической некротическим характером тонзиллита с резко выраженным углочелюстным лимфаденитом с частым нагноением пораженных лимфатических узлов.

### **Диагностика**

Среди методов специфической лабораторной диагностики используют бактериологический, серологический методы и кожно-аллергическую пробу Дика. Бактериологический метод диагностики направлен на выделение возбудителя из слизистой оболочки зева. Серологические методы направлены на обнаружение эритрогенного токсина в РТГА, ИФА, РИА и антител к нему методами РНГА, ИФА, РИА. Обнаружение антител класса IgM к стрептококку указывает на текущую острую инфекцию, а выявление антител класса IgG - на хроническую инфекцию или период реконвалесценции. Обнаружение IgM в сочетании с IgG свидетельствует о длительной персистенции. Кожноаллергическая 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). Его следует вводить внутримышечно по 1 млн. каждые 6 часов в течение 7 суток. На последние сутки лечения вводят внутримышечно бициллин-3 - 1,2 млн. или бициллин-5 - 1,5 млн. Детям бензилпенициллин вводят 4 раза в сутки по 100 тыс. ЕД на кг веса в течение 7 суток. По окончании цикла терапии вводят бициллин-3 однократно в дозе 20 тыс. ЕД/кг. При необходимости (сопутствующие заболевания, осложнения) длительность курса удлиняется до 10-14 дней. При непереносимости пенициллинов назначают макролиды. Немаловажное значение имеет неспецифическая дезинтоксикационная терапия с помощью частого приема 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 суток. В группах детей дошкольных учреждений и 1-2-х классов школ, имевших контакт с больным скарлатиной, устанавливают наблюдательные мероприятия продолжительностью 7 суток 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 фермента 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 вызывают, как правило, легкие формы заболевания. Существуют и промежуточные штаммы микроорганизмов (вариант *intermedius*), вызывающие, как правило, среднетяжелые формы заболевания. При массовых вспышках преобладает вариант *gravis*, при спорадических - *mitis*-вариант. 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, реализующийся через предметы обихода, руки. Около 90% случаев дифтерии связаны с зараже-

нием от здоровых носителей токсигенных коринебактерий. После ликвидации местных проявлений у больных дифтерией через 5-6 недель в 1-6% 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 может 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 обуславливает некроз эпителия, причем из эпителиальных клеток выделяется фермент тромбокиназа, которая превращает фибриноген, содержащийся в плазме, в фибрин, обуславливая образование характерной фибриновой пленки. В связи с тем, что небные миндалины покрыты многорядным эпителием, фибриновая пленка проникает глубоко в эпителиальную ткань. Если процесс локализуется в трахее, то развивается крупозное воспаление, так как 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 компонент В (обладает рецептор-связывающей способностью). В-компонент взаимодействует с рецепторами кардиомиоцитов, эндотелиоцитов, клеток нервной системы, обеспечивая поступление токсина в их цитоплазму посредством эндоцитоза. Компонент А длительно сохраняется в цитоплазме и способен связываться с молекулами АДФ-рибозы, обуславливая их перенос на фактор элонгации-2 (ФЭ-2) и обуславливая тем самым АДФ-рибозилирование гистидиновых остатков в молекуле данного фактора. В результате 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 инфекционно-токсического шока (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 суток. 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 может протекать 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 форма типичной дифтерии ротоглотки может протекать в виде островчатых и пленчатых форм заболевания. Как правило она характеризуется умеренно выраженной интоксикацией, острым тонзиллитом, проявляющимся гиперемией (с застойно-синюшным оттенком) и отеком миндалин, и наличием на их поверхности налетов (при островчатой форме в виде островков размеров до 5 мм. в диаметре, при пленчатых - больших размеров), регионарным тонзиллитом. Пленки плохо снимаются шпателем, оставляя после себя кровоточащий дефект, плохо растираются между стеклами, тонут в воде.

Распространенная дифтерия ротоглотки может возникнуть первично 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°C, возникает острый тонзиллит, при котором миндалины гиперемированы с застойно-синюшным оттенком, отечны, покрыты грубым пленчатым налетом, который распространяется на окружающие ткани ротоглотки. Развивается регионарный тонзиллит, при этом углочелюстные лимфатические узлы увеличены до 3,5-4 см., болезненны при пальпации. Классическим признаком токсической дифтерии глотки является отек шейной подкожно-жировой клетчатки. Субтоксическая форма характеризуется односторонним отеком шеи или двухсторонним отеком околоушных областей. При токсической дифтерии ротоглотки I степени отек двухсторонний, распространяется до середины шеи, II ст.- отек также двухсторонний, распространяется до ключиц, III ст. – опускается ниже ключиц, на грудную клетку. В результате шея становится толстой и короткой (бычья шея).

Гипертоксическая дифтерия характеризуется острым началом, наличием местных изменений, характерных для токсической формы заболевания, клиникой инфекционно-токсического шока.

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°C, появления пленчатого налета на миндалинах, легко снимающегося шпателем, не оставляющего после себя дефекта ткани.

Дифтерия гортани. В связи с отсутствием клетчатки в гортани практически не происходит резорбции экзотоксина в кровь, в результате чего наблюдается невыраженные симптомы интоксикация и субфебрилитет. Клиническая картина дифтерии гортани имеет стадийность. В начале заболевания наблюдается катаральный период, характеризующийся 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 суток, а затем сменяется асфиктическим, характеризующимся снижением артериального давления, расширением зрачков, возбуждением, апноей и аритмиями.

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

### **Диагностика**

Из лабораторных методов исследования применяется бактериологический метод с посевом на сывороточный и кровяной агар, среды Клауберга, Тинсдаля. При окраске по Нейссеру коринебактерии окрашиваются в желтый цвет с зернами сине-фиолетового цвета (явление метакромазии). Определение титра антител в крови тоже имеет определенное диагностическое значение, так как высокий их показатель свидетельствует не в пользу дифтерии.

### **Лечение**

Неотложная помощь на догоспитальном этапе заключается в введении бензилпенициллина в дозе 2 млн. 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. 21). Перед введением сыворотки проводят аллергическую пробу. В случаях положительного результата сыворотка вводится по жизненным показаниям по методике Безредко. В случаях поздно начатого лечения (после третьего дня заболевания) или отсутствии эффекта в течение 12-24 ч необходимо повторно ввести антидифтерийную сыворотку в той же дозе.

Таблица 21

## Дозы противодифтерийной сыворотки

<b>Клиническая форма</b>	<b>Дозы (тыс. МЕ)</b>
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 (носа, раны и т.д.):	
-локализованная	15-30
- распространенная	30-40
-токсическая	60-80

Из этиотропных препаратов для лечения используют бензилпенициллин по 2 млн. ЕД. каждые 4 ч. внутримышечно, эритромицин по 0,5 г. каждые 6 часов на протяжении не менее 7 суток.

При токсической дифтерии показано проведение 2-3 сеансов плазмофереза с эксфузией циркулирующей плазмы больного с 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 введена вакцина АКДС, которая вводится детям трехмесячного возраста трехкратно с интервалом 30 дней. Первую ревакцинацию АКДС проводят детям на восемнадцатом месяце жизни. Вторая и третья ревакцинации осуществляются АДС-анатоксином на 7 и 14 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 неотличимые 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 общем анализе крови: в типичных случаях – лейкоцитоз (до 40-45 тыс. лейкоцитов в 1 мкл) и абсолютный/ относительный лимфоцитоз (до 70-85%) при нормальной СОЭ.

#### Этиология

Возбудитель коклюша – *Bordetella pertussis*. Возбудитель паракоклюша – *Bordetella parapertussis*.

Оба возбудителя представляют собой небольшие грамтрицательные 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, ультрафиолетовом облучении, нагревании, воздействии всех обычных дезинфектантов.

Требовательны к температуре культивирования (оптимально 35-37 С) и средам культивирования (хорошо растут на картофельно-глицериновом агаре с добавлением 25-30% дефибрированной человеческой сыворотки, казеиново-угольном агаре – среде КУА). Рост длительный (видимые колонии формируются через 48-72 часа 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 факторов известно 14. 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 паракок-

люша. Отличаются они и по культуральным свойствам. Биохимически оба возбудителя инертны.

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

Оба возбудителя высокочувствительны ко многим антибиотикам: макролидам, тетрациклинам, левомицетину, ампи/ амоксициллину, 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 том числе бессимптомной. Наибольшую опасность представляют лица в катаральном периоде заболевания, а также со стертыми или бессимптомными формами. Диагностика коклюша в катаральном периоде, а также стертых форм практически невозможна, ввиду чего изоляции источника инфекции не происходит, и он сохраняет высокую социальную активность. Кроме того, в катаральном периоде массивность бактериовыделения наиболее высока: в первую неделю заболевания *V. pertussis* выявляется у 90-100% заболевших, на 2 неделе – у 60-70%, на 3 неделе – у 30-35%, с 4 недели и позднее – не более чем у 10% больных лиц. Это необходимо учитывать и при бактериологическом обследовании 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, так как ввиду малой устойчивости возбудителя во внешней среде больной опасен в эпидемическом плане на расстоянии не более 1,5-2 м.

Контагиозность коклюша весьма высока: 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 или более.

От матерей к новорожденным иммунитет против коклюша не передается, даже если мать была вакцинирована от коклюша или болела им. Ввиду этого, человек имеет высокую восприимчивость к коклюшу (и паракоклюшу) буквально с первых дней жизни. Об этом следует помнить, так как 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 более-менее равномерная, с небольшим осенне-зимним подъемом. В настоящее время ре-

гистрируются 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 высока: ежегодно по всему земному шару 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 600 000 человек, из них умирало более 5 тыс. (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. Патолого-анатомические 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, преимущественно коклюшным термолабильным экзотоксином, аденилатциклазой и лимфоцитоз-стимулирующим фактором, появляется упорный сухой кашель. Постоянное раздражение коклюшным экзотоксином блуждающего нерва приводит к формированию застойного очага возбуждения в области дыхательного центра в продолговатом мозге, т.н. 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 (поэтому при коклюше часто развиваются 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 парабиоза, 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 отечности и гиперемии, а в дальнейшем – цианозу лица, отечности век, кровоизлияниям под конъюнктиву. Возможны кровоизлияния в вещество головного мозга с появлением очаговой неврологической симптоматики соответствующей локализации.

После перенесенного коклюша остается довольно стойкий иммунитет. Тем не менее, его напряженность довольно быстро снижается, ввиду чего не менее 5% случаев коклюша – повторные заболевания у взрослых людей, как уже упоминалось выше, при коклюше и паракоклюше иммунитет *не перекрестный*, ввиду чего вакцинация против коклюша либо перенесенный коклюш не предохраняют от заболевания паракоклюшем, и наоборот.

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

### **Клиника**

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

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 реагирует на назначения обычных симптоматических средств, усиливается вечером или ночью, становится навязчивым, постепенно приобретает характер приступов.

У некоторых больных в катаральном периоде возможно развитие острого стенозирующего ларинготрахеита («ложного крупа»), однако, эти явления легко купируются.

С момента перехода надсадного, навязчивого сухого кашля в приступы судорожного (спазматического) кашля 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, следующие

ми 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 судорожно сжатую голосовую щель). Такой судорожный вдох получил название реприз. После реприза 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 время 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, царапанье и боли за грудной; младшие дети перестают играть, начинают беспокоиться, плакать, бегут к матери.

Приступы судорожного кашля развертываются на фоне относительно неплохого состояния ребенка, нормальной либо незначительно повышенной температуры тела и незначительной выраженности либо отсутствия общеинтоксикационного синдрома.

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 более. К концу судорожного периода тяжесть кашлевых приступов постепенно уменьшается, частота их снижается, состояние больного улучшается.

Период разрешения (обратного развития) продолжается 2-4 недели. 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 месяцев. Он характеризуется выраженной астенизацией больных: слабостью, раздражительностью, повышенной утомляемостью, повышенной возбудимостью. Иммунитет снижен, повышена восприимчивость больных 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 развивается в бессимптомной, стертой или abortивной формах.

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, чихания, беспокойства. Нередко вместо приступа кашля развиваются эпизоды задержки дыхания (30 сек – 2 мин) и даже его остановка (апноэ более 2 мин.) нередко приступы апноэ случаются 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 вышечисленных осложнений коклюша, в ряде случаев развиваются пневмонии (у детей до 3-х 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-х 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 трудно 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. У остальных больных клиника напоминает стертую форму коклюша: отмечается «обычный» упорный сухой кашель, резистентный к действию симптоматических препаратов. Лимфоцитоз в общем анализе крови выявляется не у всех больных. Заразный период при паракоклюше не превышает 2 недель с момента развития заболевания.

В типичных случаях 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 общем анализе крови: выраженный лейкоцитоз (до 30-40 тыс. лейкоцитов в микролитре в период разгара заболевания) с абсолютным и относительным лимфоцитозом (до 70-85%) на фоне нормального СОЭ. Возможны и другие варианты ОАК; 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 еще в катаральном периоде.

Серологические методы (обычно РПГА) используют для выявления в крови больных специфических антител к *B. pertussis/parapertussis*. Диагностический титр антител не ниже 1 : 80; также диагностическим является 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 появ-

ляются достаточно поздно), а также для подтверждения диагноза у больных с отрицательными результатами бактериологического обследования.

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

Основным методом лабораторного подтверждения коклюша является выделение возбудителя из мокроты/носоглоточной слизи. Частота выделения возбудителя зависит от сроков забора материала от больного: она максимальна на 1 неделе заболевания и практически равна нулю на 4 неделе и позднее (см. выше). Носоглоточную слизь забирают с задней стенки глотки сухим изогнутым тампоном, после чего немедленно засевают на чашки 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. После этого 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 °С). 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 также 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. Ребенок, больной коклюшем, должен быть изолирован от других детей; ему должно быть предоставлено место для спокойных игр; психотравмирующие манипуляции должны быть сведены к минимуму. Обстановка должна быть спокойной. Комнату необходимо ежедневно проветривать, воздух – увлажнять (либо специальным

увлажнителем, либо развешивая в боксе мокрые полотенца или 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 кормлений на 1-2 и соответственно уменьшив количество молока, выпиваемого при одном кормлении. После срыгивания или рвоты ребенка необходимо докармливать. Более старшим детям необходимо 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 они не используются в клинической практике.

Эффективность антибактериальной терапии при коклюше сомнительна. Антибиотики могут быть эффективны в катаральном периоде, когда патологический очаг возбуждения в головном мозге еще не сформировался, а возбудитель присутствует в организме. Как упоминалось выше, 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 периоде судорожного кашля, когда приступы кашля обусловлены существованием доминантного очага возбуждения, а *V. 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 разительной 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.

Назначение обычных симптоматических противокашлевых препаратов неэффективно.

В этой связи центральное место в терапии приступов судорожного кашля занимают психоторпные препараты: нейролептики и транквилизаторы. Назначают аминазин (торазин) в виде 0,6% раствора для парентерального введения либо в виде суспензии для перорального приема, обычно *per os*, в виде капель, 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 ак-

тивность кашлевого центра (а также рвотного, дыхательного и сосудодвигательного).

В стационаре и в домашних условиях можно использовать антигистаминные средства второго поколения – пипольфен (дипразин), супрастин. При этом рассчитывают на их выраженное побочное седативное действие. Димедрол с этой же целью не назначают, поскольку он вызывает сухость слизистых и тем потенцирует возникновение приступов судорожного кашля. Все препараты назначают внутрь либо внутримышечно, в возрастных дозах.

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

С целью разжижения вязкой мокроты ингаляционно можно назначить 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 – всегда благоприятный. Осложнения редки, случаев смерти не бывает.

### **Профилактика**

Наиболее рациональная профилактика коклюша – вакцинация восприимчивых контингентов. Специфическая профилактика проводится всем детям от 3 месяцев до 3 лет, не болевших коклюшем. Для иммунизации применяется адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС), которая содержит убитые коклюшные микробные клетки, а также дифтерийный и столбнячный анатоксины. В 1 мл вакцины содержится 30 флокулирующих единиц (ЛФ) дифтерийного анатоксина, 10 единиц связывания (ЕС) 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 с 3-х месяцев вакциной АКДС 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 двух суток после инъекции препарата. Местные реакции проявляются гиперемией мягких тканей, отеком или инфильтратом на месте введения вакцины. Для общих реакций характерно повышение температуры (обычно не выше 37,5 °С), недомогание, нарушение общего состояния. У склонных к аллергическим реакциям детей изредка появляются преходящие сыпи, 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 выше) с выраженным нарушением самочувствия, рвотой. Гипертермия возникает обычно в течение первых двух дней после прививки.

Наиболее серьезными являются энцефалитические осложнения: судорожный синдром (фебрильные или афебрильные судороги), а также «пронзительный крик». Срок их возникновения - первые три дня после прививки. Чрезвычайно редко (1 : 250-500 тыс. 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 человеческий нормальный. Препарат вводят непривитым и не полностью привитым двукратно с интервалом 24 часа 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 бессимптомной формой коклюша его изолируют до получения двух отрицательных результатов бактериологического обследования. Выписка больного из стационара в детский коллектив без бактериологического обследования возможна не ранее 25 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 обследования. 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 (питтсбургская пневмония, лихорадка Понтиак и др.) - группа сапронозных инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями рода *Legionella* и характеризующимися поражением дыхательной, центральной нервной и пищеварительной систем.

#### Этиология

Возбудители относятся к семейству Legionellaceae. Согласно классификации предложенной Бреннером (1980 г.) 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 Мюллер-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 месяц. 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 суток. Выделяют следующие клинические формы легионеллеза: 1. болезнь легионеров; 2. понтиакская лихорадка; 3. 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 характеризуется отхождением слизистой, а затем слизисто-гноной мокроты. На высоте лихорадки появляются признаки поражения центральной нервной системы – 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 сутки заболевания у 50% больных возникают боли в животе, синдром гастроэнтерита. В случае тяжелого течения заболевания может развиваться инфекционно-токсический шок.

Понтиакская лихорадка характеризуется развитием гриппоподобного синдрома: острое начало с подъема температуры тела, озноба, миалгий. Катаральный синдром не выражен и характеризуется возникновением редкого сухого кашля. Нередко наблюдаются расстройства со стороны нерв-

ной системы: головные боли, нарушения координации, фотофобия. Развитие пневмонии не характерно.

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

#### **Диагностика**

Для диагностики легионеллезов используют метод непрямой иммунофлюоресценции мазков мокроты, бактериологические методы исследования с использованием специальных сред. Из серологических реакций используется ИФА, РПГА, реакция прямой и непрямой иммунофлюоресценции.

#### **Лечение**

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

#### **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 полным восстановлением слизистой.

#### **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 стафи-

лококк, 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 микробные инфекции, 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 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, протекающее ограниченное время и завершающееся спонтанно или в результате лечения полным восстановлением слизистой. 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, использование нерациональных режимов дозирования способствует хронизации процесса, приводит к увеличению продолжительности лечения и существенному возрастанию экономических затрат на оказание медицинской помощи.

Принимая во внимание то, что при любой острой респираторной вирусной инфекции 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 (Ferranti S. D., et al., 2001). В первые дни заболевания на основании клинической картины трудно различить ОРВИ, при которых не требуется назначение антибиотиков, и острый бактериальный синусит, при котором 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 рентгенологических изменений в полостях, назначение антибиотиков является необходимым. Показанием к проведению 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 использование 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 форме препаратами выбора являются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (табл. 22). Из всех доступных пероральных пенициллинов и цефалоспоринов, включая цефалоспорины II–III поколений, амоксициллин является наиболее активным в отношении пенициллинорезистентных пневмококков. Это связано с его способностью достигать высоких концентраций в сыворотке крови, превышающих МПК основных возбудителей.

Таблица 22

**Применение антибактериальной терапии  
при остром синусите легкой и среднетяжелой формы**

Препарат	Суточная доза, кратность введения для взрослых	Суточная доза для детей
Амоксициллин	0,5 г 3 раза в сутки (per os)	30-60 мг/кг (per os)
Амоксициллин/клавуланат	0,625 г 3 раза в сутки(per os)	40-60 мг/кг (по амоксициллину) (per os)
Цефуроксим аксетил	0,25 г 2 раза в сутки (per os)	30 мг/кг (per os)
Доксициклин	0,1 г 2 раза в сутки (per os)	Старше 8 лет 5 мг/кг (до 0,2 г) (per os)

Азитромицин	0,5 г 1 раз в сутки 3 дня (per os)	10 мг/кг (per os)
Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки (per os)	Старше 6 мес 15 мг/кг (per os)

Кроме того, он редко вызывает нежелательные реакции (в основном со стороны желудочно-кишечного тракта), удобен в применении (принимается внутрь 3 раза в сутки независимо от приема пищи). К недостаткам амоксициллина можно отнести его способность разрушаться бета-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 бета-лактамаз - клавулановой кислоты.

К альтернативным препаратам также относятся цефалоспорины и макролиды. Несмотря на сохраняющуюся высокую эффективность, макролиды в настоящее время рассматриваются как антибиотики второго ряда, и в основном их используют при аллергии к бета-лактамам. Это связано с тем, что эрадикация пневмококка и гемофильной палочки при их использовании ниже, чем при приеме амоксициллина. Кроме того, их чрезмерно широкое использование 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 макролидам (азитромицин, кларитромицин). Эритромицин не может быть рекомендован для терапии острого синусита, так как не обладает активностью против гемофильной палочки, и, кроме того, вызывает большое количество нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

При остром синусите, протекающем в тяжелой форме, препаратами выбора являются ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) парентерально; цефалоспорины II–III поколений (цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон) парентерально. При аллергии к бета-лактамам – ципрофлоксацин или хлорамфеникол парентерально (табл. 23).

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, также не проявляющих должной активности 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 больных синуситами антибиотики следует назначать внутрь (табл.22). Парентеральное

введение в амбулаторной практике должно являться исключением. В условиях стационара при тяжелом течении заболевания (табл. 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 день) переход на пероральный прием этого же или сходного по спектру активности препарата.

Таблица 23

Применение антибактериальной терапии при остром синусите тяжелой формы

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

Продолжительность антибактериальной терапии при остром синусите и обострении хронического поражения придаточных пазух 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 недели.

### 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 синдромокомплекс, включающий различной степени выраженности лихорадку, интоксикацию, симптомы поражения легких, в основе

которых лежит воспалительный процесс с наличием внутриаальвеолярной 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 на 1000 населения (Jokinen С., Heiskanen L., Juvonen H., et al. 1993).

Основным контингентом среди больных острой пневмонией являются дети до 5 лет и лица старше 65 лет. Летальность среди этой категории больных наиболее высока и превышает 20%. В то же время ошибки в диагностике пневмонии достигают 20%, в течение первых 3 суток 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. Помимо этого, отсутствует однозначная классификация пневмоний.

Пневмония может выступать и 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. 24).

Этиология заболевания значительно различается, а соответственно должны различаться 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 проведения соответствующих лабораторных 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 иммунологической реактивности организма больного.

Правильный учет перечисленных факторов позволяет со значительной долей вероятности предсказать этиологию заболевания. Согласно кон-

сенсусу между Европейским респираторным обществом и Американским торакальным обществом, пневмонии подразделяют на приобретенные (внебольничные, домашние), госпитальные (нозокомиальные), пневмонии при иммунодефицитных состояниях (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия) и атипичные пневмонии, как правило, у молодых людей 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, при этом часто носят эпидемический характер и имеют определенную структуру возбудителей (хламидия, микопlasма, легионелла и др). (Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов и соавт., 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 произошло возникновение заболевания 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 пневмонии, с точки зрения инфекциониста, все пневмонии можно разделить на три группы:

Таблица 24

## Поражение легких при инфекционных заболеваниях

<b>Заболевание</b>	<b>Внелегочные проявления, характерные особенности поражения легких</b>	<b>Дополнительные эпидемиологические данные</b>	<b>Необходимые дополнительные методы исследования</b>
1	2	3	4
Бруцеллез	Длительная волнообразная лихорадка (40-41 <sup>0</sup> С) при относительно удовлетворительном состоянии, лимфоаденопатия, 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 розеола 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 водоемов, молока, приобретенного у частных лиц	Бактериологическое исследование крови (гемокультура), кала, мочи. Серологические исследования: реакция Видаля, РПГА
Ветряная оспа	Типичная везикулезная сыпь, распространяющаяся на лицо, волосистую часть головы, туловище и конечности, слизистые. Специфическая пневмония развивается в 1-5 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

*Продолжение таблицы 24*

1	2	3	4
Грибковые заболевания (кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, бластомикоз, гистоплазмоз, кокцидиоз)	Характерно хроническое течение с медленным развитием патологического процесса в легких. Наблюдается лихорадка, озноб, ночные поты, похудание, депрессия, общее недомогание. При диссеминации возможны поражения печени, селезенки – гистоплазмоз; ЦНС (менингит)- криптококкоз, кандидоз, кокцидиоз; кожи - бластомикоз, наружный отит - аспергиллез. Поражения легких: гистоплазмоз - хроническая кавернозная форма; бластомикоз – рентгенологически очаги бронхопневмонии, напоми-	Предрасполагающий фактор - иммунодефицитные состояния (см. выше) Определенное географическое распространение, развитие заболевания после урагана (кокцидиоз), строительных работ, пребывание в местах скопления летучих мышей (гистоплазмоз) в	Выделение возбудителя из мокроты, костного мозга, мочи, крови, СМЖ, биоптатов лимфатических узлов, печени, легких, гистологические исследования пораженных тканей.

	нающие опухоль, расположенную веером от корня; аспергиллез – рентгенологически в легких плотные круглые шары с тонким воздушным мениском	эндемичной зоне.	
Корь	Пятнистая, патнисто-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 физические изменения в легких в 1-5 день высыпаний. Рентгенологически – усиление тени легочных корней и легочного рисунка, редко инфильтрация окружающей ткани.	Предрасполагающий фактор - иммунодефицитные состояния	Серологическое исследование: РПГА, ИФА
Листериоз	Пневмония встречается крайне редко преимущественно при септическом течении заболевания, сопровождающимся лихорадкой, гепатоспленомегалией, розеолезная-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, больные пожилого возраста, дети первого года жизни.	Бактериологическое исследование крови, СМЖ, гнояного отделяемого из глаз, слизи из зева и носа, крови из пуповины, мекония, околоплодных вод, Биологическая проба. Серологические методы исследования: РА, РСК, РПГА

*Продолжение таблицы 24*

1	2	3	4
Мелиоидоз	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. Рентгенологические 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). Активизация латентной инфекции возможна через несколько лет.	Бактериологическое исследование: кровь, гной, мокрота. Серологические исследования: РСК

Менинго-кокковая инфекция	При изолированной менигококковой пневмонии клиника не отличается от пневмококковой пневмонии. При наличии гнойного менингита и менигококкемии характерно наличие типичной геморрагической сыпи с преимущественной локализацией на ягодицах, нижних конечностях, симптомов поражения ЦНС, изменений в спинномозговой жидкости (нейтрофильный плеоцитоз).	Тесный контакт с больными менигококковой инфекцией, назофарингитом. Пребывание в замкнутых помещениях при большой скученности людей.	Бактериологическое исследование: мокрота, кровь. Серологическое исследование: РНГА.
Орнитоз	Лихорадка, выраженная интоксикация, сильная головная боль, миалгии, гепатомегалия, брадикардия, гипотония. Возможно поражение ЦНС (серозный менингит). Поражение легких со 2-4 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, боли в глазных яблоках, ретроульбарные боли, 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.

*Продолжение таблицы 6*

1	2	3	4
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: отделяемое из язв, носа, мокрота. Серологические исследования: РСК, РПГА, реакция агглютинации. Аллергическая проба с маллеи-

			ном.
Сибирская язва	Острое начало заболевания с потрясающим ознобом, повышением температуры (40 <sup>0</sup> С и выше), выраженная интоксикация, конъюнктивит, слезотечение, ринит. Поражение легких сопровождается сильными болями в груди, одышкой, кровянистой мокротой. Возможны характерные 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 рентгенологическая 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 лимфоузлов. Пневмония чаще очаговая, реже лоуарная 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 гиперемии отечной кожи с последующим образованием рубца) и лимфатических узлов (лимфоузлы не спаяны с кожей умеренно болезненны)	Пребывание в природных очагах, контакты с грызунами, кроликами.	Серологические исследования: реакция агглютинации, РПГА, ИФА. Кожная аллергическая проба

*Окончание таблицы 24*

1	2	3	4
Цитомегаловирусная инфекция	Длительная лихорадка (39-40 <sup>0</sup> С), лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, возможны диарея, желтуха с повышением печеночных проб (АлАТ, АсАТ). Со стороны легких симптомы интерстициальной пневмонии: одышка, цианоз, коклюшеподобный кашель. В крови лимфоцитоз, атипичные мононуклеары при отрицательной реакции пауля-Буннеля Давидсона.	Часто заболевание развивается после переливания крови (через 5-6 недель)	Серологические исследования: РСК, РПГА, ИФА.
Чума	Первично-легочная форма: сверхострое	Пребывание	Бактериологиче-

	<p>начало, лихорадка, сильные ознобы, интенсивная головная боль, головокружение, рвота, «меловой» язык, гиперемия кожных покровов, конъюнктивит, кашель с жидкой стекловидной прозрачной мокротой, выраженная дыхательная недостаточность, боли в груди, ИТШ, геморрагический отек легких.</p> <p>Вторично-легочная форма: поражению легких предшествует лихорадка, выраженная интоксикация, лимфаденит (болезненный увеличенный лимфоузел спаянный с подкожной клетчаткой, кожа над бубоном горячая, багрово-красного цвета)</p>	<p>в эндемичной по чуме стране или эпизоотическом очаге, контакт с грызунами</p>	<p>ское исследование: пунктат лимфотического узла, мокрота, кровь.</p> <p>Серологическое исследование: РПГА, реакция нейтрализации, непрямой иммунофлюоресценции</p>
<p>Эозинофильные паразитарные инфильтраты в легких</p>	<p>Летучие инфильтраты в легких, исчезающие в течение 3-5 дней, миалгии, крапивница, эозинофилия.</p>	<p>Учет условий жизни больного, контакт с домашними животными</p>	<p>Обнаружение личинок в мокроте, Реакция кольцепреципитации, латекс - агглютинации, РНГА</p>

- 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 большом перечне 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 (табл. 6).

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).

Для избежания ошибок при диагностике пневмонии следует использовать «золотой стандарт», который складывается из 5 признаков (Чучалин А.Г., 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, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. Однако более чем в 40-50% установить этиологию не удается. 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 том числе 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 чайная ложка 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, возможно проведение ингаляций 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, в том случае, когда это невозможно, этиотропную терапию начинают до проведения микробиологических исследований. Для повышения результативности исследования мокроты должны быть доставлены в бактериологическую лабораторию не позднее 2 часов от момента забора. В лаборатории производится микроскопия мокроты, ее посев осуществляется только в тех случаях, когда полученные образцы удовлетворяют соответствующим требованиям:

- более 25 полиморфноядерных 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 иммунодефицитами подлежат обязательной этиологической расшифровке, так как в данном случае выбор антибактериальных препаратов полностью определяется видом возбудителя. Помимо исследования мокроты у госпитализированных больных проводится посев крови. Для увеличения результативности исследований забор крови производится из 2-х разных вен с интервалом в 10 минут 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: реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), связывания комплемента (РСК), иммуноферментный анализ (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 цепная полимеразная реакция (ПЦР), которая в последние годы активно внедряется в клиническую практику.

В более редких случаях проводятся 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 удается, 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. 25). Несмотря на то, клиническая и рентгенологическая картина не позволяет выставить точный этиологический диагноз, в ряде случаев они также позволяют заподозрить наиболее вероятных возбудителей пневмонии. При выборе терапии все больные 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). Большая часть 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.

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

При этом учитываются:

I. 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).

II. Результаты обследования больного, определяющие тяжесть состояния - нарушение сознания, одышка более 30 дых. в мин, тахикардия ( $ЧСС \geq 125$  уд/мин), гипотензия (АД сист. < 90 мм рт. ст), гипотермия

(<35,0°C) или гипертермия ( $\geq 40,0^\circ\text{C}$ ), наличие плеврального выпота, болей в грудной клетке, цианоза, внелегочных очагов инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность.

III. 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 обследовании больного. Как правило, в этом случае больной госпитализируется в отделение интенсивной терапии.

I. Лабораторные критерии - лейкопения (<4000 кл/мл) или выраженный лейкоцитоз (>20 000 кл/мл); анемия (гемоглобин <90 г/л), почечная недостаточность (азот мочевины >7,0 ммоль/л, креатинин >176,7 мкмоль/л), рН крови <7,35, диурез <20 мл/ч (при отсутствии гиповолемии),  $\text{SaO}_2 < 92\%$  (по данным пульсоксиметрии),  $\text{PaO}_2 < 60$  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.

II. Рентгенологические критерии: распространение инфильтрации за пределы одной доли или одного легкого; наличие полостей распада, быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации > 50% в течение 48 часов)

Таблица 25

Вероятные возбудители внебольничной пневмонии с учетом клинико-эпидемиологических особенностей заболевания

Клиническая ситуация	Возможные возбудители	Дополнительные анамнестические данные	Особенности рентгенологической картины в легких	Наиболее вероятный возбудитель
1	2	3	4	5

Внебольничная пневмония нетяжелого течения у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии	<i>S.pneumoniae</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>C.pneumonia</i> <i>H.influenzae</i>	Возраст младше 25 лет	Очаговая инфильтрация. Интерстициальные (перибронхиальное и периваскулярные) изменение расширение и уплотнение корней легких	<i>M.pneumoniae</i> <i>C.pneumonia</i>
--	---	-----------------------	--	---

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5
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 рентгенологические изменения отсутствуют	<i>S.pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
		Эпидемия гриппа	Интерстициальная инфильтрация	Вирус гриппа
			Характерные рентгенологические изменения отсутствуют	<i>S.pneumoniae</i> <i>S.pyogenes</i>
	Мультидолевое и билатеральное поражение, плевральный выпот, абсцедирование, спонтанный пневмоторакс	<i>S. aureus</i>		

		Пребывание в домах престарелых	Характерные рентгенологические изменения отсутствуют, за исключением, заболевания, вызванного <i>M.tuberculosis</i> (см. ниже)	<i>S. pneumonia</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 рентгенологические изменения отсутствуют	<i>S. pneumonia</i> , <i>H.influenzae</i> ,
			Верхнедолевая локализация, округлые четкие очаги	<i>M.tuberculosis</i>

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5
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</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> Полимикробная флора (включая анаэробы)	Контакт с аэрозолями воды, пребывание в помещениях с кондиционерами или увлажнителями, присутствие при земляных работах	Прогрессирование и консолидация очаговых и долевых инфильтратов. Иногда плевральный выпот, абсцедирование	<i>Legionella</i> spp
		Эпидемия гриппа	Характерные рентгенологические изменения отсутствуют	<i>S.pneumoniae</i> <b><i>S.pyogenes</i></b>

			Мультидолевое и билатеральное поражение, плевральный выпот, абсцедирование, спонтанный пневмоторакс	<i>S. aureus</i>
		Аспирация Пародонтоз	Сегментарное поражение, образование абсцессов, эмпиема	Анаэробная флора
		Пребывание в домах престарелых	Характерные ретгенологические 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>

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5
		Недавняя терапия антибиотиками	Деструкция легочной паренхимы с образованием абсцессов	Мультирезистентные <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>
		Алкоголизм	Характерные ретгенологические 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 стадия)	Характерные рентгенологические 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.
			Диффузные двусторонние прикорневые инфильтраты, У1/5 больных нормальная рентгенограмма при наличии клинических проявлений: длительный непродуктивный кашель, прогрессирующая одышка	<i>P. carinii</i> ,

Окончание таблицы 25

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

		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>
--	--	---	--	--

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 часов приводит к росту летальности.

Для проведения успешной 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, в плевральную жидкость, быть достаточно безопасным для макроорганизма.

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

Использование направленной на конкретного возбудителя терапии более оправдано, т.к. позволяет сократить количество назначаемых препаратов, снизить экономические затраты на лечение больного, и уменьшить формирование резистентности микроорганизмов. Выбор этиотропной терапии, направленной на определенного возбудителя и отвечающей указанным требованиям приведен в таблице 26.

В реальной жизни 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 в ту или иную клинико-эпидемиологическую группу и определить наиболее вероятный возбудитель.

Этиологическая структура внебольничных и внутрибольничных пневмоний существенно различается. Возбудителями внебольничной пневмонии является большой перечень микроорганизмов (*H. Influenza*, *M.*

*pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*).

Таблица 26  
Антибактериальная терапия наиболее частых возбудителей респираторной инфекции (*Bartlett JG. et al. 2000*)

Микроорганизм	Препараты выбора	Альтернативные препараты
1	2	3
<i>S. pneumoniae</i> , чувствительный к пенициллину	Бензилпенициллин Амоксициллин	Ингибиторзащищенные пенициллины, цефалоспорины I-IV поколений, 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)	
<i>H. influenzae</i>	Цефалоспорины II-III поколения (цефуросим, цефотаксим, цефтриаксон), ингибиторзащищенные пенициллины, азитромицин, доксициклин, ко-тримоксазол	Фторхинолоны, кларитромицин
<i>M. catarrhalis</i>	Цефалоспорины II-III поколения (цефуросим, цефотаксим, цефтриаксон), ко-тримоксазол, макролиды, ингибиторзащищенные пенициллины	Фторхинолоны
Анаэробы	Защищенные пенициллины, клиндамицин	Имипенем
<i>S. aureus</i> , чувствительный к метициллину	Нафциллин/оксациллин, ± рифампицин или гентамицин	Цефалоспорины I-II поколения (цефазолин, цефуросим), 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 + антипсевдомоназные β-лактамы (тикарциллин, пиперациллин,	Аминогликозиды + ципрофлоксацин, ципрофлоксацин + антипсевдомо-

	мезлоциллин, цефтазидим, цефепим, азтреонам или карбапенемы)	назные $\beta$ -лактамы
--	--	-------------------------

## Окончание таблицы 26

1	2	3
<i>Legionella spp</i>	Макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) $\pm$ рифампицин. Фторхинолоны (включая ципрофлоксацин)	Доксициклин $\pm$ рифампицин
<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Доксициклин, макролиды	Респираторные фторхинолоны
<i>C. psittaci</i>	Доксициклин	Эритромицин, хлорамфеникол
<i>Nocardia</i>	Триметоприм/сульфометоксазол, сульфониды $\pm$ миноциклин или амикацин	Имипенем $\pm$ амикацин, доксициклин
<i>Coxiella burnetti</i>	Тетрациклин	Хлорамфеникол

Однако наиболее частым возбудителем пневмонии на протяжении десятка лет остается пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), вызывающий 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 *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.* и др. В 2–10% случаев этиологическую роль в возникновении пневмонии выполняет ассоциация возбудителей, состоящая из 2 и более микроорганизмов.

Наиболее частым возбудителем пневмонии на протяжении десятка лет остается пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), являющийся причиной более 1/3 пневмоний, а при наличии бактериемии частота выделения пневмококка увеличивается до 60%. 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 *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.* и др. В 2–10% случаев этиологическую роль в возникновении пневмонии выполняет ассоциация возбудителей, состоящая из 2 и более микроорганизмов. 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 выше. 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% от 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 микстфлора 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 нечастым возбудителем внебольничной пневмонии (2-10%), по частоте смертельных исходов легионеллезная пневмония занимает второе место.

Этиология пневмонии у детей также имеет возрастные особенности (табл. 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 месяцев жизни определяет и особенности клинического течения.

Наиболее частыми возбудителями т.н. 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 (желудочно-пищеводный 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 недель 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 цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса и ассоциации с 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 половины больных пневмония развивается на фоне предшествующей респираторной вирусной инфекции.

Таблица 27

Этиология внебольничной пневмонии у детей (по McIntosh K.)

Возраст	Наиболее частые возбудители	Характерные клинические особенности
1	2	3
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 недели жизни
	Цитомегаловирус	Пневмония - часть системной цитомегаловирусной инфекции, обычно имеются другие признаки врожденной ЦМВ инфекции
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Пневмония - признак раннего начала сепсиса
3 недели- 3 месяца	<i>C.trachomatis</i>	Причиной заболевания является хламидийная генитальная инфекция у матери; без лихорадки, прогрессирующая подострая интерстициальная пневмония

	РС-вирус	Наиболее часто встречается в возрасте 2-7 месяцев, обычно характерны хрипы (трудно дифференцировать бронхолит от пневмонии), присутствует насморк, чаще возникает в середине зимы или ранней весной
	Вирус парагриппа	Очень похоже на инфекцию, вызываемую РС-вирусами, 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

Окончание таблицы 27

1	2	3
4 месяца - 4 года	РС-вирус, вирусы гриппа и парагриппа, аденовирус, риновирус	Наиболее часто вызывают пневмонию у младших детей из данной возрастной группы
	<i>S.pneumoniae</i>	Наиболее вероятно вызывают развитие долевой или сегментарной пневмонии
	<i>H.influenzae</i>	Инфекция, вызванная гемофильной палочкой тип 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 из данной возрастной группы
	<i>M.tuberculosis</i>	Частый возбудитель пневмонии в областях и странах, эндемичных по туберкулезу
5-15 лет	<i>M.pneumoniae</i>	Главный возбудитель пневмонии в данной возрастной группе; рентгенологические признаки переменны
	<i>C.pneumoniae</i>	Все еще спорный, но возможно важный возбудитель пневмонии у старших детей в этой возрастной группы
	<i>S.pneumoniae</i>	Наиболее вероятный возбудитель долевой пневмонии, но может вызывать так же 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
--	-----------------------	--

А 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. Не велика роль атипичных возбудителей (*M. Pneumoniae*, *C. Pneumoniae*) - не более 10–15% больных.

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 (табл. 10).

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.); среди 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* (метициллиностойчивые 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 искусственной вентиляции легких 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. 28, 29).

Однако приведенные рекомендации не являются безоговорочным руководством к действию, т.к. не учитывают регионарного уровня резистентности респираторных патогенов к антибактериальным препаратам. Регионарный уровень резистентности 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 бета-лактамы, макролиды и фторированные хинолоны, которые являются наиболее активными в отношении основных бактериальных патогенов.

Таблица 28

Антибактериальная терапия при госпитальной пневмонии

Клиническая ситуация	Факторы риска	Вероятные возбудители	Препараты выбора	Альтернативная терапия
1	2	3	4	5
Госпитальная пневмония, развившаяся в отделениях общего профиля у больных без факторов риска.		<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	Курение, Хронический бронхит	<i>H. influenzae</i> ,	Цефуроксим+аминогликозид	Цефепим Фторхинолоны

отделениях общего профиля у больных с наличием факторов риска.	Предшествующая госпитализация Предшествующая терапия бета-лактамами Иммунодефицит	<i>S. pneumoniae</i> пенициллинрезистентный	Цефотаксим, (Цефтриаксон) +/- аминогликозид	Цефепим фторхинолоны, включая респираторные Ванкомицин Имипенем
	Сахарный диабет Хр. 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>  <b><i>P. aeruginosa</i></b>	Цефепим, (Цефтазидим-Цефоперазон) + аминогликозид Карбапенемы ± аминогликозид	Фторхинолоны Цефоперазон/сульбактам, (Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/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 Форхинолоны+ метронидазол Имипенем Меропенем

Окончание таблицы 28

1	2	3	4	5
Ранняя госпитальная вентиляторассоциированная 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 т + гентамицин	Тикарциллин/клавуланат Цефепим Фторхинолоны

Несмотря на то, что у большинства бета-лактаменных препаратов концентрация в мокроте, паренхиме легкого меньше, чем в крови, практически у всех бета-лактаменных антибиотиков величина  $T > MPK_{90}$  по отношению к пневмококку, являющемуся основным респираторным патогеном, состав-

ляет более 40% от интервала между очередными дозами, что обеспечивает клиническую эффективность препарата более, чем в 80%.

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 Белоруссии до 35-40% в некоторых странах Западной Европы, Азии, США.

При этом в последние годы в Белоруссии значительно вырос удельный вес (> 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, бета-лактамы в целом также сохраняют свою клиническую эффективность.

Таблица 29

Этиотропная терапия пневмонии с учетом клинико-эпидемиологических данных

Клиническая ситуация	Выбор терапии	Дополнительные анамнестические данные/ наиболее	Выбор терапии	Альтернативная терапия
1	2	3	4	5
Внебольничная пневмония нетяжелого течения у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии	Пероральные аминопенициллины (амоксициллин, амоксицилин/клавуланат)	Возраст младше 25 лет	Макролиды (азитромицин, кларитромицин, спирамицин)	Респираторные торхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) или Доксидиклин

*Продолжение таблицы 29*

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

<p>Внебольничная пневмония нетяжелого течения у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующей патологией</p>	<p>При лечении больного на дому: пероральные бета-лактамы: амоксициллин амоксициллин/клавуланат цефуроксим аксетил</p> <p>При госпитализации в стационар: аминопенициллины, цефалоспорины I-III поколений Парентерально с последующим переводом больного на пероральные формы препаратов (ступенчатая терапия)</p>	<p>Хронический бронхит или курение</p>	<p>Цефалоспорины II-III поколений (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон), или ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам)</p>	<p>Респираторные фторхинолоны: (левофлоксацин, моксифлоксацин)</p>
		<p>Эпидемия гриппа</p>	<p>Цефалоспорины I-II поколений (цефазолин, цефутоксим) Оксациллин Клиндамицин</p>	<p><b>Ванкомицин ± рифампицин</b></p>
		<p>Пребывание в домах престарелых</p>	<p>Цефалоспорины III поколения ± аминогликозиды.</p>	<p>Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин/клавуланат) или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) Карбапенемы (имипенем, меропенем)</p>
		<p>ВИЧ-инфекция (ранняя стадия)</p>	<p>Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин/клавуланат) Цефутоксим аксетил</p>	<p>Цефалоспорины III поколения</p>

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5
Внебольничная пневмония тяжелого течения независимо от возраста больных	Бета-лактамы парентерально (ингибиторзащищенные аминопенициллины или цефалоспорины III-IV поколений) + 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	<b>Ванкомицин ± рифампицин</b>
		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 + антипсевдомоназные бета-лактамы	Аминогликозиды + ципрофлоксацин
		Алкоголизм	Аминогликозиды + антипсевдомонадные бета-лактамы: тикарциллин, пиперациллин, мезлоциллин, цефтазидим, цефепим, азтреонам или карбапенем	Аминогликозиды + ципрофлоксацин, Ципрофлоксацин + антипсевдомонадные бета-лактамы

Окончание таблицы 29

1	2	3	4	5
		ВИЧ-инфекция (поздняя стадия)	Ко-тримоксазол± миноциклин или амикацин Противогрибковые препараты (амфотерецин В, фторцитозин)	Имипенем ± амикацин
Поздняя госпитальная вентиляторассоциированная пневмония развившаяся у больных в ОИТР		<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus spp</i>	Цефепим (Цефтазидим, цефоперазон)+ аминогликозид Имепенем± аминогликозид	Фторхинолоны Цефоперазон/сульбактам (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам)± аминогликозид Ванкомицин
*Пневмония, развившаяся при искусственной вентиляции менее 5-7 дней				

Наиболее эффективными при этом являются амоксициллин, амоксициллин/клавуланат. Следует помнить о том, что пневмококки не вырабатывают бета-лактамазы, поэтому по действию на пневмококки ингибиторзащищенные пенициллины не имеют преимущества перед амоксициллином.

В то же время амоксициллин является производным ампициллина со значительно улучшенной фармакокинетикой. При приеме внутрь амоксициллин всасывается в желудочно-кишечном тракте (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.

Бета-лактамные препараты сохраняют высокую активность и в отношении другого респираторного патогена - *H. Influenzae*.

Эффективность бета-лактамных антибиотиков, являющихся средствами выбора при лечении инфекций, вызываемых *H. influenzae*, ограничивается продукцией этим микроорганизмом фермента бета-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 ингибиторозащищенным пенициллинам (амоксициллин/клавуланат, ампициллин /сульбактам) и цефалоспорином II-IV поколений.

Из антибиотиков группы цефалоспоринов наибольшее предпочтение следует отдавать цефалоспорином II–III поколений, 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 поколений 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 MRSA 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 бета-лактамовых антибиотиков при лечении внебольничной пневмонии у больных различных возрастных категорий при отсутствии 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 том числе препаратам, обладающим антисинегной активностью.

В большинстве зарубежных рекомендаций препаратами выбора при лечении внебольничных пневмоний предлагаются макролиды, что определяется их природной активностью по отношению к основным типичным бактериальным патогенам (пневмококк, гемофильная палочка) и высокой активностью по отношению к внутриклеточным респираторным патогенам (хламидиям и микоплазмам). 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 бронха в 5 - 30 раз превышает сывороточную, также создаются и высокие концентрации макролидов внутри клетки.

В то же время широкое использование макролидов в последние годы в ряде стран Западной Европы, Азии привело к значительному росту рези-

стетности к ним пневмококка (до 45 - 60%). Уровень резистентности пневмококка к макролидам в России не превышает 7%. В то же время в Белоруссии среди детей закрытых организованных коллективов частота резистентных штаммов пневмококка (включая 16-членные макролиды) достигает 26%.

Как отмечено выше, устойчивость пневмококков к макролидам определяется ферментативной модификацией мишени действия (метилированием рибосомальной РНК) или активным выведением препаратов из микробной клетки.

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

В связи с этим использование макролидов должно быть ограничено. Препараты целесообразно назначать при нетяжелой пневмонии у детей или пациентов молодого возраста, особенно при наличии признаков атипичного течения (табл. 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 больных, 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 бета-лактамам антибиотикам

Таблица 30

## Этиотропная терапия пневмоний у детей

Возраст	Вероятный возбудитель	Клиническая форма	Препараты выбора	Альтернативная терапия
---------	-----------------------	-------------------	------------------	------------------------

< 1 мес.	<i>S. aureus</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>S.pyogenes</i> , <i>L. monocytogenes</i> Вирусно бактери- альные ассоциации (цитомегаловирус, вирус простого герпеса) Гр. <i>Candida</i> <i>P.carini</i> (редко)		Ампициллин, (Ампицил- лин/сульбактам, амоксицил- лин/клавуланат)+ аминогликозид	Цефалоспорины III поколения + аминогликозид или ампициллин Ванкомицин+ аминогликозид Имипенем Ко-тримоксазол
От 1 мес. до 6 мес.	РС-вирус 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 температу- рой	Ампициллин Амоксицил- лин/клавуланат	Цефалоспорины II-III поколе- ний+/- аминогли- козид Ванкомицин Клиндамицин
	<i>C. trachomatis</i>	При нор- мальной температуре (диффузные изменения в легких), на- личии ваги- ноза у мате- ри	Макролиды	
6 мес. - 6 лет	<i>S.pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Нетяжелая пневмония	Амоксициллин Макролиды	Амоксицил- лин/клавуланат Цефуроксим аксе- тил
		Тяжелая пневмония	Амоксицил- лин/клавуланат+ макролид	Цефалоспорины III-IV поколений +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	Амоксицил- лин/клавуланат доксциклин
		Тяжелая пневмония	Амоксицил- лин/клавуланат+ макролид	Цефалоспорины III-IV поколений +аминогликозид Карбапенемы

В последние годы значительно увеличилось использование фторхинолонов при лечении больных тяжелой пневмонией. Что определяется их широкой представленностью в апечной сети и относительной дешевизной генериков. Несмотря на то, что фторхинолоны хорошо проникают в ткань легкого, накапливаются в слизистой бронхов примерно в той же концентрации, что и в плазме, они проявляют слабую природную антипневмокок-

ковую активность. Использование 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 перфлорксацина и ципрофлоксацина при пневмонии, вызываемой *Legionella pneumophila*. При лечении тяжелой внебольничной пневмонии оправдано их назначение в комбинации с бета-лактамами. Потенциально перспективными являются новые, т.н. респираторные, фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие повышенной антипневмококковой активностью и перекрывающие практически весь спектр возможных возбудителей пневмонии, в том числе и атипичных возбудителей. Учитывая это, респираторные хинолоны могут применяться и в качестве монотерапии

Следует отметить, что до настоящего времени при лечении внебольничных пневмоний, у больных не имеющих факторов риска, используются некоторые препараты, применение которых является нерациональным. Примером чему может служить гентамицин, не обладающей достаточной активностью в отношении *S.pneumoniae*, Помимо этого, концентрация гентамицина в бронхах далеко не всегда достигается уровня МПК.

Нецелесообразно также использование и препаратов некоторых других групп, в частности, использование линкосамидов, обладающих узким спектром активности и бактериостатическим действием на пневмококк. Кроме того, линкосамиды, чаще чем антибиотики других групп способны провоцировать псевдомембранозный колит. Препараты данной группы должны рассматриваться как резервные при аллергии на бета-лактамы с предполагаемой пневмококковой, стафилококковой или анаэробной этиологией пневмонии.

Неоправдано также использование тетрациклинов и ко-тримоксазола. В первую очередь из-за высокой резистентности к ним *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, а также их высокой токсичности. Применение ко-тримоксазола является оправданным при лечении только пневмоцистных пневмоний. Доксциклин может использоваться при лечении нетяжелых атипичных пневмоний 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 минимальные подавляющие концентрации для основных патогенов. Большая часть внебольничных пневмоний не нуждается ни в госпитализации, ни в парентеральном использовании антибиотиков. У госпитализированных больных с нетяжелой пневмонией наи-

более 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, V.D.Harrison al. 1989). В большинстве случаев перевод больного с парентерального введения препарата на пероральный прием 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, имипинема или пиперациллина/тазобактама, перорально могут быть назначены цефуроксим или респираторные фторхинолоны. Для ступенчатой терапии чаще используют макролиды, фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат, цефуроксим (табл. 31).

Таблица 31

## Дозы антимикробных препаратов для лечения пневмоний

Препарат для парентерального введения	Доза для взрослых	Доза для детей старше 1 мес	Препарат для перорального приема	Доза для взрослых	Доза для детей старше 1 мес
1	2	3	4	5	6
Ампициллин	1,0 -2,0 г в/в, в/м 4 раза в сутки	50-100 мг/кг/сутки в 4 введения в/в, в/м	Амоксициллин	0,5–1 г 3 раза в сутки	30-60 мг/кг/сут в 3 приема
Амоксициллин/клавуланат,	1,2 г 3-4 раза в сутки в/в	40-60 мг/кг/сут в 3 введения	Амоксициллин/клавуланат	0,625 г 3 раза в сутки	40-60 мг/кг/сут в 3 приема
Цефазолин	1,0-2,0 г 3 раза в сутки в/в, в/м	50-100 мг/кг/сутки в 3 введения в/в, в/м	цефалексин	0,5-1,0 г 4 раза в сутки	45 мг/кг/сут в 3 приема
Цефуроксим	0,5 г 2 раза в сутки в/в, в/м	50-100 мг/кг/сут в 3-4 введения в/в, в/м	Цефуроксим аксетил	0,5 г 2 раза в сутки	30-40 мг/кг/сут в 2 приема
Цефтазидим	1,0–2,0 г 3 раза в сутки в/в, в/м	30-100 мг/кг/сут в 2-3 введения в/в, в/м	Альтернативных пероральных форм не существует		
Цефотаксим	1,0-2,0 г 3-4 раза в	50-100 мг/кг/сутки в	Цефуроксим аксетил	0,5 г 2 раза в сутки	30-40 мг/кг/сут

	сутки в/в, в/м	2-3 введения в/в, в/м			в 2 прие- ма
Цефтриаксон	1,0-2,0 г 1 раза в су- тки в/в, в/м	20-75 мг/кг/сутки в 1-2 введе- ния в/в, в/м	Цефуросим аксетил	0,5 г 2 раза в сутки	30-40 мг/кг/сут в 2 прие- ма
Цефепим	1-2 г 2 раза в су- тки в/в	Старше 2 мес - 50 мг/кг/сут в 3 введения в/в	Альтернативных пероральных форм не существует. Препараты назначаются только при тяже- лых формах пневмонии		
Имипенем	0,5-1 г 3 раза в су- тки в/в	60 мг/кг/сут в 3-4 введения в/в			
Меропенем	0,5-1 г 3 раза в су- тки в/в	Старше 3 мес 60 мг/кг/день в 3 введения в/в			

*Продолжение таблицы 31*

1	2	3	4	5	6
Эритромицин	0,5-1,0 г 4 раза в су- тки в/в	40-50 мг/кг/сут в 3- 4 введения в/в	Эритромицин	0,25-0,5 г 4 раза в сутки	40-50 мг/кг/сут в 3-4 приема
Кларитроми- цин	500 мг 2 раза в су- тки в/в	-	Кларитроми- цин	0,5 г 2 раза в сутки	Старше 6 мес 15 мг/кг/сут в 2 прие- ма
Спирамицин	1,5-3 млн 3 раза в сутки в/в	-	Спирамицин	3 млн МЕ 2-3 раза в сутки,	150 тыс МЕ/кг/сут в 2 прие- ма
Парентеральная форма не внедрена в кли- ническую практику			Азитромицин	0,5 г 1 раза в сутки -3 дня или 0,5 г в первый день, затем по 0,25 г 1 раз в су- тки в течение 4-х дней	10 мг/кг/сут 1 раз в день 3 дня или в 1-й день 10 мг/кг/сут, 2-5 дни по 5 мг/кг/сут
Гентамицин	3-5 мг/кг/сут в 1-2 введе- ния в/в, в/м		Альтернативных пероральных форм не существует		
Нетилмицин	4-7,5 мг/кг/сут в 1-2 вве- дения в/в, в/м				

Амикацин	15-20 мг/кг/сут в/в, в/м в 1-2 введения в/в, в/м				
Офлоксацин или	0,2-0,4 г 2 раза в сутки в/в	Детям старше 13 лет доза для взрослых	Офлоксацин или	0,2-0,4 г 2 раза в сутки в/в	Детям старше 13 лет доза для взрослых
Ципрофлоксацин	0,2-0,4 г 2 раза в сутки в/в		Ципрофлоксацин	0,2-0,4 г 2 раза в сутки в/в	
Левифлоксацин	0,25-0,5 г 2 раза в сутки в/в		левофлоксацин	0,5 г 1 раза в сутки	
			моксифлоксацин	0,4 г 1 раза в сутки per os	
Доксициклин	0,2 г/сутки в/в в 1-2 введения	Старше 8 лет 5 мг/кг/сут в 2 введения в/в	Доксициклин	0,2 г/сутки per os в 1-2 приема	Детям старше 8 лет 5 мг/кг/сут (до 200 мг/сут) в 1-2 приема
Клиндамицин	0,6-0,9 г в/в 3 раза в сутки	20-40 мг/кг/сут (до 3 г/сут) в 3-4 введения в/в	Клиндамицин	0,15-0,6 г 4 раза в сутки	10-25 мг/кг/сут (до 200 мг/сут) в 3-4 приема
Ванкомицин	1,0 г в/в 2 раза в сутки	40 мг/кг/сут (до 2 г/сут) в 4 введения в/в	Назначается при тяжелых формах пневмоний парентерально		

*Окончание таблицы 31*

1	2	3	4	5	6
Линезолид	0,6 г 2 раза в сутки в/в	Старше 5 лет 10 мг/кг 2 (до 0,6 г/сут) 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 в/в 1 раз в сутки	10-20 мг/кг сут в 1 введение в/в	Рифампицин	10-20 мг/кг сут(до 0,6 г/сут) в 1 прием	
Метронидазол	0,5 г 3 раза в сутки в/в	22,5 мг/кг/сут в 3 введения в/в	Назначается в комбинированной терапии парентерально		

Тримето- прим/сульфам етоксазол (пневмоцист- ная пневмо- ния)	20 мг/кг/сут (по три- метопри- му) в 4 введени- яв/в	Старше 2 мес 15-20 мг/кг/сут (по триметопри- му) в 4 вве- дения	Тримето- прим/сульфаме токсазол* (профилактика пневмоцистной пневмонии)	0,96 г (по триметопри- му) 1 раз в сутки	Старше 2 мес 8-10 мг/кг/сут (по три- метопри- му) в 2 приема в течение 3 дней каж- дой неде- ли
* 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 в течение суток и более, исчезновению одышки, тахикардии, нормализации АД, снижению лейкоцитоза и нейтрофилеза в крови, отсутствию признаков бактериемии.

Не менее важным при назначении этиотропной терапии является правильный выбор дозы и режима введения препарата. Использование недостаточно высоких доз и несоблюдения режимов приема препаратов не позволяет 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 нормализации температуры. 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 недель. При этом не следует менять терапию при ее эффективности каждые 8-10 дней, как это принято в клинической практике. Сохранение отдельных клинических, лабораторных и/или рентгенологических признаков заболевания (крепитирующие хрипы, ускоренная СОЭ, рентгенологические признаки сохраняющейся инфильтрации в легких) не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самопроизвольно или под влиянием симптома-

тической терапии. При неосложненной пневмококковой пневмонии рентгенологические изменения могут сохраняться в течение 1 мес и более. При легионеллезной пневмонии, у половины больных изменения на рентгенограмме сохраняются до 3 мес.

После перенесенной пневмонии в ряде случаев длительное время могут сохраняться явления астенизации (слабость, потливость, субфебрильная температура), что сочетается с рентгенологическими данными в виде изменения легочного рисунка или "остаточными явлениями пневмонии". Это не стоит расценивать как проявление не полностью купированной бронхолегочной инфекции. Смена антибактериального препарата в данном случае нецелесообразна. Показанием к смене антибактериальной терапии является только ее неэффективность. При оценке эффективности антибактериальной терапии учитывается динамика общеинфекционных симптомов (снижение температуры, исчезновение симптомов интоксикации) и дыхательной недостаточности, дополнительными критериями являются показатели гемодинамики, лабораторные изменения (общий и биохимический анализ крови). Эффективность проводимой антибактериальной терапии должна оцениваться уже в первые 48-72 часа от ее начала, а при тяжелой жизнеугрожающей пневмонии – через 24-36 часов. При отсутствии эффекта или прогрессировании симптоматики необходимо решить вопрос о смене антибактериальной терапии. В том случае если возбудитель выделить не удалось, терапия подбирается по тем же клинико-эпидемиологическим и рентгенологическим критериям, как первичная терапия. Однако при этом учитываются такие факторы, как возможная резистентность возбудителя на который была направлена терапия, так 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, инфаркт легкого, ателектаз и др.). Однако в первую очередь необходимо исключить туберкулез.

### 1.3.8. Туберкулез легких

#### **Определение**

Туберкулез – хроническое инфекционное гранулематозное заболевание, которое вызывается микобактериями туберкулеза (МБТ), характеризующееся многообразием клинических форм, сложным иммунопатогенезом, а также склонностью к возникновению рецидивов. В большинстве

случаев (90-95%) туберкулез поражает органы дыхания, однако это не исключает поражение 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 микобактерий туберкулеза, которые малопатогенны для человека или практически непатогенны (*M.bovis*, *M. avium*, *M.microti*). МБТ представляют собой прямые или незначительно изогнутые палочки длиной 1-10 (чаще 1-4) мкм, шириной 0,2-0,6 мкм, толщиной от 0,3 до 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 том числе 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, размеры бактериальных клеток значительно варьируют и определяются возрастом клеток, 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 длительное время персистировать в организме и при определенных условиях реверсировать в вирулентные формы. Это обуславливает склонность к возникновению латентных форм, периодические рецидивы туберкулезной инфекции. Кроме того, особенностями микобактерий являются медленный рост на питательных средах при определенных условиях (аэробных, рН 6,8-7,2, t 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 устойчивость развивается медленнее и реже.

### **Эпидемиология**

В последние годы во всем мире наблюдается подъем заболеваемости туберкулезом. Согласно данным ВОЗ, треть населения планеты инфицирована микобактериями туберкулеза, 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 остро прогрессирующих 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 развивается у инфицированных или переболевших туберкулезом людей в результате активации эндогенной инфекции или экзогенной реинфекции.

Первичные формы туберкулеза (туберкулезная интоксикация, первичный туберкулезный комплекс, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов) развивается преимущественно у детей и подростков на фоне появления виража туберкулиновой пробы, характеризуется гиперчувствительностью организма к туберкулезному антигену, преимущественным поражением лимфатической системы (чаще внутригрудные лимфоузлы), 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 пожилого и зрелого возраста, характеризуется неблагоприятным, прогрессирующим течением с поражением легочной ткани в виде очагов, фокусов инфильтрации, полостных образований и распространенных затенений, ограниченного или распространенного характера с поражением одного или обоих легких.

### **Клиника**

В основу клинической классификации туберкулеза положены морфологические, патогенетические, клинико-рентгенологические признаки клинических форм с учетом протяженности и локализации, фазы процесса, наличия или отсутствия бактериовыделения, осложнений и остаточных

изменений после излеченного туберкулеза (табл. 32). Общими признаками туберкулеза являются: хроническое течение, наличие латентных форм туберкулеза, полиморфизм клинических проявлений, многообразие клинических вариантов течения, склонность к внутриклеточному расположению возбудителя туберкулеза. Необходимо отметить, что среди клинических форм вторичного туберкулеза наиболее распространенными, прогрессирующими и неблагоприятными для больного в прогностическом отношении являются милиарный, диссеминированный туберкулез легких, казеозная пневмония, туберкулезный менингит.

С учетом эпидемических сведений, анамнестических данных, результатов клинического обследования выделяют 4 основных группы или клинические категории больных туберкулезом (табл. 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) целесообразно выделить категорию больных с эмпирической лекарственной устойчивостью, с целью проведения таким больным противотуберкулезной терапии по схемам, включающим резервные противотуберкулезные препараты уже на первом этапе лечения до получения результатов фенотипирования. В последующем проводится коррекция схемы лечения в зависимости от индивидуального фенотипа устойчивости возбудителя.

К категории с эмпирической лекарственной устойчивостью необходимо относить:

1. Больных, имеющих в анамнезе контакт с больным открытой формой туберкулеза с выделением лекарственно-резистентных МБТ;
2. Больных, заболевших туберкулезом в тюрьме или СИЗО, а также при наличии сведений о пребывании пациента в тюрьме или СИЗО;
3. Больных, ранее лечившихся противотуберкулезными препаратами;
4. Больных с остро прогрессирующими формами туберкулеза органов дыхания;
5. Больных, прервавших противотуберкулезное лечение.

### **Диагностика**

Часто разнообразие клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза легких обуславливает установление неверного первоначального диагноза. Трудности диагностики туберкулеза состоят в том, что большинство признаков, характерных для туберкулезной инфекции, являются косвенными. Лишь обнаружение при гистологическом исследовании в биоптате специфических элементов туберкулезной гранулемы (казеозного некроза, эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова-Лангханса), а также обнаружение в мокроте или другом патологическом материале МБТ бактериоскопическим или бактериологическим методом являются достоверными признаками туберкулеза. Решающим в диагностике туберкулеза

легких является выявление МБТ и обнаружение специфических морфологических признаков при гистологическом исследовании биоптата (рис. 12).

### Лечение, химиопрофилактика

Как и при большинстве инфекционных болезней человека, при туберкулезе органов дыхания большое значение имеет раннее начало химиотерапии в противотуберкулезном учреждении после установления диагноза. Химиотерапия представляет собой основной компонент лечения туберкулеза и заключается в применении противотуберкулезных препаратов, оказывающий бактериостатический или бактерицидный эффект.

Эффективное лечение позволяет добиваться ликвидации клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления, стойкого прекращения бактериовыделения, регрессии рентгенологических проявлений туберкулеза, восстановления функциональных возможностей и трудоспособности у пациентов. У некоторых категорий больных туберкулезом (тяжелые распространенные хронические формы) проводимое лечение имеет направленность в основном на улучшение общего состояния, прекращение или уменьшение бактериовыделения, продление жизни больного и сохранения частичной трудоспособности. Необходимо отметить, что при лечении больных туберкулезом необходимо придерживаться стандартов, которые представляют собой схемы лечения определенных групп больных с учетом формы и фазы туберкулезного процесса.

Таблица 32

### Классификация туберкулеза

Классифицируемые признаки	Клинические проявления
1	2
<b>А. Основные клинические формы</b>	<p><b>Группа I</b> Туберкулезная интоксикация у детей и подростков</p> <p><b>Группа II</b> <i>Туберкулез органов дыхания</i></p> <p>Первичный туберкулезный комплекс</p> <p>Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов</p> <p>Острый милиарный туберкулез легких</p> <p>Диссеминированный туберкулез легких</p> <p>Очаговый туберкулез легких</p> <p>Инфильтративный туберкулез легких</p> <p>Казеозная пневмония</p> <p>Туберкулема легких</p> <p>Кавернозный туберкулез легких</p> <p>Фиброзно-кавернозный туберкулез легких</p> <p>Цирротический туберкулез легких</p> <p>Туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема)</p> <p>Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей (носа, полости рта, глотки) и др.</p> <p>Туберкулез органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями легких</p> <p><b>Группа III</b> <i>Туберкулез других органов и систем</i></p> <p>Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы</p> <p>Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов</p>

	<p>Туберкулез костей и суставов  Туберкулез мочевых, половых органов  Туберкулез кожи и подкожной клетчатки  Туберкулез периферических лимфатических узлов  Туберкулез глаз  Туберкулез прочих органов</p>
<b>Б. Характеристика туберкулезного процесса</b>	<p><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-)</p>
<b>В. Осложнения</b>	<p>Кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, ателектаз, амилоидоз, почечная недостаточность, свищи бронхиальные, торакальные и др.</p>
<b>Г. Остаточные изменения после излеченного туберкулеза</b>	<p><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</p>

Таблица 33

### Характеристика клинических категорий больных туберкулезом

Клинические категории больных туберкулезом	Характеристика
I категория	Впервые выявленные больные с распространенными формами легочного и внелегочного туберкулеза, включая бактериовыделителей
II категория	Больные с обострениями, рецидивами заболевания или неэффективно леченные больные I категории
III категория	Впервые выявленные больные с малыми формами туберкулеза (без деструкции легочной ткани), а также лица с сомнительной активностью туберкулезного процесса
IV категория	Больные с хроническими и лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких при наличии признаков прогрессирования заболевания

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 противотуберкулезных препаратов в зависимости от спектра антибактериальной активности, от механизма действия препаратов на МБТ, способности препятствовать развитию

резистентности к другим противотуберкулезным препаратам, классификации с учетом некоторых клинических критериев (переносимость, потенциальная токсичность, приемлемость для больного). В частности, в основу классификации противотуберкулезных препаратов положена выраженность бактерицидного действия ПТП.

Выделяют 3 группы противотуберкулезных препаратов:

*I группа* (препараты высокой эффективности): изониазид, рифампицин;

*II группа* (препараты средней эффективности): стрептомицин, канамицин, этамбутол, этионамид, протионамид, пиразинамид, виомицин, циклосерин;

*III группа* (препараты низкой эффективности): ПАСК, тиацетазон.

Согласно классификации ВОЗ, противотуберкулезные препараты подразделяются на две группы: основные и резервные (табл. 34). Необходимо отметить, что такие резервные препараты, как флоримицин, циклосерин, капреомицин в Республике Беларусь применяются редко, другие находятся в процессе изучения (спарфлоксацин, кларитромицин). В последнее время значительно шире применяются для лечения больных туберкулезом такие резервные препараты, как рифабутин, флуренизид. Бактерицидный эффект оказывают основные противотуберкулезные препараты: изониазид, рифампицин, стрептомицин, пиразинамид (табл. 35). Препараты резервного ряда - этамбутол, этионамид, протионамид обладают бактериостатическим действием, их бактерицидный эффект незначительный (табл. 36).



\* При проведении неспецифической тест-терапии не следует назначать антибио-

Рис. 12. Алгоритм диагностики туберкулеза в стационарах общей лечебной сети.

Таблица 34  
Классификация противотуберкулезных препаратов

Группы препаратов	Представители	Показания к назначению
Основные жизненно важные препараты	Изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин	Впервые выявленные больные туберкулезом. Больные с рецидивами заболевания
Резервные препараты (противотуберкулезные препараты «второй линии»)	<p><b>С доказанной клинической эффективностью:</b> протионамид, этионамид, канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, флоримицин, тиацетазон, парааминосалициловая кислота (ПАСК), фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин).</p> <p><b>С потенциальной антимикобактериальной активностью:</b> клофазимин, макролидные антибиотики (в наибольшей степени - кларитромицин), амоксициллин с клавулановой кислотой (или сульбактамом).</p>	Больные 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. Противотуберкулезные препараты 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 персистенции, оказывают бактерицидное действие изониазид, микобутин, рифампицин. Стрептомицин проявляет свою бактерицидную активность только в отношении быстро размножающихся внеклеточных МБТ, а пиразинамид оказывает бактерицидное действие, главным образом, на персистирующие микобактерии, и 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 противотуберкулезных препаратов в интенсивную фазу химиотерапии и 2-3 противотуберкулезных препаратов - в фазу продолжения лечения. Для больных IV клинической категории режим химиотерапии предполагает использование 5 (в интенсивную фазу) и трех (в фазу продолжения) противотуберкулезных препаратов, в том числе и резервных. В основе режима специфической полихимиотерапии лежит назначение противотуберкулезных препаратов в зависимости от состояния бактериальной популяции.

Таблица 35

## Характеристика основных противотуберкулезных препаратов

Название ПТП, межд. сокращ., синонимы	Фармакокинетика	Механизм действия	Доза, мг/кг, кратность введения	Способы введения	Побочные реакции	Противопоказания	Профилактика осложнений, меры устранения
1	2	3	4	5	6	7	8
Изониазид (тубазид, рифимон, никозид и др.) H, INH	Пиковая концентрация (ПК) в крови – 1-2 часа, период полувыведе-	Высокий бактерицидный и бактериостатический: подавление синтеза микобактериальн. ДНК, угнетение синтеза фосфолипи-	5-10 мг/кг ежедневно, натошак однократно	В/венный, в/мышечный, пероральный, ингаляционный,	Головная боль, нейропатия, токсический гепатит, кардиотоксические реакции,	Гиперчувствительность к препарату, заболевания печени	Назначение пиридоксина, гепатопротекторов, постоянный контроль печеночных трансаминаз, своевремен. отмена препарата.

	ния (ПП)-12-24ч.	дов с нарушением целостности стенки МБТ		внутриполостной	аллергические реакции.		
Рифампицин R, RIF		Бактерицидный: подавление транскрипции, взаимодействие с РНК-полимеразой, прекращение синтеза РНК	10 мг/кг ежедневно, натощак	внутривенный, пероральный	Токсические, диспептические	Гиперчувствительность к препарату, заболевания печени	Гепатопротекторы, биохимический мониторинг состояния печени
Пиразинамид (тизамид, кавазид, тебразид и др.); Z	ПК через 2 часа, ПП-10 ч.	Бактерицидный: до конца не выяснен; действует на вне- и внутриклеточн. МБТ	25 мг/кг ежедневно, однократно.	пероральный	Аллергические реакции, диспептические явления, артралгия, реже – токсический гепатит	гиперчувствительность к препарату, заболевания печени	Контроль уровня глюкозы у больных сах. диабетом, гепатопротекторы, прием ч/з 5 часов после приема изониазида, аскорбиновой кислоты.
Этамбутол (миамбутол, диамбутол, тубетол и др.); E, EMV	ПК через 2-4 часа, ПП-3-4 часа	Бактериостатический: подавление синтеза микобактериал. РНК, блокирование синтеза арабинана - арабиногалактана - компонента полимера оболочки МБТ.	15-25 мг/кг ежедн., 25-35 мг/кг (3 раза в неделю).	в/в, в/м (миамбутол), пероральный	Периферические невриты, неврит зрительного нерва, аллергические реакции.	Неврит зрительного нерва, гиперчувствительность, клиренс креатинина 50 мл/мин	осмотр окулиста ежемесячно и перед назначением препарата.
Стрептомицин (амистреп, стризолин и др.); S, SM	ПП- 2-3 часа, выдел. почками.	Бактерицидный: подавление синтеза белка в микробной клетке, находящейся в стадии размножения.	15 мг/кг ежедневно	в/м, ингаляционный, внутриполостной	Аллергические реакции, ото- и нефротоксический эффект.	Поражение слухового нерва, ослабление слуха, гиперчувствит.	Контроль функции почек и остроты слуха, отмена препарата в случае развития токсической реакции.

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 (нахо-

дится в макрофагах) с высокой активностью и скоростью роста, высокочувствительную к пиперазину; 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 противотуберкулезных препаратов.

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. 37). При выявлении лекарственной устойчивости возбудителя, сочетании туберкулеза с другими заболеваниями изменяются стандартные схемы химиотерапии, в которые включаются резервные препараты.

Как правило, противотуберкулезные препараты принимаются 1 раз в сутки. Двукратный прием препарата используется при плохой переносимости однократно принимаемой суточной дозы. Только изониазид и фторхинолоновые антибиотики рекомендуется принимать 2 раза в сутки. Необходимо отметить, что фармакологическая активность противотуберкулезных препаратов зависит от приема пищи, их лучше принимать натощак, что увеличивает эффективность максимального лечебного действия. При плохой переносимости препаратов допускается прием изониазида, пиперазина, протионамида, ПАСК, тиацетазона через 30-60 мин после еды.

Таблица 36

## Характеристика резервных противотуберкулезных препаратов

Название ПТП, межд. сокращ., синонимы	Фармакокинетика	Механизм действия	Доза, мг/кг, кратность введения	Способы введения	Побочные реакции	Противопоказания	Профилактика осложнений, меры устранения
1	2	3	4	5	6	7	8
Рифабутин (микобутин)	ПК-через 2-4 часа, ПП-35-40 часов.	Высокий бактерицидный: ингибирует РНК МБТ и влияет на биосинтез ДНК. Действует	5 мг/кг, один раз в сутки.	пероральный	Токсический гепатит, диспептические явления, лейко-, тромбо-	Индивидуальная непереносимость препарата	Контроль количества лейкоцитов, тромбоцитов, печеночных ферментов в процессе ле-

		внутриклеточно, обладает широким спектром.			цитопения, анемия, артралгии, аллергические реакции.		чения.
Канамицин (кантрекс, камаксин и др.); К, КМ	ПК-1-2 часа.	Блокирование специфические протеины рибосом, действует внеклеточно, широк. спектр действия.	15 мг/кг ежедневно	в/м, ингаляционный, внутривенный	Поражение слухового нерва, гиперчувствительность к препарату.	аналогично стрептомицину	аналогично стрептомицину
Тиоамиды (протионамид, этионамид), Pt Et, ETH	ПК через 3-7 часов,	Бактериостатический: угнетение синтеза белка и метаболических процессов в клетке МБТ, узкий спектр действия.	10-15 мг/кг ежедневно	В/в капельно, пероральный, ректальный, внутривенный	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 часов.	Бактерицидный: подавляет синтез белка в микробной клетке, находящейся в стадии размножения, широк. спектр д-я.	15-20 мг/кг ежедневно 1 раз в сутки	в/в, в/м, ингаляционный, внутривенный	Аллергические реакции, ототоксический и нефротоксический эффекты.	аналогично стрептомицину	аналогично стрептомицину
Тиоацетазон (тибон, миразон, тубин и др.)	МПК -2-4 ч.	Бактериостатический: подавление активности диаминооксидазы, связывание ионов меди, входящих в состав МБТ, широкий спектр действия.	1,0-1,5 мг/кг ежедневно после еды 2 раза в сутки.	пероральный, местный (солютизон)	СПИД, сахарный диабет, заболевания ЦНС, поражения почек, печени, кроветворения.	диспептические, аллергические реакции, анемия, лейкопения, агранулоцитоз, нефротоксичность.	Контроль показателей ОАК, ОАМ, трансаминаз.
Капреомицин (капатаст	МПК через 1-2 ч.,	Бактерицидный: подавление синтеза	15 мг/кг еже-	в/м	нарушения слуха, печени, по-	аналогично стреп-	аналогично стрептомицину

и др.), виоми- цин Cap, CM	поч- ками	белка в мик- робной клетке, узкий СП. д-я.	дневно 1 раз в сутки		чек, ги- перчув- ствитель- ность к препарату.	томици- ну	
Цикло- серин (оксами- цин, се- роми- цин, кло- зин), CUC-LO, CS	МПК через 3-4 часа	Бактериостати- ческий: инги- бирование син- теза пептидог- ликанного комплекса стенки МБТ, действует вне - и внутрикле- точно, широк. спектр д-я.	10-20 мг/кг до еды в 2 приема	перо- раль- ный	органиче- ские забо- левания ЦНС, хрон. ал- коголизм, детский и подрост- ковый воз- раст.	нервные и психи- ческие наруше- ния, ал- лергиче- ские ре- акции, кровото- чивость, редко – токсиче- ский ге- патит	назначение, транквилиза- торов, пири- доксина, от- мена при по- явлении де- прессии.
ПАСК (пара- амино- салици- ловая кислота, амино- пар, ту- бопас, парасаль и др.), PAS	МПК через 1-2 часа	Бактериостати- ческий: конку- рентно связы- вается с пара- аминобензой- ной, и пантоте- новой кисло- тами, а также с биотином в клетке МБТ, узкий спектр д- я.	150- 250 мг/кг 1 раз в сутки после еды	внут- ривен- ный, перо- раль- ный	патология ЖКТ, за- болевания печени, нефроск- лероз с почечной недоста- точностью.	раздра- жение ЖКТ трак, гипоти- реоз, легкий нефро- токсиче- ский, аллерги- ческие реакции	запивать препарат ще- лочными растворами или назна- чать антаци- ды

Побочные реакции не являются основанием для отмены противотуберкулезной терапии. В таких случаях показана замена препарата его аналогом, а не на другой противотуберкулезный препарат. В частности, изониазид можно заменять фтивазидом, изофоном, а рифампицин - рифабутином. При неустрашимых аллергических реакциях замена на аналоги не показана, и препараты данной группы исключают из режима химиотерапии. При этом изониазид, а также 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 года до 1,5 лет. 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 ДОТС (Directly Observed Treatment Short course - DOTS). Это лечение коротким курсом антимикобактериальных препаратов под непосредственным наблюдением. Стандартные режимы химиотерапии показали свою высокую эффективность, позволили значительным образом сократить сроки лечения больных, 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.

Таблица 37

## Стандартные режимы химиотерапии

Ре- жим	Фаза курса химиоте- рапии		Показания к назначению
	Интен- сивная	Продол- жения	
1	2	3	4
I	2 H R Z E/S	4 H R* / 4 H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> * 6 H R** / 6 H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> ** 6 HE 6 H Z E*** / 6 H <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub> ***	Назначают больным I категории: - туберкулез любой локализации с выделением кисло- тоустойчивых бактерий, обнаруженных при микро- скопии мокроты или иного диагностического мате- риала; - распространенный туберкулез легких (поражение более 2 сегментов), внутригрудных лимфатических узлов (поражение более 2 групп лимфатических уз- лов), плевры (обширный экссудативный или двусто- ронний плеврит), верхних дыхательных путей, трахеи,

			<p>бронхов даже при отрицательных результатах микроскопии мокроты;</p> <p>- с тяжелыми формами внелегочного туберкулеза (менингит, осложненный туберкулез позвоночника, осложненный туберкулез костей и суставов, распространенный и/или осложненный туберкулез мочеполовой системы, распространенный и/или осложненный туберкулез женских гениталий, распространенный и/или осложненный абдоминальный туберкулез, осложненный туберкулезный перикардит, туберкулез надпочечников с гормональной недостаточностью);</p> <p>- с сочетанием активного внелегочного туберкулеза любой локализации и туберкулеза органов дыхания любой активности.</p>
II	2 H R Z E S + 1 H R Z E	5 H R E / 5 H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> E <sub>3</sub> 6 H R E*** / 6 H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> E <sub>3</sub> ***	<p>Назначают больным II категории (при отсутствии у больного лекарственной устойчивости к основным ПТП). Ко второй клинической категории относят больных с обострением и рецидивом туберкулеза любой локализации; с туберкулезом любой локализации при возобновлении лечения после перерыва длительностью 2 месяца и более при отсутствии микробиологических и клинико-рентгенологических признаков прогрессирования процесса.</p>
III	2 H R Z E 2 H R Z/E/S***	4 H R/ 4 H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> 6 H E	<p>Назначают впервые выявленным больным III клинической категории с малыми (ограниченными) и неосложненными формами туберкулеза, к которым относятся:</p> <p>-больные малыми формами туберкулеза легких (поражение 1-2 сегментов), внутригрудных лимфатических узлов (поражение 1-2 групп лимфатических узлов), ограниченный плеврит при отсутствии кислотоустойчивых бактерий при микроскопии мазка мокроты или иного диагностического материала;</p> <p>-больные менее тяжелыми формами внелегочного туберкулеза (неосложненный туберкулез позвоночника, неосложненный туберкулез костей и суставов, неосложненный туберкулез мочеполовой системы, ограниченный и неосложненный туберкулез женских гениталий, туберкулез периферических лимфатических узлов, ограниченный и неосложненный абдоминальный туберкулез, туберкулез кожи, туберкулез глаз, ограниченный и неосложненный туберкулезный перикардит, туберкулез надпочечников без явлений гормональной недостаточности).</p>
IV	Минимум 5 препара- тов, к которым	Минимум 3 препара- та, к которым	<p>Назначают больным с хроническими формами туберкулеза (IV клиническая категория) или с выделением микобактерий, устойчивых как минимум к изониазиду и рифампицину одновременно.</p>

	сохранена чувствительность [Z E Pt K Fq] [Rb] [Cs] [PAS] Длительность фазы не менее 6 мес	сохранена чувствительность [E Pt Fq] [Rb] [Cs] [PAS] Длительность фазы не менее 12 мес	Данный режим предусматривает назначение противотуберкулезных препаратов, в том числе резервных, к которым сохранена чувствительность возбудителя заболевания: в фазе интенсивной терапии – не менее 5 и во 2-ой фазе – не менее 3-х ПТП при общей длительности химиотерапии не менее 15-18 мес.
--	---	--	---

Примечания: Цифры перед названием противотуберкулезных препаратов обозначают продолжительность курса химиотерапии в месяцах; цифры индекса 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 микобактерий.

\* При туберкулезе органов дыхания

\*\* При внелегочном туберкулезе, при туберкулезе любых локализаций у детей и подростков

\*\*\* при туберкулезе любых локализаций у детей и подростков

Сокращения: Н - изониазид, R - рифампицин, Z - пиразинамид, E - этамбутол, S - стрептомицин, Rb - рифабутин, K - канамицин/амикацин, Pt - протионамид, Cap - капреомидин, Fq - препараты из группы фторхинолонов, Cs - циклосерин, PAS – ПАСК.

Цель первого (начального) этапа химиотерапии - резкое уменьшение численности бактериальной популяции в основном за счет быстро размножающихся МБТ, а на втором этапе действие направлено на медленно размножающиеся МБТ, персистирующие формы, а также на предотвращение нового размножения бактерий.

На 1 этапе лечения доза препаратов должна составлять:

- изониазид 5-10 мг/кг массы тела в сутки ежедневно или интермиттирующим методом (максимальная суточная доза – 750 мг), рифампицина 10 мг/кг массы тела ежедневно или 3 раза в неделю;

- пиразинамид – 30 мг/кг массы тела в сутки (первые 2 месяца лечения) ежедневно, затем в той же дозе при ежедневном приеме или 50 мг/кг массы тела в сутки 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 массы тела в сутки ежедневно или 40 мг/кг 3 раза в неделю, тиаоацетазон - 150 мг в сутки. Доза противотуберкулезных препаратов 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 микобактерий туберкулеза. Одновременно назначается 5-6 противотуберкулезных препаратов, в том числе из группы фторхинолонов (лемефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин). Режимы краткосрочной полихимиотерапии, рекомендованные ВОЗ, зависят от клинической категории больных (табл. 38). Для 1-й категории больных рекомендуется на 1-м 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 2-й этап лечения (амбулаторный или санаторный) двумя противотуберкулезными препаратами (изониазид + рифампицин) ежедневно или интермиттирующим методом, продолжительность данного этапа лечения составляет 4 месяца. При применении на 2-м этапе альтернативной схемы полихимиотерапии (изониазид + этамбутол или тиаацетазон) в оптимальных дозах с учетом возраста больного и массы тела продолжительность составляет не менее 6 месяцев при ежедневном приеме, общая продолжительность курса - 6-8 месяцев.

При сохранении полостей в легких или бактериовыделения через 3 месяца 1-го этапа лечения отменяется стрептомицин, однако интенсивное лечение продолжается в течение еще одного месяца, а затем больной переводится на 2-й этап лечения (изониазид + рифампицин или изониазид + этамбутол 3 раза в неделю). Продолжительность 2-го этапа лечения составляет не менее 5 месяцев. В зависимости от переносимости химиопрепаратов и характера чувствительности микобактерий туберкулеза у данной категории больных схема лечения требует коррекции каждые 3 месяца. В случае сохранения деструкции в легких и отсутствии показаний к хирургическому методу лечения основной курс химиотерапии заканчивается через 9 месяцев. На 2-м этапе лечения у данной категории больных также может быть использована альтернативная схема химиотерапии (ежедневный прием изониазида+тиаацетезона или изониазида+этамбутола), но продолжительность ее должна составлять не менее 6 месяцев.

Таблица 38

Схемы химиотерапии в зависимости от категории больных туберкулезом

Категории больных	Начальная фаза		Фаза продолжения		Всего продолжительность лечения (мес.)
	Препараты	Сроки лечения (мес.)	Препараты	Сроки лечения (мес.)	

Новый случай туберкулеза с бактериовыделением; Тяжелый случай туберкулеза без бактериовыделения; Тяжелый случай внелегочного туберкулеза.	ИРПЭ (СИРП)	2	ИР	4	6
	ИРПЭ (СИРП)	2	ИЭ	6	8
	ИРПЭ (СИРП)	2	И <sub>3</sub> Р <sub>3</sub>	4	6
	И <sub>3</sub> Р <sub>3</sub> П <sub>3</sub> Э <sub>3</sub>	2	ИЭ	6	8
Продолжение бактериовыделения после лечения: рецидив, другие случаи повторного лечения (отсутствие абациллирования, лечение после перерыва)	ИРПЭС затем ИРПЭ	2	ИРЭ или И <sub>3</sub> Р <sub>3</sub> Э <sub>3</sub>	5	8
		1		5	
Новый случай туберкулеза без бактериовыделения (нетяжелый) Новый случай внелегочного туберкулеза (нетяжелый)	ИРП	2	ИЭ	6	8
	ИРП	2	ИР	4	6
	И <sub>3</sub> Р <sub>3</sub> П <sub>3</sub>	2	И <sub>3</sub> Э <sub>3</sub>	6	8
	ИРП	2	И <sub>3</sub> Р <sub>3</sub>	4	6
Хронические формы туберкулеза легких	АППрЭО	3	ПрПЭО	5	8

Примечание: И – изониазид, Р – рифампицин (микобутин), П – пиразинамид, Э – этамбутол, С – стрептомицин, Пр – протионамид, А – амикацин, О – офлоксацин (ломефлоксацин), И<sub>3</sub>Р<sub>3</sub>П<sub>3</sub> и т.д. означает прием через день.

У большинства больных 2-й 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. 39). После 2 месяцев лечения отменяется стрептомицин или канамицин и лечение продолжается 4 препаратами в течение 1 месяца. Если после 3-х месяцев лечения микобактерии по-прежнему обнаруживаются в мазках мокроты, то химиотерапию под контролем медицинских работников (в стационарных либо в санаторных условиях) продолжают до получения отрицательных результатов микроскопии или до перевода больных в категорию больных хроническими формами туберкулеза. Продолжительность 1-го этапа лечения составляет 3 месяца, продолжительность 2-го этапа лечения – до 5 месяцев. В режим химиотерапии 2-го этапа лечения входят следующие препараты: изониазид + рифампицин + этамбутол интермиттирующим методом (3 раза в неделю).

Больным 3-й категории с малыми, ограниченными по своей протяженности формами заболевания (очаговый, инфильтративный туберкулез легких, бронхоаденит, междолевой и костальный плевриты, туберкулез бронхов), без деструкции, с обнаружением или без обнаружения микобактерий туберкулеза на 1-м этапе лечения проводится полихимиотерапия, включающая 3 ПТП: изониазид + рифампицин + пиразинамид или стрептомицин в течение 2-х месяцев, затем пиразинамид или стрептомицин отменяются, лечение продолжается 2-мя препаратами (изониазид + рифампицин) ежедневно или 3 раза в неделю еще 2 или 6 месяцев, в за-

висимости от схемы лечения. При приеме изониазида + рифампицина 3 раза в неделю продолженный курс лечения составляет 2 месяца, а при приеме изониазида и тиацетазона или этамбутола – 6 месяцев. В таких случаях продолжительность основного курса химиотерапии составляет 4-8 месяцев.

Таблица 39

## Схемы химиотерапии при устойчивости МБТ к ПТП

Химиопрепараты, к которым установлена лекарственная устойчивость	Начальная фаза		Фаза продолжения	
	Препараты	Сроки лечения (мес.)	Препараты	Сроки лечения (мес.)
И + С	Р(М) А П Э	2-3	Р(М) Э	6
И + Э	Р(М)АППр	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

Примечание: 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-рентгенологических признаков активности процесса в легких должно осуществляться на 1-м этапе в течение 2-х месяцев в дневных стационарах либо в санаторных условиях тремя противотуберкулезными препаратами (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 три раза в неделю в амбулаторных условиях двумя препаратами (изониазид + рифампицин или пиразинамид) еще 2 месяца, и процесс расценивается как активный. При отсутствии динамики через 2 месяца лечения процесс в легких рассматривается как неактивный, химиотерапия прекращается и больной переводится в 3 группу диспансерного наблюдения.

Лечение больных 4-й 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 противотуберкулезные препараты 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 месяцев. Одним из условий успешной химиотерапии является постоянный строгий контроль за приемом ПТП, своевременная коррекция схем лечения. Оценка эффективности полихимиотерапии проводится по результатам клинического обследования, бактериоскопического и бактериологического исследования мокроты на БК, нормализации показателей лабораторного и рентгенологического исследования (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:

1. Индивидуализированным подходом к выбору ПТП в зависимости от особенностей фармакокинетики, с учетом характера туберкулезного процесса, наличия лекарственной устойчивости МБТ;

2. Использованием новых резервных ПТП, действующих на лекарственноустойчивые МБТ, неспецифическую вторичную флору (микобутиин, фторхинолоны, в том числе левофлоксацин);

3. Применение 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. 40, 41, 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 40

Схемы химиотерапии больных с распространенными формами туберкулеза легких («медленные инактиваторы»)

Препараты	Доза мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Сроки лечения (мес.)
Изониазид	5 или 10	Внутрь или парентерально	10 или 14 после еды	1 раз в сутки ежедневно	4 (далее через день)
Рифампицин или Микобутиин	10 5	Внутрь	8.30 натощак 14 после еды	1 раз в сутки ежедневно	2-4 4 (далее 2 мес. через день)
Стрептомицин	15	Внутримышеч-	10-11	Ежедневно или	2-3

		но		через день	
Пиразинамид	30	Внутрь	14 после еды	1 раз в сутки через день	Длительно

При лечении больных с впервые выявленными распространенными формами туберкулеза легких при наличии сопутствующих неспецифических заболеваний органов дыхания (табл. 43), показано применение препаратов 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 в следствие 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 составляет 5-7 мг/кг в сутки 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 41

Схемы химиотерапии больных с распространенными формами туберкулеза легких («быстрые инактиваторы»)

Препараты	Доза мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Сроки лечения (мес.)
Изониазид	10 - 5	Парентерально внутри и	10 и 18.30 после еды	2 раз в сутки ежедневно	4 (далее через день)
Рифампицин или Микобутин	10 5	Внутрь	8.30 натошак	1 раз в сутки ежедневно	4-6 4 (далее 2 мес. через день)
Стрептомицин	16	Внутримышечно	10-11	Ежедневно	2
Пиразинамид	25	Внутрь	10 после еды	1 раз в сутки ежедневно	Длительно

Этамбутол	30	Внутрь	17.30 до еды	Через день	Длительно
-----------	----	--------	-----------------	------------	-----------

Таблица 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

Развитие нежелательных побочных реакций на ПТП 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, патологии печени, ишемической болезни сердца. Для профилактики нейротоксических реакций на изониазид назначают витамин В6 в дозе 600мг 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, феназапам 1-2 мг на 2 приема).

Таблица 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	Сроки лечения (мес.)
Изониазид	5-10	парентерально, внутрь	10 и 18.30 после еды	2 раза в сутки, ежедневно	4 (далее через день)
Стрептомицин	16	в/м	10-11	ежедневно	2
Пиразинамид	25	внутрь	10 после еды	1 раз в сутки, ежедневно	длительно
Ломефлоксацин	13,5	внутрь	10 и 18.30 после еды	2 раза в сутки, ежедневно	2-3 недели

Для профилактики гепатотоксических реакций рекомендуется у медленных ацетилираторов увеличить интервал между приемом рифампицина и изониазида до 6 часов, назначение гепатопротекторов.

Не рекомендуется назначать рифампицин больным туберкулезом и злокачественными новообразованиями, а так же оперированными по поводу новообразований, поскольку рифампицин резко усиливает метастазирование экспериментальных опухолей у животных. Оптимизация химиотерапии туберкулеза предусматривает адекватное назначение патогенетического лечения, применение в показанных случаях методов местного воздействия, коллапсотерапии и хирургических методов лечения.

Индивидуализированные режимы химиотерапии с включением новых ПТП, фторхинолонов позволяют у подавляющего большинства боль-

ных туберкулезом значительно повысить эффективность и сократить общую продолжительность лечения.

В последние годы в схемы антибактериальной терапии туберкулеза включают антибиотики фторхинолонового ряда ломефлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин, левофлоксацин. Данные антибактериальные препараты обладают бактерицидным действием 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, наличием неспецифических сопутствующих заболеваний легких. Препараты хорошо проникают в органы и ткани (легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, мочеполовую систему), а также клетки (полиморфноядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги), причем их концентрации равны сывороточным и даже превышают их (Соколова Г. Б., 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 противотуберкулезными препаратами перекрестная устойчивость отсутствует. Ломефлоксацин и офлоксацин по сравнению с цiproфлоксацином оказывают более выраженный клинический эффект, потенцируя бактерицидное действие изониазида и пипразинамида. 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, пипразинамидом, этамбутолом и стрептомицином (табл. 44).

Таблица 44

Режим лечения при прогрессирующем лекарственно-чувствительном туберкулезе

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Сроки лечения, мес.
Фаза интенсивной терапии (стационар)					
Изониазид	10 - 5	Парентерально, внутрь	10 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	10-11	Ежедневно	3
Пиразинамид	25	Внутрь	10 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. 45). При эндобронхиальной патологии использовали раствор левофлоксацина в ингаляциях (табл. 46).

В последние годы широко применяется с целью иммунокоррекции у больных туберкулезом легких иммуномодулятор Ронколейкин, что значительно улучшает эффект от химиотерапии.

Используется два варианта иммунокоррекции Ронколейкином - стандартная и пролонгированная схемы. Стандартная схема иммунокоррекции применяется у больных односторонним прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких по 1.000.000 МЕ каждые 48 часов трехкратно. Пролонгированная схема применяется при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе легких с двухсторонней диссеминацией по 1.000.000 МЕ каждые 48 часов трехкратно, далее - по 1.000.000 МЕ 2 раза в неделю в течение 2 недель.

Таблица 45

## Режим лечения при лекарственно-резистентном туберкулезе

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Сроки лечения, мес.
Фаза интенсивной терапии (стационар)					
Левофлоксацин (Таваник)	8,3	Внутрь	8:30 до еды	1 раз в сутки, ежедневно	3
Канамицин или капреомицин	16	Внутримышечно	10	Ежедневно	3
Пиразинамид	25	Внутрь	14 после еды	1 раз в сутки, ежедневно	6
Протионамид	12,5	Внутрь	10, 14, 19 после еды	3 раза в сутки	6
Рифабутин* (Микобутин)	5	Внутрь	14 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 левофлоксацина

Таблица 46

## Режим лечения при эндобронхиальной патологии

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Сроки лечения, мес.
Фаза интенсивной терапии (стационар)					
Изониазид	10 и 5	Парентерально, внутрь	10 и 8:30 после еды	2 раза в сутки, ежедневно	6
Левифлоксацин, раствор стерильный 100 мл (5 мг/мл)	10 мл (50мг)	В ингаляциях*	11 и 17	2 раза в сутки, ежедневно	21 день. При неспец. эндобронхите -15 дней
Стрептомицин или канамицин, или капостат при устойчивости к стрептомицину	16	Внутри мышечно	10-11	Ежедневно	3
Пиразинамид	25	Внутрь	10 после еды	1 раз в сутки, ежедневно	6
Этамбутол или Протионамид	25; 12,5	Внутрь Внутрь	8:30 до еды 14 после еды	1 раз в сутки, ежедневно 1 раз в сутки, ежедневно	6 6

\*После окончания курса ингаляций продолжается прием левофлоксацина внутрь в таблетированной форме до трех месяцев. Не рекомендуется одновременное назначение левофлоксацина 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 используются антибактериальные препараты, относящиеся к разным группам. Несмотря на имеющие место побочные эффекты при использовании 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 иммуноглобули-

на 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, характеризующаяся 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 сывороточном или кровяном агаре при температуре 37<sup>0</sup> С обычно образует капсулу. Легко воспринимает анилиновые красители. Окрашивается биполярно. Грамотрицательна. Кислотоустойчивостью не обладает. Неподвижна (без жгутиков). Факультативный анаэроб. Оптимальные условия для роста- 26-28<sup>0</sup> С, рН 7,0-7,2, но может расти при температурах от +2 до +45<sup>0</sup> С, рН 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 замерзших трупах остается жизнеспособной несколько месяцев. При нагревании до 60<sup>0</sup>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, W антигены), коагулазу, пестицин, фибринолизин. Из крови 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<sup>0</sup> северной и 40-41<sup>0</sup> южной широты в Азии, Африке, Америке. Полностью свободной от чумы считается Австралия. Это объясняется особенностями местной фауны, в которой возможных носителей заболевания очень мало. Заражение человека регистрируется 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 антропургические, 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 возможны: контактный путь передачи при снятии шкур с промысловых животных., воздушно-капельный путь передачи 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 высока, хотя при прочих равных условиях ей особенно подвержены дети и лица моложе 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, желудочно-кишечный тракт. 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 до регионарных к месту его внедрения лимфатических узлов. Лимфангиты, как правило, отсутствуют. В лимфоузле возбудитель вызывает геморрагическое воспаление, которое распространяется на соседние лимфоузлы, подкожную клетчатку до образования своеобразного конгломерата, который называется первичным бубоном (бубон первого порядка). В окружающей клетчатке скапливается большое количество геморрагического экссудата. Далее в бубоне наблюдается 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 лимфоузлов, 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 заболевания, так 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. При воздушно-капельном пути передачи развивается первично-легочная форма чумы. Развитию пневмонии способствует токсическое воздействие на легкие, которые являются для токсина местом наименьшей резистентности.

Больной чумой погибают от поражения сердечно-сосудистой системы (разрушение клеток эндотелия капилляров, дистрофические изменения в надпочечниках, приводящие к снижению количества адреналина, токсическая блокада адренорецепторов, что приводит к развитию коллапса).

Эндотоксинемия приводит также к образованию тромбов в сосудах почек и других органах. Гепатомегалия сопровождается характерными изменениями печеночных проб. Значительно увеличивается селезенка, вследствие выполнения барьерной функции на пути микроба.

Поражение центральной нервной системы имеет токсический характер, поэтому клинические проявления его переменны. 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 желудочно-кишечного тракта обнаруживаются кровоизлияния, некрозы, воспаление. В лимфатических узлах геморрагическое воспаление, некрозы или гнойное расплавление, обнаруживается огромное количество возбудителя. Вследствие поражения сосудов на коже выявляются геморрагические высыпания.

### **Клиника**

В классификации чумы (табл. 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).

Таблица 47

Классификация чумы (Г.П. Руднев, 1970)

<b>По характеру распространения инфекции</b>	<b>По клиническим признакам</b>
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.

При кожной форме заболевания (наблюдается достаточно редко, в 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 воспалительной реакцией. После заживления язвы остается рубец.

При бубонной форме чумы (до 80%) появляются резко увеличенные болезненные лимфоузлы (бубоны). Поражаются лимфоузлы, регионарные к входным воротам 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 лимфоузлы, которые могут увеличиваться до значительных размеров (до 7-9 см). В процесс вовлекаются окружающие ткани.

Узлы сливаются в болезненные бугристые конгломераты. По мере увеличения бубона кожа над ним натягивается, становится гладкой, блестящей, появляется гиперемия, которая постепенно переходит в багрово-синюшную окраску. Плотный конгломерат лимфоузлов постепенно смягчается, на 8 день появляется флюктуация. При отсутствии терапии на 10-12 день бубон вскрывается с отхождением гнойно-геморрагического содержимого с образованием медленно рубцующейся язвы, могут образовываться длительно не заживающие свищи. При своевременно начатом лечении бубон претерпевает обратное развитие и рассасывается или склерозировается.

При кожно-бубонной форме соответственно сочетаются 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 появлением болей в животе на фоне проявлений, 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<sup>0</sup>С, присоединяются резкие боли в груди, кашель с кровянистой мокротой. Объективные данные не соответствуют тяжести состояния больного, нарастает дыхательная недостаточность. Рентгенологически выявляется сегментарная, реже полисегментарная пневмония.

Первично-легочная форма чумы является не только наиболее опасной в эпидемиологическом отношении, но и очень тяжелой формой заболевания. Г.П. Руднев (1972) выделил 3 периода в течение заболевания: начального лихорадочного возбуждения, разгара заболевания и сопорозный (терминальный) период. Заболевание начинается внезапно, без продрома. Появляются режущие боли в груди, возникающие в результате вовлечения в процесс плевры, одышка (до 50 в мин.), кашель с отхождением вязкой стекловидной мокроты, которая быстро приобретает жидкую консистенцию, становится пенистой, приобретает ржавый цвет, может появляться значительная примесь крови. С эпидемиологической точки зрения наиболее опасен 2 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. При отсутствии лечения продолжительность жизни больного после появления первых симптомов заболевания не превышает 2 суток.

Первично-септическая форма чумы (1-3%) характеризуется коротким инкубационным периодом (не более 1 суток), появлением на фоне вы-

сокой лихорадки и выраженной интоксикации кровоизлияний в кожу и слизистые оболочки. Появляется кровавая рвота, понос, носовые и легочные кровотечения, гепатоспленомегалия, быстро нарастают явления инфекционно-токсического шока. Для этой формы заболевания характерно отсутствие воспалительных изменений кожи, лимфатических узлов и легких. Летальность при первично-септической форме высокая, возможна даже "внезапная смерть" (то есть 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, которая возникает при алиментарном или воздушно-капельном инфицировании. Характеризуется развитием ангины, бубоны возникают в области тонзиллярных или шейных лимфатических узлов.

### **Диагностика**

Для лабораторного подтверждения заболевания исследуется пунктат из бубона, кровь, мокрота, отделяемое язв, секционный материал, кровь и органы животных, вода, 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 часа появляются колонии в виде "битого стекла" или "кружевных платочков", после чего проводится идентификация чистой культуры возбудителя.

Из серологических методов исследования применяются ИФА с моно- и поликлональными антителами, РСК, РПГА, РТНГА. Для быстрой и достоверной диагностики заболевания может применяться ПЦР.

Все выше указанные 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 часов заболевания. Препаратом выбора на сегодняшний день является стрептомицин (табл. 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 (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>), аскорбиновой кислоте, витамине К.

При тяжелом течении заболевания применяется оксигенотерапия, глюкокортикостероиды, плазмоферез.

При нагнаивании бубонов показано хирургическое лечение.

Выписка из стационара при чуме осуществляется не ранее 4-х недель после выздоровления при бубонной форме заболевания и 6-ть недель при легочной. Обязательным является наличие отрицательных посевов крови, мокроты, пунктатов из бубонов на 3, 4 и 6 день после окончания антибактериальной терапии.

При лечении больных чумой необходимо помнить о проведении экстренной профилактики с использованием антибиотиков (стрептомицина или доксициклина). Такие меры обязательно проводятся всем контактным с больными чумой или вещами, бывшими в окружении 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 месяца.

Таблица 48

### Принципы антибактериальной химиотерапии при чуме

Антибактериальное средство	Суточная доза		Способ и кратность введения
	взрослые	дети	
<b>Препараты выбора</b>			
Стрептомицин	2,0 г	20-30 мг/кг/сут	в/в, в/м в 2 введения
Гентамицин	5 мг/кг/сут	7,5 мг/кг/сут	в/в, в/м в 3 введения
<b>Альтернативные препараты</b>			
Тетрациклин	2,0-4,0 г/сут	25-50 мг/кг/сут, но не > 1,0 г (старше 8 лет)	внутри в 4 приема
Доксициклин	2,0 г/сут	5 мг/кг/сут per os (старше 8 лет)	в/в, внутри в 2 введения/приема
Хлорамфеникол	2,0 – 4,0 г/сут	75-100 мг/кг в сут	в/в, внутри в 4 введения/приема
Ципрофлоксацин	0,8 г/сут 1,0 г/сут	-	в/в в 2 введения внутри в 2 приема

### Профилактика

Основой профилактики являются противоэпидемические мероприятия 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 суток;
- 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 грамтрицательная неподвижная палочка размером 0,3-0,5 мкм, без спор. Благоприятными условиями для роста являются температура 37<sup>0</sup>С и рН 6,7-7,2 в аэробных условиях. Факультативный анаэроб, плохо растет на питательных средах. Культивируется на обогащенных средах (кровяном агаре, средах, содержащих яичный желток, глюкозу, цистеин). Устойчива во внешней среде. При температуре 0-4<sup>0</sup>С может сохраняться в воде или почве до 6-9 мес., в органах павших животных - 2-3 мес., в шкурках животных - до 40 дней. Быстро погибает под действием прямых солнечных лучей (за полчаса), под действием различных дезинфицирующих растворов и под действием высокой температуры. Франциселла при кипячении погибает в течение 1-2 мин, при 60<sup>0</sup>С через 5-10 мин. Чувствительна к дезинфицирующим средствам. Растворы хлорамина, хлорная известь убивают ее в течение 3-5 мин. Малоустойчива к ультрафиолетовому излучению, 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 - капсулой, угнетающей фагоцитоз, ферментом нейраминидазой, который способствует прикреплению бактерии к клеткам - мишеням и, как и все грамтрицательные виды, эндотоксином, вызывающим 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 2 типа антигенов - O (соматический) и Vi (капсульный антиген). O-антиген сходен с таким же антигеном у бруцелл (возбудители бруцеллеза) и иерсиний. Потеря капсулы и Vi-антигена приводит к потере 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 том числе 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. Трансмиссивным – через клещей (главным образом иксодовых) и летающих кровососущих двукрылых (комары и слепни, блох, оленьи мухи). Контактным – при укусе грызунов, через поврежденную кожу при контакте с больными животными, снятии с них шкур и слизистые оболочки (конъюнктиву). Воздушно-пылевым – через слизистые оболочки дыхательных путей при вдыхании контаминированной возбудителем пыли во время обмолота хлебов, перевозки соломы, сушке зерна. Пищевым путем – при употреблении в пищу загрязненных испражнениями грызунов продуктов. Водным путем – при употреблении необеззараженной воды и купании в водоемах.

Среди заболевших туляремией сельские жители составляют около 1/3, а жители городов - 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 свыше 100 микробных клеток. Возбудитель в области входных ворот размножается и вызывает воспалительную реакцию. По лимфатическим сосудам достигает лимфатических узлов, где вы-

зывает воспалительные явления. Таким образом, формируется бубон - увеличенный и воспаленный лимфатический узел. В лимфоузле 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, могут развиваться 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), глазо-бубонная, ангинозно-бубонная, кишечная, легочная, генерализованная (септическая).

Бубонная форма - это наиболее частая форма (встречается в 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. Глазо-бубонная форма встречается редко (в 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 лимфоузлов, которое сопровождается выраженными болями в животе. Легочная форма возникает при аспирационном инфицировании и проявляется развитием пневмонии, 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 кожно-аллергическую пробу. При постановке РА в качестве антигена используют взвесь туляремийных бактерий, убитых формалином. Диагностическим считается титр 1:100 и выше, РПГА обычно положительная со 2-й недели. Ответ на 3-5 день болезни бывает положительным при исполь-

зовании кожно-аллергической пробы. Проба специфична. Тулярин вводят внутрикожно по 0,1 мл в среднюю треть предплечья. Оценку реакции проводят 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 сутки, реже позднее. Из органов павших биопробных животных делают мазки-отпечатки и посева на желточную среду.

### Лечение

В лечении больных туляремией применяют целый ряд антибактериальных препаратов. Антибактериальные препараты (табл. 49) назначаются при всех клинических формах заболевания.

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 применении.

Проводится дезинтоксикационная терапия, по показаниям вводятся сердечные средства, проводится оксигенотерапия. При флюктуации бубнов рекомендуется провести аспирацию содержимого с последующим наложением асептической повязки с 1% тетрациклиновой и 1% левомецетиновой мазью.

Таблица 49

### Принципы антибактериальной химиотерапии при туляремии

Антибактериальное средство	Суточная доза		Способ и кратность введения
	взрослые	дети	
<b>Препараты выбора</b>			
Стрептомицин	15-20 мг/кг	30-40 мг/кг/сут	в/в, в/м в 2 введения
Гентамицин	5-6 мг/кг/сут	5 мг/кг/сут	в/в в 3 введения
<b>Альтернативные препараты</b>			
Хлорамфеникол	50-100 мг/кг/сут	50-100 мг/кг/сут	в/в, внутрь в 4 введения/приема
Тетрациклин	2,0 г	-	внутри в 4 приема

При глазной форме закапывают в конъюнктивальный мешок 5-10% раствор сульфацил-натрия 3 раза в день. При ангинозно-бубонной форме

применяется полоскание горла раствором фурациллина 1:5000 три раза в день.

Выписка из стационара производится 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 противотуляремийной 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 и более дней, не разрушаются при кипячении в течение 60 мин. В высушенном состоянии они сохраняются свыше 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 час.

У сибиреязвенной палочки обнаружено два фактора агрессии – капсула и экзотоксин. Капсула обладает только антифагоцитарным действием. 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, кровянистой мокротой. После их гибели заразными являются все органы и ткани, в том числе шкуры, шерсть, рога, копыта, кровь. Труп павшего от сибирской язвы и нескрытого животного заразен в течение 7 суток. 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), а также аэрогенный (воздушно-пылевой) и алиментарный. Факторами передачи являются мясопродукты и сырье (кожа, шерсть, щетина, кости). Резервуаром возбудителя сибирской язвы в природе служит инфицированная почва.

В подавляющем большинстве случаев заражение человека сибирской язвой возникает 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 часа после инфицирования. В лимфатических узлах споры прорастают в вегетативные клетки, которые интенсивно размножаются с образованием капсулы, обладающей антифагоцитарной активностью (стимулирует апоптоз макрофагов). Веге-

тативные клетки микроба при размножении выделяют экзотоксин, который через лимфатическую систему поступает в кровь, вызывая явления интоксикации. В месте внедрения токсина, 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, лимфатические узлы) наблюдаются явления выраженного серозно-геморрагического воспаления с геморрагическим пропитыванием тканей и последующим формированием коагуляционного некроза.

При недостаточности барьерной функции лимфоузлов возникает прорыв инфекции в кровь и диссеминация процесса, сопровождающаяся высокой концентрацией возбудителя и токсина в крови, что, как правило, приводит к развитию инфекционно-токсического шока. 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 лимфоузлы).

Диссеминированный процесс чаще развивается 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 желудочно-кишечном тракте ведут к развитию 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 (везикулу). При расчесывании и повреждении пузырька, а также 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. Эризипеловидная (рожистопоподобная) 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 возникает 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 первой 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. 50). В последние годы описаны штаммы сибирской язвы, резистентные к пенициллину. В лабораторных условиях выявлена также устойчи-

вость *V. anthracis* к ко-тримоксазолу, цефуроксиму, цефотаксиму, азтреонаму и цефтазидиму.

При кожных формах сибирской язвы больным с легким течением заболевания (незначительный отек в месте входных ворот, отсутствие тенденции к быстрому увеличению размеров карбункула, минимальная интоксикация) пенициллин вводят по 3–8 млн. ЕД в сутки в течение 7–10 дней. Клинический эффект при легкой форме сибирской язвы наступает спустя 24–48 часов. При средней тяжести и тяжелой формах (выраженный отек, обширная зона некроза кожи с обильным серозным или геморрагическим отделяемым из пузырей, выраженные явления интоксикации) доза пенициллина должна быть увеличена до 7–12 млн. ЕД в сутки при 6–8-кратном введении. Первую дозу (1 млн. ЕД) обычно вводят внутривенно. Продолжительность курса зависит от терапевтического эффекта, но должна быть не менее 7–10 суток.

При генерализованных формах дозу пенициллина увеличивают до 16–20 млн. ЕД. При непереносимости пенициллина либо отсутствии эффекта от его назначения можно использовать левомицетин (0,5 г 4 раза в сутки 7–10 дней), гентамицин (0,08 г 3 раза в сутки, 7–10 дней), тетрациклин (0,5 г 4 раза в сутки, 7–10 дней), доксициклин (в первый день 0,2 г 4 раза в день, в дальнейшем – по 0,1 г 4 раза в день).

В последнее время для этиотропной терапии сибирской язвы предлагают использовать фторхинолоны (ципрофлоксацин по 0,5 г 2 раза в день).

Имеется информация, что применение сочетанной антибиотикотерапии, в частности, внутривенное введение ципрофлоксацина, рифампицина и клиндамицина у 10 служащих США, заболевших сибирской язвой, у 6 больных оказало 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 введения преднизолона в теплом виде (36°C).

Кожные проявления сибирской язвы лечатся открытым способом без наложения каких-либо повязок.

Таблица 50

Принципы антибактериальной химиотерапии при сибирской язве

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
<b>Сибирская язва</b> Bacillus anthracis	<u>Кожная форма</u> Ципрофлоксацин по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7-10 дней.  <u>Легочная и септическая форма</u> Пенициллин 5000000 ЕД внутривенно 4 раза в сутки до купирования симптомов болезни	Пенициллин 1000000 ЕД 4 раза в сутки внутримышечно до исчезновения отека в области язвы, затем ампициллин 0,5 г внутрь 4 раза в сутки или оксациллин 0,5 г 4 раза в внутрь 4 раза в сутки в течение 7-10 дней.

При тяжелой форме сибирской язвы и сибиреязвенном сепсисе с выраженными явлениями интоксикации и развитием инфекционно-токсического шока показана инфузионная терапия с применением препаратов гемодинамического и дезинтоксикационного действия: реополиглюкина, альбумина. 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 хлористого калия). При критическом снижении артериального давления показан допамин. 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 парформалиновый способ камерной дезинфекции. За лицами, контактировавшими с больными животными или другим инфицированным биологическим материалом, устанавливается медицинское наблюдение в течение 14 суток. 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. Возможно проведение химиопрофилактики ципрофлоксацином по 0,5 г или доксициклином по 0,1 г 1 раз в день в течение 4 недель. Специфическая профилактика проводится сухой живой вакциной.

#### 1.4.4. Рожа

##### **Определение**

Рожа – инфекционная болезнь, протекающая в острой и хронической форме, вызываемая  $\beta$ -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  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, с которым так же связано заболевание ангиной, скарлатиной, ревматизмом и др. Он является факультативным анаэробом, устойчивым к воздействию факторов внешней среды, погибает при нагревании до  $56^{\circ}\text{C}$  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  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А источником инфекции являются как больные разнообразными стрептококковыми инфекциями (как рожей, так и другими - ангина, скарлатина и др.), так и здоровые бактерионосители  $\beta$ -гемолитического стрептококка. Основным механизмом 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.

Имеет место так же и эндогенное распространение инфекции - лимфогенное и гематогенное проникновение стрептококка в кожу из имеющихся в организме очагов инфекции (например, хронические тонзиллиты), а так же 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  $\beta$ -гемолитическому стрептококку, а так же аутосенсибилизации 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 вообще. 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 возникновению рожистого воспаления.

Иммунитет после перенесенного заболевания не возникает.

### **Клиника**

Клиническая картина рожи состоит из симптомов интоксикации и местных проявлений (табл. 51).

Таблица 51

### Клиническая классификация рожи

<b>Критерии</b>	<b>Клинические проявления</b>
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 рожа, распространенная (мигрирующая) рожа, метастатическая рожа с появлением отдаленных друг от друга очагов воспаления
Осложнения рожи	Местные, общие.
Последствия рожи	Стойкий лимфостаз (лимфатический отек, лимфедема), вторичная слоновость (фибредема).

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 половины больных на период от нескольких часов до 1,5-2 суток опережают возникновение местных проявлений болезни.

Наиболее ранними и частыми симптомами общей интоксикации являются головная боль, общая слабость, разбитость, озноб, мышечные боли.

Примерно у трети больных появляется тошнота и рвота. Уже в первые часы заболевания температура тела повышается до 38-40<sup>0</sup>С. На участках кожи в области будущих проявлений воспаления появляются чувство распирания, жжения, неинтенсивные боли, боли в области регионарных лимфатических узлов.

Период разгара заболевания наступает от нескольких часов до 1,5-2 суток от первых проявлений болезни. Обычно период разгара заболевания совпадает с появлением местных изменений на коже. Чаще всего воспалительный процесс локализуется на коже нижних конечностей, реже на лице (рис. 13) (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 суток.

При всех формах болезни у большей части больных отмечается регионарный лимфаденит.

В период реконвалесценции происходит исчезновение интоксикации, нормализация температуры, исчезновение местных проявлений. Острые местные проявления болезни сохраняются от 5-8 суток при эритематозной форме до 12-18 и более при геморрагических формах. Исчезновение интоксикации и нормализация температуры при роже происходит раньше, чем исчезновение местных проявлений.

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 в размерах 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 суток 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 суток от начала заболевания. Характеризуется развитием в коже на фоне эритемы кровоизлияний различных размеров - от небольших петехий до 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 различных размеров 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 не превышает  $38^{\circ}\text{C}$  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  $38-40^{\circ}\text{C}$ ), общая слабость, головная боль, озноб, мышечные боли, 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: потрясающим ознобом, интенсивной головной болью, резкой общей слабостью, тошнотой, повторной рвотой, гипертермией (свыше  $40^{\circ}\text{C}$ ), значительной тахикардией. В отдельных случаях возможно кратковременное нарушение сознания, бред, явления менингизма, судороги, развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Распространенная буллезно-геморрагическая с обширными пузырями рожа считается тяжелой даже при отсутствии выраженной интоксикации и лихорадки.

Рожа имеет тенденцию к хронически рецидивирующему течению. Рецидивы при роже могут быть ранние (возникающие в течение года после

перенесенной первичной рожи) и поздние (возникающие 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 носить местный и общий характер.

К местным осложнениям рожи относят абсцессы, флегмоны, некрозы кожи, пустулизацию булл, флебиты, тромбозы, лимфангиты, периадениты. Наиболее часто осложнения возникают у больных буллезно-геморрагической рожей. При тромбозах чаще поражаются подкожные и реже глубокие вены голени. Лечение данных осложнений необходимо проводить в гнойных хирургических отделениях.

К общим осложнениям, развивающихся у больных рожей достаточно редко, относятся сепсис, токсикоинфекционный шок, острая сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоз легочной артерии и др.

Последствия рожи - стойкий лимфостаз (лимфедема) и вторичная слоновость (фибронема), 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°C и выше;
- преимущественная локализация местного воспалительного процесса на нижних конечностях и лице;
- развитие типичных местных проявлений с характерной эритемой, возможным местным геморрагическим синдромом;
- развитие регионарного лимфаденита;
- отсутствие выраженных болей в очаге воспаления в покое.

Значение имеют изменения гемограммы. Обычно отмечается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышенная СОЭ. При тяжелом течении рожи, гнойных осложнениях возможен 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, эризипелой, 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. 52).

Комплексное лечение больных рожей включает в себя этиотропную терапию (антибиотики), патогенетическую (нестероидные противовоспалительные, витамины, дезинтоксикационная терапия, вещества, снижающие проницаемость капилляров и др.), местную и физиотерапию.

Таблица 52

## Принципы антибактериальной терапии при роже

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
<p><b>Рожа</b> Бета-гемолитические стрептококки группы А (<i>S. pyogenes</i>), <i>S. aureus</i> (редко).</p>	<p>Пенициллин 1000000 ЕД или оксациллин 1,0 г внутримышечно 4 раза в сутки 7-10 дней. Затем бициллин-5 (1500000 ЕД) 1 раз в месяц в течение 6 месяцев.</p>	<p>Эритромицин по 0,25-0,5 г внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней. Кларитромицин 0,5 г внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней.</p>
<p><b>При сахарном диабете</b> Бетагемолитические стрептококки группы А (<i>S. pyogenes</i>), +<i>S. aureus</i> (редко)+ <i>Enterococcus</i> spp.+ <i>Enterobacteriaceae</i>+аназобы.</p>	<p>При легком течении: Цефокситин 1 г внутримышечно 3 раза в сутки в течение 7-10 дней. При тяжелом (септическом) течении: меропенем 0,5 -1,0 г внутривенно 3 раза в сутки, или оксациллин 2,0 г внутримышечно/ внутривенно 4-6 раз в сутки в сочетании с клиндамицином 0,6 г внутримышечно 3 раза в сутки и гентамицином 0,08 г внутримышечно 3 раза в сутки или азтреонамом 1,0-2,0 внутривенно 3 раза в сутки в течение 10-12 дней.</p>	<p>Клиндамицин 0,6 г внутримышечно/внутривенно 3 раза в сутки в сочетании с ципрофлоксацином 0,5-0,75 г внутрь или 0,2-0,4 г внутривенно 2 раза в сутки в течение 10-12 дней.</p>

Важное место в лечении больных рожей занимает антибактериальная терапия. В условиях стационара назначается бензилпенициллин в суточной дозе 6-12 млн. ЕД курсом 7-10 дней. При тяжелом течении заболевания, развитии осложнений используются цефалоспорины. По окончании курса терапии антибиотиками пенициллинового ряда с целью профилактики рецидивов заболевания вводится 1,5 млн. ЕД бициллина-5 или 1,2 млн ЕД бициллина-3.

При аллергии на  $\beta$ -лактамы антибиотики назначаются макролиды (эритромицин, азитромицин) и линкосамиды (линкомицин).

Больные с легким течением рожи и со среднетяжелой формой заболевания без выраженной интоксикации могут лечиться в условиях поликлиники и на дому. В таких случаях возможно назначение антибиотиков перорально. Используется эритромицин 0,5 г x 4 раза в сутки (курс лечения -10 дней). Азитромицин - в 1-й день 0,5 г, затем в течение четырех дней по 0,25 г один раз в день. Цефаклор 1,0 x 3-4 раза в день (10 дней). Ципрофлоксацин - 0,5-0,75 x 2 раза в день (10 дней).

Лечение больных рецидивирующей розей 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 действием, противопоказаны (мази с антибиотиками, ихтиоловая мазь, мазь Вишневского). При наличии вскрывшихся пузырей, эрозивных поверхностей на них накладывают повязки с 0,02% раствором фурациллина 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-антропургическая бактериальная инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся рецидивирующей лихорадкой, лимфаденитом и полиморфными высыпаниями.

### **Этиология**

Возбудитель – короткая штопорообразная подвижная спирилла *Spirillum minus* (длина от 2 до 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 спириллы 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 слабо выраженный первичный аффект (гиперемия, отечность, небольшие геморрагии). Затем спираиллы 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 недели, чаще 10-14 дней. Заболевание начинается остро, с появления симптомов интоксикации, высокой лихорадки (до 39-40°C и выше), 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. Развиваются лимфангит и регионарный лимфаденит.

Для содоку характерны рецидивы лихорадки: через 3-5 дней после нормализации температуры она вновь начинает нарастать, достигая высоких цифр и сохраняясь в течение 2-4 дней. После повторной нормализации температуры через 5-8 дней приступ может вновь повториться. Число приступов (при отсутствии 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 апиреksии она исчезает. Высыпания располагаются по всему телу, сгущаясь в области первичного аффекта. Встречаются спленомегалия, полиартриты, миокардит.

В общем анализе крови во время приступа отмечаются лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, эозинопения, гипохромная анемия, повышение СОЭ.

Летальность в нелеченых случаях достигает 10%.

### **Диагностика**

Диагноз основывается на данных эпиданамнеза 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 мышцах или морских свинках.

### **Лечение**

В лечении больных применяют пенициллин и препараты тетрациклиновой группы (табл. 53).

### **Профилактика**

Основой профилактики является проведение дератизационных мероприятий. Специфическая профилактика не разработана.

Таблица 53

### Антибиотикотерапия при содоку

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Содоку <i>Spirillum minus</i>	Пенициллин 1 млн ЕД внутримышечно 4 раза в сутки в течение 7-10 дней.	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин 0,4 г внутрь 4 раза в сутки в течение 7-10 дней.

### **1.4.6. Стрептобациллез**

#### **Определение**

Стрептобациллез - зоонозная природно-антропургическая бактериальная инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся перемежающейся лихорадкой, сыпью и полиартритом.

#### **Этиология**

Возбудитель – аэробная, подвижная грамположительная полиморфная палочка *Streptobacillus moniliformis*. Хорошо окрашивается по Романовскому-Гимзе. Для роста нуждается в белковых средах. Чувствительна к пенициллину, тетрациклинам, стрептомицину.

#### **Эпидемиология**

Спорадические случаи стрептобациллеза отмечаются повсеместно. Резервуар и источники возбудителя - крысы, реже - другие грызуны (белки, ласки, мыши). Более 50% диких и белых лабораторных крыс заражены стрептобациллезом. Период заразительности 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 путями, 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 проникают в лимфатиче-

ские узлы, лимфатические сосуды, далее – в кровь. Гематогенно они разносятся по всему организму, преимущественно оседая в органах ретикуло-эндотелиальной 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 появления симптомов интоксикации, повышения температуры тела. Локальные изменения в области укуса обычно не отмечаются, иногда могут быть припухлость, небольшое изъязвление и регионарный лимфаденит. Изменения со стороны кожных покровов часто характеризуются наличием экзантемы. Сыпь полиморфного характера (макулы, петехии, пустулы), часто сопровождается зудом, локализуется преимущественно на конечностях, захватывая ладони и стопы. Достаточно часто отмечаются также артриты и артралгии в области крупных суставов. Может развиваться эндокардит.

### **Диагностика**

Лабораторная диагностика проводится также как и при содоку.

### **Лечение**

В лечении больных применяют пенициллин и препараты тетрациклинового ряда (табл. 54).

Таблица 54

### **Антибиотикотерапия при стрептобациллезе**

<b>Заболевание, возбудитель</b>	<b>Рекомендуемые препараты</b>	<b>Препараты резерва</b>
<b>Стрептобациллез</b> <i>Streptobacillus moniliformis</i>	Пенициллин 1 млн. 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 0,4 г внутрь 4 раза в сутки в течение 7-10 дней. При развитии эндокардита дозу пенициллина увеличивают до 12000000-16000000 ЕД в сутки и курс лечения составляет 4 недели.	Эритромицин 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в течение 7-10 дней. Клиндамицин 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 посредством вещей (белье, посуда), находящихся в общем пользовании. В последние годы доказана роль некоторых насекомых (мухи рода *Hippelates*) в переносе инфекции. Представляет интерес обнаружение схожего 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 чувством зуда. За счет периферического роста шанкр постепенно увеличивается в размерах, 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 плотно-эластической 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, так как 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 возможны головные боли, астения, ревматоидные боли 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 кожа 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 оmozолелости. Характерно, что между высыпаниями сохранена видимо не пораженная 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, локализующихся 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 названия "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 правило, 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 обнаруживаются артриты, бурситы, синовиты. Характерно, что все костно-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 не леченых случаях до 10 лет). Поздняя фрамбезия проявляется гуммозными поражениями и по клиническим проявлениям 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.

Характерным проявлением позднего периода фрамбезии являются 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 небо и близлежащие мягкие ткани. Этот характерный для пиана симптом называется "гангоза". Остеопериостит костей голени сопровождается секвестрацией костной ткани и уродующей деформацией голени – "саблевидные голени". В отличие от полидактилита при ранних стадиях фрамбезии в третичном периоде развивается деформирующий монодактилит. Как и при сифилисе, в позднем периоде может наблюдаться синдром Лутца-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 выявляются 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 эндовакулита. Гистопатология пианом существенно не отличается от таковой широких кондилом. Гуммозные, язвенные проявления пиана не отличаются от сифилитических.

### **Лечение**

При лечении больных успешно применяются антибиотики. Используются пролонгированные антибиотики (бензатин-пенициллин, экстенциллин, бициллин) в дозе 1200000-2400000 ЕД для взрослых и 600000-1200000 ЕД для детей - одна инъекция. В стационаре предпочтительно проводить терапию водорастворимым пенициллином по 1000000 ЕД в сутки; на курс 6000000 ЕД. Помимо пенициллина, можно использовать другие антибиотики, в том числе тетрациклинового ряда, по 1000000 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 эритематозно-сквамозными пятнами, склонными к гиперпигментации, затем их депигментации и полиадени- том.

##### **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 недели. Первичный период – до полугода. Вторичный период – до 3 лет. Третичный период – наступает после 3-х лет, может длиться несколько десятилетий.

Основными клиническими проявлениями трепонематоза являются дисхромии и гиперкератоза, что объясняется локализацией трепонем в клетках росткового слоя эпидермиса и в дальнейшем исчезновении 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 ахроматичных и гиперхромных пятен. Гиперхромные пятна имеют голубоватый оттенок, а гипохромные – розоватый. Указанные пигментные и ахроматические высыпания (пинтиды) формируют диссемированную лейкомеланодермию. Характерно, что пинтиды всегда сопровождаются сильным зудом. Затем свежие высыпания перестают появлять-

ся 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 трепонемы. Последние также могут быть выявлены при гистологическом исследовании кожи в ростковом (мальпигиевом) слое эпидермиса (окраска серебрением). Возможно обнаружение возбудителя в пунктатах лимфатических узлов. Применяются серологические реакции (РВ, РИТ, РИФ).

#### **Лечение**

Лечение пинты проводят в соответствии с рекомендациями ВОЗ, применяемых при эндемических трепонематозах (см. лечение фрамбезии). Применяют бензатинбензил-пенициллин, 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 при этом заболевании 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**

Эпидемиология. Резервуар инфекции – дети в возрасте от 2 до 15 лет, а также больные в латентном периоде.

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 недели. Мимолетные проявления (проходят незаметно) - 1 месяц. Ранний период – от 1 месяца до 1 года. Иногда латентный период (1-5 лет). Поздний период – после 1 года.

Мимолетные проявления – на слизистой полости рта появляются пятна, неглубокие малоблезненные язвы, иногда стоматит и трещины в углах рта. Через несколько недель эти клинические проявления 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, беспокоят ночные костные боли, т.е. признаки остеоperiоститов.

Поздний период – проявляется гуммами кожи, язвами и рубцами. Характерны гуммы носоглотки, по типу гангоза (мутилирующий ринофарингит), появление костных гумм (остеоperiоститы), дисхромий (по типу витилиго).

### **Диагностика**

Диагноз беджеля устанавливается на основании следующих данных:

- клинической картины заболевания;
- эпидемиологических данных;
- возраста больных (дети);
- обнаружения трепонем в нативных препаратах из отделяемого свежих ранних высыпаний (в темном поле микроскопа);
- положительных серологических реакций (РВ, РИТ, РИФ).

### **Лечение**

Лечение больных эндемическим сифилисом, а также контактировавших с ними лиц проводится препаратами пенициллина пролонгированного действия (бензатин- бензилпенициллин, бициллин-1, и др.) в дозах, которые применяются для лечения фрамбезии. При противопоказаниях к применению пенициллина лечение проводится эритромицином или тетрациклином.

## **Профилактика**

Профилактика эндемического сифилиса:

- своевременное выявление больных детей, изоляцию 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 лиц с больными бедже-лем;
- 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* семейства *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 недель, 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 синдромом гепатита, увеличением селезенки, поражением миокарда, развитием экзантемы.

### **Клиника**

Инкубационный период длится от 3 до 20 суток. После периода инкубации возникает типичная (характеризуется появлением первичного аффекта с явлением регионарного лимфаденита) или атипичная формы. Различают несколько атипичных форм:

- глазную форму (нейроретинит, окологландулярная, нейроретинит);
- поражение центральной нервной системы (встречается в виде менингита, энцефалита, миелита, радикулита, полиневрита, энцефалопатии);
- поражение прочих органов (абсцессы селезенки, тромбоцитопеническая пурпура, миокардит и др.);
- болезнь кошачей царапины у ВИЧ-инфицированных.

При типичной форме заболевания клинические проявления развиваются последовательно. На месте нанесенной кошкой травмой возникает папула с ободком гиперемии. Она может трансформироваться в везикулу или пустулу, которая в последующем изъязвляется. По прошествии 15-30 суток от момента инфицирования возникает регионарный лимфаденит. Лимфатические узлы увеличены до 3-5 см, болезненны при пальпации, не спаяны с окружающими тканями и кожей. У половины больных происходит нагноение лимфатических узлов. Средняя длительность аденопатии составляет около 3 месяцев. Температура тела от фебрильной до гипертермической повышается не более чем у 30-35% больных. Интоксикационный синдром как правило длится 1-2 недели, причем на его фоне возникает гепатолиенальный синдром.

Глазные формы заболевания наблюдаются не более чем у 7% пациентов и по своим клиническим проявлениям эти формы напоминают окулогландулярный синдром Парино. Поражается, как правило, один глаз, при этом характерно возникновение конъюнктивита с последующим появлением на конъюнктиве одного или нескольких узелков, которые изъязвляются. Воспалительный процесс длится не менее 1-2 недель. Парааурикулярный лимфатический узел увеличивается, часто нагнаивается. В остром периоде наблюдается выраженный общеинтоксикационный синдром.

### **Диагностика**

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 при этом могут возникнуть нарушения пищеварения, то в таких случаях требуется назначение стола 5 по Певзнеру. При наличии первичного аффекта, когда еще отсутствуют другие симптомы заболевания, необходимо наложение мажевых повязок с антибиотиками широкого спектра действия на область гнойника или язвочки.

### **Лечение**

Для проведения этиотропной терапии необходимо назначение макролидов (эритромицина, азитромицина). Критериями для отмены антибактериальных препаратов являются: снижение температуры тела до нормальных цифр и обратное развитие лимфаденита.

При тяжелом течении заболевания дополнительно назначаются глюкокортикостероидные гормоны.

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 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 суток, в почве- до 1 месяца. Однако быстро погибает под действием высоких температур и дезинфицирующих средств, высушивании.

### **Эпидемиология**

Некробациллез широко распространен среди домашних животных (свиньи, коровы и многие другие). У них заболевание может протекать как в виде острой инфекции, так и в виде здорового бактерионосительства. Механизм передачи от инфицированных животных человеку как правило контактный (при контакте с больными животными) или фекально-оральный (через продукты животноводства). Заболевание является мало-контагиозным.

### **Патогенез**

Воротами инфекции являются микротравмы кожного покрова и слизистые пищеварительного тракта. На месте внедрения образуется первичный аффект в виде некроза. Из первичного аффекта возбудитель может проникать в кровь и гематогенно разноситься в различные органы.

### **Клиника**

Инкубационный период составляет от 3 до 8 суток. 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 в последствии 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 появляется 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 инфекционно-токсическим шоком, 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 дозировках. Курс лечения должен составлять не менее 10 суток.

#### **Профилактика**

Специфической профилактики инфекции не разработано. Из неспецифической профилактики важным является 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, характеризующееся преимущественным поражением кожи и суставов.

#### **Этиология**

Возбудитель - *Erysipelothrix rhusiopathiae*, относится к семейству *Corynebacteriaceae*. Представляет собой неподвижную грамположительную палочку, неспособную к образованию спор и капсул. Возбудитель во внешней среде довольно устойчив, при варке мяса толщиной 10 см. погибает спустя 2,5 часа. Однако растворы хлорной извести (1%) и лизола (3%) убивают их через 5-15 минут. Выделяют два антигенных варианта возбудителя – мышинный (*E. murisepticum*) и свиной (*E. suis*). Мышинный циркулирует среди диких грызунов и птиц, свиной вариант - 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 среди 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 суток. 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, пульсирующие боли. 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 недели. В ряде случаев болезнь принимает хроническое рецидивирующее течение с формированием деформации суставов.

Симптомы интоксикации при кожной и кожно-суставной формах выражены нерезко или отсутствуют.

Генерализованная (септическая) форма встречается редко. Заболевание начинается остро и характеризуется резко выраженными симптомами интоксикации, эритематозной или уртикарной сыпью, гепатоспленомега-

лией, температура тела при этом поднимается до 39-40°C. При этом появляются вторичные очаги (эндокардит, миокардит, пневмония и др.).

Ангинозная форма развивается при употреблении инфицированных продуктов питания. Болезнь начинается остро с озноба, болей в горле. При осмотре отмечается гиперемия дужек, небных миндалин, мягкого неба, на кожном покрове может быть эритематозная сыпь.

#### **Диагностика**

Основное значение в диагностике играют клинико-эпидемиологические данные. Лабораторная диагностика заключается в выделении возбудителя из отечной жидкости, кусочков биопсированной кожи. Для посева может быть использован желчный или слабощелочной мясопептонный бульон. Используют и биологическую пробу на мышах, у которых развивается септицемия.

#### **Лечение**

Для этиотропной терапии используют пенициллин, который назначают по 500 000 ЕД 4-6 раз в сутки в течение 7 дней. Эффективно также использование эритромицина по 15 мг/кг в сутки в течение 5-7 дней. При септических формах пенициллин назначают в дозе до 20 млн ЕД в сутки в течение 4-6 недель. При артритах показано наложение гипсовой лонгетки. При поражении клапанов сердца с их деформацией используют их хирургическое удаление 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. Нахо-

дится 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 гидроксидом калия) 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 кориневые бактерии. При осмотре очагов поражения в лучах Вуда выявляется характерное кораллово-красное свечение (бактерии продуцируют водорастворимый порфирин, который и вызывает характерное свечение). При гистологическом исследовании обнаруживается разрыхление верхней части рогового слоя, явления неравномерно выраженного гранулеза, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты.

#### **Лечение**

Больным необходимо рекомендовать пользоваться антисептическим мылом. Применяется смазывание участков поражения 2,5% гелем бензоилпероксида, 5% эритромициновой мазью 1-2 раза в день в течение 7 суток; 3% салициловым спиртом 1 раз в день в течение недели, 2% спиртовым раствором йода 1 раз в день в течение недели. При распространенных формах назначается эритромицин по 500 мг внутрь 4 раза в сут в течение недели. Возможно применение азитромицина.

#### **Профилактика**

Профилактика основывается на уменьшение потливости, проводятся присыпки с борной кислотой, обработка 3% салициловым спиртом. Необходима 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<sup>0</sup> 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 желудочно-кишечного тракта.

### **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, желудочно-кишечного 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 органах 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.

Возможно образование первичного очага актиномикоза в виде мицетомы. На месте внедрения возбудителя образуется папула или узел, отмечается опухание конечности и увеличение ее в размерах. Далее узел изъязвляется, с выделением из него гноя, в котором содержатся друзы. Вокруг свища образуются 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 кишки 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

Клиническая картина, обнаружение друз и идентификация культуры актиномицета.

Положительные кожно-аллергические пробы и реакция связывания комплемента с актинолизатом. Лабораторные методы исследования. В гнойно-кровянистом отделяемом элементов ad oculus 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

Назначаются стрептомицин в комбинации с дапсоном или триметопримом/сульфаметоксазолом, другие антибиотики (табл. 55). Длительность системной антимикробной химиотерапии может составить до 5-12 месяцев. Показаны внутримышечные введения актинолизата по 3-4 мл или внутрикожно с 0,5 до 2,0 мл 2 раза в неделю (на курс 20-25 инъекций), иммунокорректоры, гемотрансфузии, витамины, симптоматические средства. В некоторых случаях прибегают к хирургической тактике.

### Профилактика.

Предупреждение микротравматизма, санация ротовой полости, соблюдение правил личной гигиены, повышение иммунной реактивности макроорганизма. Специфической профилактики не разработано.

Таблица 55

### Принципы и методы лечения больных псевдомикозами

Клиническая форма заболевания, возбудитель	Препарат и схема лечения
<i>Эритразма (Corynebacterium fluorescens erythrasmae)</i>	<b>Эритромицин:</b> взрослым - внутрь 0,25 г 4 раза в сут в течение 14 дней <b>Эритромицин 5%</b> мазь - втирать в очаги 2 раза в сут в течение 7 дней 5% салициловый спирт, 2% настойка йода. Применять местно в течение 5-7 дней и далее 1 раз в 2 недели с профилактической целью
<i>Подкрыльцовый трихомикоз (Nocardia tenuis)</i>	Волосы сбривают. Кожу обрабатывают 0,1% раствором сулемы, 2% раствором формалина в 70 <sup>0</sup> спирте, 2% салициловым спиртом, 1% настойкой йода. Курс лечения 2 недели

<p><i>Актиномикоз</i> (<i>A. israelii</i>, <i>A. naeslundii</i>, <i>A. viscosus</i>, <i>A. odontolyticus</i>, <i>Arachnia propionica</i>)</p>	<p><b>Бензилпенициллин:</b> взрослым - 10-20 млн ЕД в сутки в/венно в течение 4-6 недель, далее феноксиметилпенициллин 2-4 г в сутки внутрь в течение 6-12 месяцев  <b>Ампициллин</b> - 50 мг/кг в сутки в/венно в течение 4-6 недель, далее амоксициллин 0,5 г внутрь 3 раза в сут в течение 6 месяцев  <b>Клиндамицин:</b> взрослым - внутрь 0,15-0,45 г каждые 6 часов за 1,5 часа до еды, или в/венно 0,6 г 3 раза в сут в течение 10 дней  <b>Доксициклин:</b> взрослым - 0,2 г в сутки в течение 4-8 недель  <b>Актинолизат:</b> взрослым - в/мышечно 3-4 мл или в/кожно 0,5-2,0 мл в неделю. Курс лечения 20-25 инъекций</p>
<p><i>Нокардиоз</i> (<i>Nocardia asteroides</i>, <i>Nocardia brasiliensis</i>)</p>	<p><b>Триметоприм/сульфаметоксазол</b> - 0,16-0,8 г в/венно или внутрь 4 раза в сут  <b>Амикацин</b> - в/венно или в/мышечно 15 мг/кг в сутки в три введения; 3-7 дней при в/венном введении; при в/мышечном введении - 7-10 дней  <b>Цефуроксим</b> - 50-100 мг/кг в сутки, разделить на 3 приема внутрь. Курс лечения при неосложненных формах 3-6 недель. При поражении головного мозга (абсцесс головного мозга): сульфометаксазол + цефуроксим, 2 г в/венно каждые 12 часов + амикацин, 0,4 г каждые 12 часов. Курс лечения 4-8 недель</p>

### 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

Предрасполагающие факторы. Заболевание встречается у лиц, страдающих болезнями крови, получающих стероидные препараты, проживающих в субтропиках.

Пути передачи. Респираторный, через желудочно-кишечный тракт, 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 неспособными 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. Возможно развитие абсцессов головного мозга или менингитов.

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 триметопримом/сульфаметоксазолом или дапсоном (**табл.**), 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 гноеродными 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 1/3 больных 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 людей (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 человека, их патогенное действие проявляется при нарушении равновесия в системе макроорганизм – микроорганизм при повреждении целостности кожных покровов и снижении иммунобиологической 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, предрасполагающие 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, сенсibilизация к пиококкам, первичный и вторичный иммунодефицит, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков, иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекция.

Экзогенными предрасполагающими факторами являются: различные травмы и микротравмы в т.ч. химического характера, охлаждение, перегревание, гиперинсоляция, загрязнение и мацерация кожи, сдвиг рН кожи в щелочную сторону, зудящие дерматозы.

Основные патогенетические звенья пиодермий представлены на рисунке 5.

### **Клиника**

Согласно МКБ-10 гнойничковые заболевания подлежат регистрации в рубриках L 00 – L 98. 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 салицило-

вую кислоты, резорцин, дихлорид ртути, жидкость Каstellани, фукоpcин, жидкость Вильчинского; детергенты (зеленое мыло, мыльный спирт); линименты, пасты с содержанием дегтя, ксероформа, этакридина 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), фермент клостридилпептидазу (мазь “Ируксол”), 5-10% растворы азотнокислого серебра, полиметилена-метакрезолсульфоновую кислоту (“Ваготил”) и др.

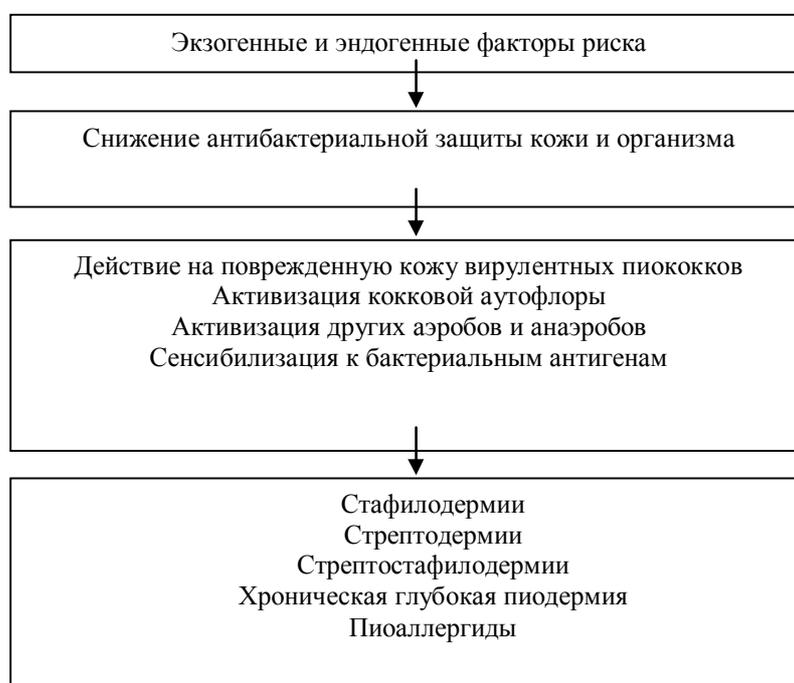


Рис. 14. Схема патогенеза пиодермий

При ряде пиококковых поражений кожи, преимущественно их глубоких форм, назначается системная антибиотикотерапия, биостимулирующие и иммуностропные препараты, методы физиотерапии.

#### 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 способствует 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. Микоплазменностафилококковая ассоциация может иметь значение в формировании таких тяжелых форм, как гангренозная и язвенно-некротическая пиодермии. Гиалуронидаза стафилококков способствует инвазии, ДНКаза 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 волосяные фолликулы, потовые апокриновые железы (у детей эккринные) на различной глубине (табл. 56). Фолликулярная пустула, болезненная, распространяется вглубь, с напряженной крышкой. Наполнена зелено-желтым экссудатом. Исход - эрозия, временная пигментация (поверхностные формы), язва, рубец (глубокие формы).

Таблица 56

Клиническая классификация стафилококковых пиодермий

Формы кожных поражений	Клинические варианты
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 коагулазопозитивный 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 1мм. Элементы могут быть единичными или множественными. Пустула в течение 4-5 дней ссыхается в корочку, которая отпадает, оставляя временную красноватую пигментацию. Элементы больших размеров (в диаметре 3-4 мм) характеризуют как импетиго Бокхарта.

Общие явления отсутствуют. Субъективные ощущения: небольшая болезненность, зуд в области элементов.

Течение заболевания острое.

### **Диагностика**

Дифференциальный диагноз проводят со стрептококковым и вульгарным импетиго (фликтена неправильных очертаний, корки, склонность к распространению, легкий зуд). Дифференцируют также с вульгарным сикозом, папуло-пустулезными вульгарными и розовыми угрями, бромистыми и иодистыми угрями, периоральным дерматитом, угревидным сифилидом.

### **Лечение**

Общее лечение обычно не проводится. В случаях частых рецидивов назначают аутогемотерапию, стимуляторы лейкопоеза (метилурацил, нуклеинат натрия и др.), биостимуляторы (экстракт алоэ, гумизоль и т.п.), общее ультрафиолетовое облучение в субэритемных дозах.

Местная терапия: обтирание здоровой кожи вокруг очагов 3% салициловым, 3% борным, 1% левомецетиновым 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 коагулазопозитивный 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. Периферическая 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, ускоренная СОЭ.

Болезненность обычно исчезает после естественного вскрытия пустулы.

Течение заболевания острое.

### **Диагностика**

Дифференциальный диагноз проводят со стрептококковым и вульгарным импетиго, вульгарным и паразитарным сикозом, папулопустулезными вульгарными и розовыми угрями, бромистыми и иодистыми угрями, демодекозом, кандидозным и герпетическим фолликулитом, акне-келоидом.

### **Лечение**

Общее лечение обычно не проводится. В случаях частых рецидивов назначают аутогемотерапию, стимуляторы лейкопоеза (метилурацил, нуклеинат натрия и др.), биостимуляторы (экстракт алоэ, гумизоль и т.п.), общее ультрафиолетовое облучение в субэритемных дозах. При выраженной общетоксической реакции назначают антибиотики: диклоксациллин или цефалексин по 1-2 г/сут в 4 приема в течение 10 сут; миноциклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки.

Местная терапия: обтирание здоровой кожи вокруг очагов 3% салициловым, 3% борным, 1% левомецетиновым спиртом, на очаги — растворы анилиновых красок, пасты, содержащие антисептики. Мазь мупироцин 2 раза в сутки на участки поражения и слизистую 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 сочетания 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 сенсibilизации к стафилококку, нарушение бактерицидных свойств кожи.

Излюбленная локализация: область бороды, усов.

### **Клиника**

В области бороды, усов, на других участках роста коротких толстых волос возникают остиофолликулиты 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.

### **Диагностика**

Проводят дифференциальный диагноз 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-х). Рекомендуются: аутогемотерапия, стимулирующие средства (пирогенал, тактивин, тималин, иммунал), по показаниям - половые гормоны.

Участки поражения обрабатывают спиртовыми растворами салициловой и борной кислот, левомецетина, фукоцина, других анилиновых красок, бактробаном. Применяют мази с антибиотиками, (гентамициновая, линкомициновая, левомеколь, мупироцин и др.), борно-дегтярную и серно-дегтярную мази, комбинированные кортикостероиды. Рекомендуется общее ультрафиолетовое облучение, 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 проведение специфической профилактики 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-коагулазопозитивный золотистый стафилококк, выделяющий большое число факторов агрессии (гиалуронидаза, коагулаза, фибринолизин, ДНКаза 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 остеофолликулита, который быстро трансформируется в глубокий фолликулит, а затем в течение 24-48 часов превращается в резко болезненный, воспалительный узел размером до лесного - грецкого ореха (стадия инфильтрации). Через несколько дней кожа над узлом куполообразно выпячивается, истончается, появляются признаки флюктуации. Далее узел вскрывается с выделением гноя, при этом обнажается омертвевшая ткань зеленоватого цвета – «некротический стержень» (стадия абсцедирования). В результате процессов 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-х недель.

При одиночных фурункулах общее состояние обычно не страдает. При множественных фурункулах и фурункулезе могут быть лихорадка, слабость, головные боли; со стороны периферической крови определяются лейкоцитоз и ускоренная СОЭ. Посев крови (до применения антибиотиков) показан при лихорадке и других признаках сепсиса.

Возможные осложнения фурункула. 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 тромбофлебит 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, поясице. Диссеминированные высыпания фурункулов наблюдаются по всему кожному покрову. Появление единичных рецидивирующих фурункулов связано, как правило, с экзогенными причинами, а множественных – с эндогенными.

#### **Диагноз**

Проводят дифференциальный диагноз с инфильтративно-нагноительной трихофитией (анализ на грибы положительный), рожей, глубокими фолликулитами, карбункулом, гидраденитом, скруфулодермой, узловатым васкулитом.

#### **Лечение**

**Единичные фурункулы без нарушения общего состояния.** В стадии инфильтрата применяют УВЧ-терапию, соллюкс, ультразвук, «лепешки» с чистым ихтиолом 2 раза в день (на фурункулы области лица не применяются). При необходимости волосы вокруг фурункула выстригаются, перифокальные участки кожи обрабатываются салициловым, борным или левомицетиновым 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-х раз в сутки.

После отторжения некротического стержня - на язву применяют мази с антибиотиками, аргосульфам, орошение протеолитиками (1% трипсин, химотрипсин).

При нарушении общего состояния, опасной локализации фурункула (лицо, шея, волосистая часть головы) и на фоне иммунодефицита назначаются антибиотики (с учетом чувствительности к ним возбудителя): диклоксацилин до 2,0 г/сут в 3-4 приема, 10 сут; амоксициллин/клавуланат 20 мг/кг/сут 3 раза в сут, 10 сут; цефалексин до 2,0 г/сут внутрь, 10 сут (взрослые), детям – 40-50 мг/кг/сут в 4 приема, 10 сут; кларитромицин 250-500 мг внутрь 2 раза в сутки, 10 сут; азитромицин 250-500 мг/сут, 5-7 сут; клиндамицин 150-300 мг внутрь 4 раза в сутки, 10 сут; миноциклин 100 мг

2 раза в сутки, 10 сут; ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, 7 сут; 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 таблице 57.

Таблица 57

## Схемы применения антибиотиков при стафилодермиях

Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
<p><b>Оксациллин</b> <i>детям</i>: 50-100 мг/кг/сут разделить на 4 приема внутрь, 7-10 дней; <i>взрослым</i>: 0,5 г 4 раза в сутки за 1-1,5 ч до еды в течение 7-10 дней, при тяжелых формах 2-3 недели</p> <p><b>Доксициклин</b> <i>взрослым</i>: внутрь или в/венно по 0,1 г 2 раза в день. В/венно медленно, капельно, не менее чем за 1 час; <i>детям</i> старше 3 лет: внутрь в первый день 4,4 мг/кг в один прием, со 2-го дня 2,2 мг/кг</p> <p><b>Ампицилин/сульбактам</b> 50 мг/кг/сут в 2 приема, парентерально 150 мг/кг/сут, разделить на 3-4 введения</p> <p><b>Амоксицилин/клавуланат</b> <i>взрослым и детям старше 12 лет</i>: внутрь по 0,25-0,75 г каждые 8 часов; парентерально по 1,2 г 3-4 раза в сутки; <i>детям</i>: с 3-х месяцев до 12 лет: 30-40 мг/кг/сут, разделить на 3 приема внутрь или 3 введения парентерально</p> <p><b>Ампицилин/сульбактам</b> <i>детям</i>: 25 мг/кг/сут в течение 8-10 дней, <i>взрослым</i>: 750 мг/сут в течение 10 дней</p> <p><b>Азитромицин</b> <i>взрослым</i>: по 250-500 мг/сут в течение 5-7 дней</p> <p><b>Клиндамицин</b> <i>взрослым</i>: по 150-300 мг внутрь 4 раза в сут в течение 10 дней</p> <p><b>Миноциклин</b> <i>взрослым</i>: по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней</p> <p><b>Ципрофлоксацин</b> <i>взрослым</i>: по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней</p>	<p><b>Цефазолин</b> <i>детям</i>: 50-100 мг/кг/сут, 2-3 в/мышечных введения; <i>взрослым</i>: в/мышечно или в/венно по 1-2 г каждые 8-12 часов</p> <p><b>Цефалексин</b> <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</p> <p><b>Цефтазидим</b> <i>взрослым</i>: в/венно или в/мышечно 3-6 г/сут в 2-3 введения; <i>детям</i>: 30-100 мг/кг/сут в 2-3 введения</p> <p><b>Цефотаксим</b> <i>детям</i>: 50-100 мг/кг/сут в/венно в 3 введения; <i>взрослым</i>: парентерально 3-6 г/сут в 3 введения</p> <p><b>Ванкомицин</b> <i>детям</i>: в/венно капельно 10 мг/кг каждые 6 часов; внутрь 40 мг/кг/сут в 3-4 приема; <i>взрослым</i>: в/венно капельно (!), а детям 2 г/сут (по 1,0 каждые 12 часов или по 0,5 каждые 6 часов) на 100-200 мл 5 % глюкозы или физиологического раствора NaCl. Каждое введение не менее 1 часа (!). Внутрь 0,5-2,0 г в сутки в 3-4 приема</p> <p><b>Эритромицин</b> <i>взрослым</i>: внутрь по 0,25-0,5 г 4 раза в сутки за 1-1,5 часа до еды; в/венно капельно по 0,5-1,0 г 4 раза в день в течение 7-14 дней; <i>детям</i>: 30-40 мг/кг/сут внутрь в 4 приема</p> <p><b>Фузидин-натрий</b> <i>взрослым</i>: по 0,25 г 4 раза в сут в течение 10 дней; <i>детям</i>: 20-60 мг/кг/сут, курс 7-10 дней</p> <p><b>Кларитромицин</b> <i>взрослым</i>: 0,25 г внутрь 2 раза в день ежедневно в течение 7-14 дней; <i>детям</i>: внутрь 7,5 мг/кг/сут в течение 7-10 дней</p> <p><b>Сульфаметоксазол/триметоприм</b> <i>взрослым и детям</i>: обычно 5-6 мг/кг/сут внутрь в 2 приема, курс 1-3 недели</p>

**Профилактика фурункулеза**

Установить носительство *S. aureus* (посевы со слизистой носа, подмышечных впадин, промежности, кишечника).

Определить чувствительность возбудителя к антибиотикам.

Пользоваться антисептическим мылом.

Смазывать слизистую 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 ультрафиолетовых облучений 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: коагулазопозитивный 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, ускоренная 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 течении 2-4 недель) 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, нетилмицина 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 Микулича, ируксол, вулнузан, солкосерил, аэрозоли, обладающие антимикробным и эпителизирующим действием).

### ***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: коагулазопозитивный золотистый стафилококк, нередко в ассоциации с протеем, клебсиеллами, кишечной палочкой.

#### **Патогенез**

Предрасполагающие факторы: повышенное потоотделение, недостаточная гигиена указанных областей, травматизация кожи при подбритии 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 размерах до голубино-го – 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 недели 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 кото-

рых при надавливании выделяется жидкая гнойная масса (иногда с примесью крови).

Нередко повышается температура, появляется слабость, выявляются лейкоцитоз, ускоренная СОЭ.

Течение заболевания острое, без нарушения (с нарушением) общего состояния или хроническое рецидивирующее.

#### **Диагноз**

Проводят дифференциальный диагноз с фурункулезом (инфильтрат, узел с некрозом и стержнем, язва, рубец), лимфаденитом при болезни «кошачьих царапин», скрофулодермой, глубокими микозами, актиномикозом.

#### **Лечение**

Лечение гидраденита практически не отличается от лечения фурункула. Больным гидраденитом с рецидивирующим и вялым течением рекомендуют физиотерапевтические процедуры (ультразвук, УВЧ, соллюкс, УФО) в сочетании с нативным стафилококковым анатоксином А<sub>2</sub>, 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 1 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 (псевдофурункулез), 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 обожженной 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, так как у них эпидермолитический токсин быстро разрушается и элиминируется из организма в связи с более совершенными иммунными механизмами.

#### ***Везикулостулез (перипорит)***

##### **Определение**

Гнойное воспаление устьев эккринных потовых желез преимущественно у новорожденных детей находящихся на искусственном вскармливании.

Предрасполагающие факторы. 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 покрывкой, 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 проводят 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, 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 ксероформом (5-10 % ксероформа).

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, В<sub>6</sub>, пантотенат кальция, А, Е.

### *Эпидемическая пузырьчатка новорожденных (эпидемический немфигонд)*

#### **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 пузырьчатка новорожденных часто начинается с появления пузырей на гиперемизированном фоне. Покрышка пузыря – беловатого цвета, вялая, дряблая, морщинистая и возвышается над уровнем кожи. Пузыри увеличиваются в размерах 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 пемфигоид 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 содержимым 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, вызывающий 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**

Излюбленная локализация. Начало в области пупка и рта с распространением на другие участки кожи.

Различают 3 стадии болезни: эритематозную, эксфолиативную и регенеративную.

Заболевание обычно начинается в местах излюбленной локализации с появления быстро распространяющейся эритемы. На этих участках возникают пузыри с дряблой покрывкой, 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, потеря веса, понос, возможны осложнения (пневмония, отиты, гнойный конъюнктивит, сепсис). В крови лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемия, диспротеинемия. Прогноз весьма серьезен.

#### **Диагностика**

Проводят дифференциальный диагноз с врожденной пузырчаткой, сифилитической пузырчаткой; у взрослых - синдромом Лайелла (лекарственный).

#### **Лечение**

Парентерально вводятся 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, салициловым спиртом, прокипяченным растительным маслом. На очаги - пасты и мази с антибиотиками, цинковое масло, нафталановый линимент, аэрозоли с антибиотиками. 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 анаэробами. По характеру роста на кровяном агаре подразделяют на гемолитические, зеленающие и негемолитические; по характеру гемолиза – на 4 типа:  $\beta$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha_1$ ,  $\gamma$ ; на основании антигенных свойств выделяют 17 серологических групп. Наиболее частый возбудитель заболеваний человека –  $\beta$ -гемолитический стрептококк (51 серологический тип). Для его выделения используют бульоны – сахарный, кровяной, сывороточный, асцитный. Стрептококки образуют эндо- и экзотоксины, ферменты. Экзотоксины (гемолизины, стрептолизины, лейкотоксин, некротоксины, фибринолизин, токсин летальности, эритрогенный) обладают цитотоксическим, иммуносупрессивным, пиогенным действиями. Стрептококки вырабатывают дезоксирибонуклеазу, гиалуронидазу, стрептокиназу, растворяющие сгусток плазмы; амилазу, рибонуклеазу, протеиназу и другие ферменты, обеспечивающие питание, рост и размножение микроорганизмов.

Различные штаммы стрептококков высокочувствительны к пеницилину.

### Клиника

Стрептококки, вызывающие пиодермию, относятся в основном к серологическим группам А и D и вызывают типичные поверхностные и глубокие поражения кожи и слизистых (табл. 58). Нефолликулярная пустула (фликтена) распространяется по периферии, покрышка вялая, берется в складку. Безболезненная, наполнена серозно-желтоватым содержимым. Исход - преимущественно эрозия, красноватая исчезающая пигментация.

Таблица 58

### Клиническая классификация стрептодермий

Формы кожных поражений	Клинические формы
<i>Поверхностные</i>	Импетиго (разновидности): импетиго Тильбери-Фокса, кольцевидное, буллезное, околоногтевое (поверхностный панариций), щелевидное (заеда, ангулит), интертригинозное (складок), губ и слизистых оболочек
<i>Глубокие</i>	Экзима
<i>Атипичные</i>	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. 59), при этом также учитываются клинические особенности заболевания.

Показания к системной антибиотикотерапии: распространенное импетиго, множественные эктимы, острая диффузная стрептодермия.

Таблица 59

### Схемы применения антибиотиков при стрептодермиях

Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
<p><b>Цефазолин</b> <i>детям</i>: 50-100 мг/кг/сут, 2-3 в/мышечных введения;</p> <p><i>взрослым</i>: в/мышечно или в/венно по 1-2 г каждые 8-12 часов. Курс 7-14 дней</p> <p><b>Цефалексин</b> <i>взрослым</i>: внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки за 1-1,5 ч до еды. Курс 7-14 дней</p> <p><b>Эритромицин</b> <i>взрослым</i>: внутрь по 0,25-0,5 г 4 раза в сутки за 1-1,5 часа до еды; в/венно капельно по 0,5-1,0 г 4 раза в день в течение 7-14 дней;</p> <p><i>детям</i>: 30-40 мг/кг/сут внутрь в 4 приема</p>	<p><b>Амоксицилин/клавуланат</b> <i>взрослым и детям старше 12 лет</i>: внутрь по 0,25-0,75 г каждые 8 часов; парентерально по 1,2 г 3-4 раза в сутки;</p> <p><i>детям</i>: с 3-х месяцев до 12 лет: 30-40 мг/кг/сут, разделить на 3 приема внутрь или 3 введения парентерально. Курс 7-14 дней</p> <p><b>Азитромицин</b> <i>взрослым</i>: внутрь 1 раз в день 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 день. Принимать за 1 час до еды;</p> <p><i>детям старше 1 года</i>: по 10 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней или в 1-й день 10 мг/кг, в последующие 4 дня по 5 мг/кг 1 раз в день. Курс 7-14 дней</p> <p><b>Цефуроксим</b> <i>взрослым</i>: парентерально 0,75-1,5 г 3 раза/сут;</p> <p><i>детям</i>: 50-100 мг/кг/сут, разделить на 3 введения</p> <p><b>Цефуроксим-аксетил</b> <i>взрослым</i>: 0,25-0,5 г каждые 12 ч во время еды;</p> <p><i>детям</i>: 30 мг/кг/сут в 2 приема</p> <p><b>Цефаклор</b> <i>взрослым</i>: 0,25-0,5 г внутрь каждые 8 ч;</p> <p><i>детям</i>: 40 мг/кг/сут внутрь в 2-3 приема</p> <p><b>Цефтизоксим</b> <i>взрослым</i>: 3-12 г/сут парентерально в 2-3 введения;</p> <p><i>детям</i>: 50-100 мг/кг/сут</p> <p><b>Цефоперазон</b> <i>взрослым</i>: парентерально 4-12 г/сут в 2-4 введения;</p> <p><i>детям</i>: 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения</p>

### 1.4.17.2.1. Поверхностные стрептодермии

#### *Импетиго стрептококковое Тильбери-Фокса*

##### Определение

Острое контагиозное заболевание кожи, вызываемое преимущественно патогенными стрептококками и проявляющееся появлением на теле и волосающем покрове поверхностных тонкостенных вялых пузырей (фликтен).

##### Этиология

Возбудитель: преимущественно  $\beta$ -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, почесуха, 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 (ино-

гда 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 образуется 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 быстро покрываются дифтероидным налетом.

### **Лечение**

Применяют спиртовые растворы анилиновых красок, 10 % борно-дегтярная мазь, мази с антибиотиками (мупицилин, 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 ссыхается в плотную коричневую корку, которая сохраняется около 2-х недель, 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.

##### **Диагностика**

**Проводят дифференциальный диагноз с сифилитической эктимой** (безболезненность, положительная RW), скрофулодермой, индуративной эритемой Базена, лейшманиомами.

##### **Лечение**

При множественных эктимах назначают антибиотики, гамма-глобулин, аутогемотерапию, инъекции витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, 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 вызвать стрептококковые поражения кожи в виде обширных диффузных эрозивных очагов с явлениями гиперемии и мокнутия, схожими 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.

**Диагностика**

Проводят дифференциальный диагноз 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 предрасполагают 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-цинко-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 другие.

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. 60).

Таблица 60

#### Схемы применения антибиотиков при стрептостафилодермии

Препарат	Схема применения
Азитромицин	<i>Взрослым:</i> внутрь 1 раз в день 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 день Принимать за 1 час до еды <i>Детям старше 1 года:</i> по 10 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней или в 1-й день 10 мг/кг, в последующие 4 дня по 5 мг/кг 1 раз в день. Курс 7-14 дней
Цефуроксим	<i>Взрослым:</i> парентерально 0,75-1,5 г 3 раза в сут; <i>детям:</i> 50-100 мг/кг/сут, разделить на 3 введения
Цефуроксим-аксетил	<i>Взрослым:</i> 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> 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 кровотокащих 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.

#### **Диагностика**

Проводят дифференциальный диагноз с многоформной экссудативной эритемой, вульгарным сикозом, истинной пузырчаткой.

#### **Лечение**

Лечение - см. “Стрептококковое импетиго”. При обильной экссудации, гнойных корках проводят промывание элементов раствором калия перманганата 1:5000, применяют примочки с растворами этакридина 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.

#### **Диагностика**

Проводят дифференциальный диагноз 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 назначаются антибиотики, биостимулирующая терапия, витаминотерапия.

## **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 наличием шелушения и напоминать картину бляшечного псориаза.

Дифференциальный диагноз. Микробная экзема: “экзематозные коллода” и мокнутие в виде капелек росы.

### **Лечение**

Проводится системная антибиотикотерапия (табл. 60), витаминотерапия (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, А, Е, С), назначаются антигистаминные средства, биостимуляторы, аутогемотерапия, 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**

Клиническая картина хронических форм глубокой пиодермии многообразна (табл. 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 характерно 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 61  
Клинические формы хронической глубокой пиодермии

Клинические формы	Вероятные возбудители
Хроническая глубокая язвенно-вегетирующая пиодермия	Стафилококк, стрептококк, протей, кишечная палочка, синегнойная палочка и др. возбудители (редко)
Пиогенная гранулема (ботриомикома, пиогенная гемангиома)	Ассоциация стафилококковой и вирусной инфекции
Шанкриформная пиодермия	Стафило-стрептококковая ассоциация
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 фульминанс (молниеносная угревая сыпь; акне конглобата и септицемия)	Этиология не ясна
Рубцующийся (декальвирующий) фолликулит	Стафилококковая сенсибилизация на фоне сниженного иммунитета
Пустулезный и атрофический дерматит (фолликулит) голеней	Золотистый, реже белый стафилококки
Абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гофмана	Стафилококки
Бластомикозоподобная пиодермия	Золотистый стафилококк. Гемолитический стрептококк
Пиодермия лица	Чаще выявляется золотистый стафилококк
Пиодермия, подобная колликвативному туберкулезу	Стафилококки
Вегетирующий пиостоматит	Пиококки
Гангрена полового члена и мошонки Фурнье	Золотистый стафилококк. Стрептококк. Протей (реже)

Для лечения хронической глубокой пиодермии применяют комбинированные антибиотики, антисинегнойные пенициллины, карбапенемы, гликопептиды, аминогликозиды (табл. 62). Длительность курса антибиотикотерапии составляет от 2-3 недель до 1-1,5 мес и зависит от тяжести клинических проявлений, длительности заболевания, терапевтического индекса назначаемого антибиотика с учетом чувствительности к нему выделенного возбудителя.

Таблица 62  
Схемы применения антибиотиков при хронических глубоких пиодермиях

Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
<p><b>Ампицилин/сульбактам</b> 50 мг/кг/сут в 2 приема, парентерально 150 мг/кг/сут, разделить на 3-4 введения.</p> <p>Курс 2-3 недели</p> <p><b>Амоксицилин/клавуланат</b> <i>взрослым и детям старше 12 лет:</i> внутрь по 0,25-0,75 г каждые 8 часов; парентерально по 1,2 г 3-4 раза в сутки; <i>детям:</i> с 3-х месяцев до 12 лет: 30-40 мг/кг/сут, разделить на 3 приема внутрь или 3 введения парентерально.</p> <p>Курс 7-14 дней.</p> <p>Курс 2-3 недели</p> <p><b>Цефуроксим аксетил</b> <i>взрослым:</i> 250 мг 2 раза в сутки внутрь; <i>детям:</i> 125 мг 2 раза в сутки после еды в течение 7-14 дней</p>	<p><b>Нетилимицина сульфат</b> (нетромицин) <i>взрослым:</i> в/мышечно 4-6 мг/кг/сут тремя равными порциями через 8 часов или двумя равными порциями через 12 часов; в/венно 4-6 мг/кг/сут, предварительно растворив в 50 - 200 мл стерильного физиологического раствора, на протяжении 7 - 12 дней; <i>детям:</i> 6,0 - 7,5 мг/кг/сут (по 2 мг/кг через 8 часов)</p> <p><b>Амикацин</b> в/венно или в/мышечно 15 мг/кг/сут в 3 введения; 3-7 дней при в/венном введении, 7-10 дней при в/мышечном</p> <p><b>Имипенем/циластатин</b> <i>взрослым:</i> в/венно 1-2 г/сут за 3-4 введения длительностью 20-60 мин. на буферном растворе гидрокарбоната натрия (5% глюкозе или изотоническом растворе хлорида натрия); в/мышечно 1,5 г/сут, предварительно растворив в 2 мл физиологического раствора с лидокаином; курс 7-14 дней; <i>детям:</i> весом меньше 40 кг 15 мг/кг/сут, 3-4 введения медленно капельно</p>

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 1,5-2,0 г, или циклофосфан (циклофосфамид) – внутримышечно, ежедневно по 100 мг, на курс 1,0-1,5 г. Кортикостероиды: 20-40 мг в сутки (в перерасчете на преднизолон) 3-6 недель. 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.

**Хроническая глубокая язвенно-вегетирующая пиодермия.** На местах различных пустул появляются серпигинирующие 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 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 полусферической формы темно-красного цвета, умеренно болезненное, мяг-

кой 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 сенсибилизирующей ролью различных микроорганизмов. Сочетается с системными заболеваниями (язвенный колит, лейкоз и др.). Обширные язвенные поверхности с неровными подрытыми 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 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 фульминанс (молниеносная угревая сыпь; акне конглобата и септицемия).** Встречается преимущественно у мужчин 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. Выраже-

ны суставной синдром (боли в коленных и плечевых суставах), лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, боли 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) голени (сикоз голени).** У лиц обоего пола (14-32 лет) на голених 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 элэфантиаза нижних конечностей.

**Абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гофмана.** В теменной и затылочной областях образуются мягкие флюктулирующие 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 акне конглобата без комедонов. Локализуется в области лица. Характерны резкие границы очагов. Отличается быстрым началом и прогрессированием. Течение заболевания до года, сопровождается ипохондрическим состоянием.

**Пиодермия, подобная колликвативному туберкулезу.** На щеках, реже на шее образуются узлы фиолетового цвета, спаянные с кожей, которые размягчаются, вскрываются, образуя мешковидные полости, быстро разрешающиеся (1-2 недели) 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 до 38-39<sup>0</sup>С, отека полового члена и мошонки, лихорадки. Через 1-2 недели развивается некроз тканей мо-

шонки и полового члена с их последующей деструкцией в течение 2-3 недель. Яички в процесс не вовлекаются. При своевременно начатом лечении 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 пиодермий, назначении нерациональной наружной терапии (примочки с фурациллином, мазовые повязки и др.), некоторых иммуностимулирующих препаратов.

##### **Клиника**

Вторичные высыпания при обострениях пиодермии проявляются чаще всего в виде распространенных симметричных пятнистых (розеолезных) или мелко-папулезных (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 крышкой 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-х недель путем отпадения мелких корочек и шелушения, не оставляющих следов.

##### **Диагностика**

Проводят дифференциальный диагноз 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 гарамицином, 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 века 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, необходимо выделение заболеваний, сопровождающихся бактериемией и выраженным общеинтоксикационным 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; мелитококкоз, мелитококция.

#### Определение

Бруцеллез – зоонозное инфекционное заболевание, вызываемое различными видами бруцелл, склонное к хроническому течению, характеризующееся неспецифической клинической картиной.

#### Этиология

Возбудитель бруцеллеза относится 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. 63). Наиболее частой причиной болезни является *Brucella melitensis* (подразделяется на 3 биотипа), несколько реже - *B.abortus* (выделяют 9 биотипов), далее идет *B.suis* (4 биотипа), относительно редко - *B.canis*. И недавно были описаны случаи заболевания, вызванные *B. pinnipediae* и *B. cetaceae*.

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 2,5x0,6 мкм) формы. Микробы характеризуются полиморфизмом и беспорядочным расположением в препаратах, являются факультативными внутриклеточными паразитами. На питательных средах бруцеллы растут очень медленно (до 3 недель). 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 так же многих дезинфицирующих веществ. Чувствительны к стрептомицину, рифампицину, эритромицину и антибиотикам тетрациклиновой группы.

Бруцеллы обладают высокой инвазивностью, проникая даже через неповрежденные слизистые.

Таблица 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 типов – свиньи, для 2 типа - кроме	Южная Америка, Южная Азия, США, Австралия

	того и зайцы, для 4 биотипа - олени	
<i>B. canis</i>	Собаки	Северная и Южная Америка, Япония, Центральная Европа
<i>B. ovis</i>	Овцы	У людей заболевание не вызывает
<i>B. neotomae</i>	кустарниковые крысы	У людей заболевание не вызывает
<i>B. pinnipediae</i> и <i>B. cetaceae</i>	Морские животные, дельфины, тюлени	Недавно описано несколько случаев заболевания, главным образом - нейробруцеллез

### 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: Болгарии, Великобритании, Виргинских островах (США), Дании, Исландии, Кипре, Люксембурге, Нидерландах, Норвегии, Румынии, Словакии, Финляндии, Чехии, Швейцарии, Швеции, Японии. Причем истинный уровень заболеваемости даже в развитых странах может оказаться значительно выше зарегистрированного. В последние годы в Республике Беларусь бруцеллез так же 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 абортинированных плодах, последах.

Заражение человека может происходить посредством нескольких механизмов передачи: фекально-орального, аспирационного, контактного и вертикального. Наиболее часто заражение происходит алиментарным путем, при употреблении в пищу непастеризованного молока и молочных продуктов, сырого мяса. Аспирационный механизм передачи реализуется посредством воздушно-пылевого пути передачи и встречается у работников скотобоен, 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.

Заболееваемость бруцеллезом регистрируется в течение всего года, но максимум отмечается в марте, январе и апреле, что связано с сезонностью аборт 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 тракта. Известно, что заражение человека бруцеллезом с последующим развитием заболевания чаще всего происходит перорально – при употреблении инфицированных продуктов, а так же при контакте с больными животными и их выделениями. Не оставив на месте внедрения никаких изменений, бруцеллы, будучи захваченными полиморфонуклеарными и мононуклеарными нейтрофилами, проникают по лимфатическим путям в регионарные лимфатические узлы, где происходит их размножение и накопление с развитием своеобразного лимфополиаденита, однако выраженные изменения при этом отсутствуют. Из лимфатических узлов бруцеллы поступают в кровь и гематогенно разносятся по всему организму, избирательно оседая в тканях, богатых ретикуло-эндотелиальными элементами (печень, селезенка, лимфатические узлы, костный мозг). При этом происходит повышение проницаемости сосудов, которое регистрируется как при остром, так и при 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, облегчающий возникновение морфологических изменений, характерных 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 гипер-

чувствительности замедленного типа, сохраняющуюся длительное время даже после выздоровления.

В стадии хронического бруцеллеза нарастающая сенсibilизация, развитие аутоиммунных процессов приводит к воспалительным изменениям пролиферативно-гранулематозного типа. Отмечается разрастание клеток ретикуло-эндотелиальной системы, сопровождающееся образованием характерных для бруцеллеза гранул. 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). В некоторых случаях 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 уходит на второе место, уступая аллергическим и аутоиммунными реакциям.

После перенесенного бруцеллеза формируется не стойкий иммунитет, через 3-5 лет возможна реинфекция.

### **Клиника**

Для клинической картины бруцеллеза характерно обилие, разнообразие и лабильность клинических симптомов, представленных индивидуально у каждого больного (табл. 64, 65).

Таблица 64

### Классификация клинических форм бруцеллеза

По этиологии:	1) <i>B.melitensis</i> ; 2) <i>B.abortus</i> ; 3) <i>B.suis</i> ; 4) <i>B.canis</i> ;
---------------	--

	5) <i>B.pinnipediae</i> ; 6) <i>B.cetaceae</i> .
По тяжести заболевания:	1) легкий; 2) средней тяжести; 3) тяжелый.
По клинической форме:	1) первично-латентный (субклинический); 2) острый; 3) подострый; 4) локализованный; 5) рецидивирующий; 6) хронический.
По преобладанию поражений:	Опорно-двигательная система, нейробруцеллез и др.
По нозологическому диагнозу:	1) бруцеллез (чистый) 2) бруцеллез-микст (сочетание с малярией, дизентерией и др.)
По исходу:	1) полное выздоровление; 2) неполное выздоровление; 3) 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.

Таблица 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 месяцев и от 3 месяцев до 1 года	Симптомы интоксикации, лихорадка, арталгии, гепатоспленомегалия, лимфоа-	Положительная серология, положительные культуры крови

		денопатия	и/или костного мозга
Локализованный	Встречается при остром или хроническом не леченном заболевании	Зависит от пораженных органов	Положительная серология, положительные культуры из пораженных тканей
Рецидивирующий	2-3 месяца после первого эпизода	Аналогично острому заболеванию, но может иметь более выраженную клиническую картину	Положительная серология, положительные культуры
Хронический	Более 1 года	Не специфическая клиническая картина, но наиболее часто нейропсихические симптомы и небольшая лихорадка	Низкие титры или отрицательная серология, отрицательные культуры

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, ознобами, потами, резкой слабостью, болями в мышцах и суставах. Отмечается увеличение печени и селезенки, лимфатических узлов. Продолжительность его до 3 месяцев.

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.

Остросептическая форма бруцеллеза характеризуется очень высокой лихорадкой (39-40°C и выше), генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, самочувствие больного при этом практически не страдает, очаговые изменения (метастазы) отсутствуют. В ОАК 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 об-

щей 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 недели, 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 людей бруцеллез развивается в результате повторного контакта с источником инфекции и многократного поступления в организм возбудителей, то есть при супер- и реинфекции.

*Начало заболевания.* Бруцеллез у человека может начинаться остро (в 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, боли в области поясницы, в различных группах мышц и суставах, небольшие ознобы, 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 различных типов: волнообразной, неправильно интермиттирующей, ремитирующей, субфебрильной. Лихорадочные волны сопровождаются обильной потливостью. Длительность лихорадки чаще составляет от 3 недель до 2 месяцев.

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 у заболевших в начале заболевания, они 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 сильные боли, если локализуются вблизи нерва или сустава. Когда фиброзиты образуются в подкожной клетчатке их можно легко найти и 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. Боли при миозитах тупые, продолжительные, интенсивность их нередко связана с изменениями погоды.

*Лимфатическая система.* В остром и подостром периоде бруцеллеза можно обнаружить лимфадениты отдельных групп лимфатических узлов шеи. Находят так же при этом увеличение миндалин, покраснение зева. Иногда пальпируются подмышечные, паховые, бедренные лимфатические узлы. Лимфоузлы при этом плотно-эластической 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 отмечаются арталгии, реже – артриты (рис. 15). Боли могут быть преходящими, «летучими», упорными, длительными и мучительными. Усиление болей отмечается при переохлаждении, смене погоды, переутомлении и других неблагоприятных факторах. Арталгии возникают у больных периодически и не всегда зависят 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 так же поражаться и мелкие суставы. Артриты, как правило, реактивные, ассиметричные, вовлекаются при этом так же крупные суставы. Возможен и гнойный моноартрит. У большинства больных артриты проходят через 7-12 и более дней. Редко они заканчиваются развитием контрактур и деформаций. При бруцеллезе могут встречаться так же бурситы (чаще локтевых, реже – коленных, голеностопных суставов), поражения сухожилий, сухожильных влагалищ. По-

ражения 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 вышеназванных 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 лимфоузлов, одиночные или множественные очаговые тени на рентгенограмме легких, пневмония, эмпиема плевры.

Со стороны *желудочно-кишечного тракта* при бруцеллезе редко находят изменения и они не являются характерными. Бывают потеря аппетита, обложенный язык, тошнота, рвота, запор, диарея, острые боли в животе. Встречаются так же гепато- (чаще), спленомегалия, абсцессы печени и селезенки, возможна так же небольшая желтуха с повышением содержания в крови билирубина, активности печеночных ферментов.

Поражения *нервной системы* встречаются не часто, 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 проходящи и имеют место лишь при остром периоде и при обострениях бруцеллеза, т.е. в периоды выраженной интоксикации. Возможно развитие пиелонефрита. У мужчин отмечаются орхиты, эпидидимиты, простатиты; у женщин – сальпингиты, оофориты, метриты, эндометриты, цервициты, нарушения менструального цикла, аборты бруцеллезной этиологии.

Кроме того, при бруцеллезе возможны так же поражения глаз (кератит, увеит, эндофтальмит, отслойка сетчатки, язва роговицы), эндокринной системы (тиреоидит, надпочечниковая недостаточность, синдром гиперсекреции АДГ).

В ОАК: легкая гипохромная анемия, лейкопения, относительный лимфоцитоз, нейтропения, редко – лейкоцитоз.

### **Диагностика**

Особенности клиники бруцеллеза приводят к значительным затруднениям в раннем распознавании заболевания. Диагностика бруцеллеза ба-

зируется 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 так же 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, надо поставить 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 Альбины, триптозный бульон, среду Первушина, МПБ с 1% глюкозы и 2-3% глицерина. Культуры следует инкубировать до 6 недель с пересевом на кровяной агар, при этом одну из чашек Петри помещают в атмосферу с 10% CO<sub>2</sub>. Для выделения культуры бруцелл можно использовать СМЖ, костный мозг, мочу, пораженные ткани. Мочу (около 100 мл) перед посевом на питательные среды центрифугируют при 3000 об/мин 10 минут и осадок высевают на селективные питательные среды. Однако для выполнения бактериологического метода диагностики необходимо наличие специальной лаборатории, оборудованной в соответствии с требованиями профилактики, так как бруцеллы относятся к опасным возбудителям.

Широко используются серологические методы диагностики, среди которых реакции агглютинации (реакции Райта, Хеддельсона-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 эндемических 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 Хеддельсона-Кайтмазовой является более чувствительной, чем реакция Райта. Она заключается в следующем. На тщательно вымытом стекле сыворотку крови больного смешивают со специально приготовленным антигеном Хеддельсона, состоящим из прокипяченной микробной взвеси в 12% растворе поваренной соли с добавлением красок (обычно генцианвиолета или метиленовой синьки). Предметное стекло при этом расчерчивают на несколько квадратов величиной 4x4 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° (около 2 минут). 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 Хеддельсона может давать ложноположительные результаты, перекрестные реакции с рядом антигенов (иерсинии, возбудитель туляремии, противохолерная вакцинация и др.).

Методом ИФА обычно определяют содержание IgM, IgG и IgA, что позволяет лучше определить стадию, клиническую форму заболевания.

Высокочувствительным 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 (стрептомицином, гентамицином, нетилмицином) в течение 4 нед., а затем доксициклин с рифампицином в течение еще 4-8 нед;
- доксициклин с рифампицином в течение 6-8 недель;
- тетрациклин в течение 6 недель со стрептомицином либо гентамицином в течение 3 недель.

К альтернативным препаратам относят хлорамфеникол, котримоксазол, имипенем, фторхинолоны.

Доксициклин назначают 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 в/м или в/в в три введения; тетрациклин – по 250 мг внутрь 4 раза в сутки; рифампицин – по 600-900 мг 1 раз в сутки перорально; стрептомицин назначают в/м 1 раз в сутки: лицам младше 45 лет - по 1 г, лицам старше 45 лет – по 0,5-0,75 г.

Беременных и детей младше 7 лет лечат ко-тримоксазолом в сочетании с рифампицином в течение 8-12 нед. Лтям старше 7 лет назначается та же терапия, что и взрослым.

При нейробруцеллезе, бруцеллезном эндокардите, абсцессе корня аорты применяют комбинацию рифампицина с цефалоспорином третьего поколения, либо комбинацию из 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**

1. Оздоровление животноводческих хозяйств, пораженных бруцеллезом. Здоровое поголовье отделяется от больного. Производится очистка скотных дворов и инвентаря и тщательная дезинфекция.
2. Систематическое обследование всех лиц, работающих в хозяйствах, подозрительных по заражению бруцеллезом.
3. Запрещение продажи на рынках животных, не обследованных на бруцеллез и больных животных.
4. Охрана труда персонала, ухаживающего за животными, работников боен и других рабочих, соприкасающихся с животным сырьем.
5. Установление тщательного контроля за изготовлением молочных продуктов, особенно брынзы.
6. Проведение санитарно-просветительной работы среди населения.
7. Осуществление ранней диагностики и госпитализации больных бруцеллезом.
8. Проведение активной иммунизации. Бруцеллезную вакцину вводят 2 раза с интервалом 2 недели, 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 6 групп: сыпного тифа, клещевых пятнистых лихорадок, цуцугамуши, лихорадки Ку, пароксизмальных риккетсиозов и риккетсиозов животных.

В группу сыпного тифа входят: эпидемический, или вшивый, 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 входят: волынская или окопная лихорадка и клещевой пароксизмальный риккетсиоз.

Эпидемический сыпной тиф и окопная лихорадка являются антропонозами, то есть заболеваниями, которые встречаются только у человека. Остальные риккетсиозы - зоонозы; человек заболевает ими, подвергаясь нападению блох или клещей, в свою очередь заразившихся от больных животных.

Риккетсии слабо устойчивы в окружающей среде и быстро погибают под воздействием температуры 50-70°C и различных дезинфицирующих средств, но хорошо переносят высушивание (в высушенных вшах и их испражнениях сохраняются до 2 месяцев 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 (вшами, блохами) 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, хлорам-

феникол и макролиды. В таблице 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 гидро-нафтаценовое 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 66

## Антибактериальная терапия при риккетсиозах

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
<b>Эпидемический сыпной тиф</b> <i>Rickettsia prowazekii</i>	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в день или тетрациклин 0,4 г внутрь 4 раза в сутки в течение 5 дней.	Хлорамфеникол внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 5 дней.
<b>Болезнь Брилла-Цинссера</b> <i>Rickettsia prowazekii</i>	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в день или тетрациклин 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в течение 5 дней.	Хлорамфеникол внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 5 дней.
<b>Эндемический сыпной тиф</b> <i>Rickettsia mooseri</i>	См. схемы применения препаратов при эпидемическом сыпном тифе.	
<b>Лихорадка цуцугамуши</b> <i>Rickettsia tsutsugamushi</i>	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней.	

Продолжение таблицы 66

1	2	3
<b>Пятнистая лихорадка скалистых гор</b> <i>Rickettsia rickettsi</i>	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин 0,3 г внутрь 4 раза в сутки до 5 дня нормальной температуры.	Хлорамфеникол внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 7 дней.
<b>Марсельская лихорадка</b> <i>Rickettsia conori</i>	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин 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 внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки до 5 дня нормальной температуры.
<b>Австралийский кле-</b>	См. схемы применения препаратов при	

<p><b>Щековой риккетсиоз</b> <i>Rickettsia australis</i></p> <p><b>Клещевой сыпной тиф Северной Азии</b> <i>Rickettsia sibirica</i></p> <p><b>Везикулезный риккетсиоз</b> <i>Rickettsia akari</i></p> <p><b>Лихорадка Ку</b> <i>Rickettsia burnetii</i></p>	<p>эпидемическом сыпном тифе.</p> <p>См. схемы применения препаратов при эпидемическом сыпном тифе.</p> <p>См. схемы применения препаратов при эпидемическом сыпном тифе.</p> <p><u>Острая форма</u> Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней.</p> <p><u>Хроническая форма</u> 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 суток.</p> <p>Кроме того, возможно лечение с использованием доксициклина по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки в сочетании с рифампицином по 0,25 г внутримышечно 2 раза в сутки в течение 30 дней.</p>	<p>Хлорамфеникол внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 5 дней.</p> <p>Эритромицин 0,25 г внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней.</p> <p>Тетрациклин 0,25 г внутрь 4 раза в день в сочетании с тримтоприм/сульфаметок-сазолом по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 50 - 60 дней.</p>
<p><b>Вольнская лихорадка</b> <i>Rochalimaea quintana</i></p> <p><b>Клещевой пароксизмальный риккетсиоз</b> <i>Rickettsia rutchkovskyi</i></p> <p><b>Риккетсиозный ангиоматоз</b> <i>Rochalimaea henselae</i></p> <p><b>Эрлихиоз</b> <i>Ehrlichia canis</i> <i>Ehrlichia sennetsu</i></p>	<p>См. схемы применения препаратов при эпидемическом сыпном тифе.</p> <p>См. схемы применения препаратов при эпидемическом сыпном тифе.</p> <p>Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин 0,4 г внутрь 4 раза в сутки в течение 2 - 3 недель.</p> <p>См. схемы применения препаратов при эпидемическом сыпном тифе.</p>	<p>Хлорамфеникол внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 2 - 3 недель.</p>

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. 67). Эти антибиотики распределяются по всем тканям организма, но плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. В желчи концентрация тетрациклинов, как правило, в 5-10 раз больше, чем в плазме. Концентрация в грудном молоке и плазме примерно одинаковая. Анти-

биотики хорошо проникают через плаценту. Тетрациклины практически в неизменном виде выводятся с мочой, их период полувыведения обычно составляет 6-12 часов, но при выраженном нарушении функции почек он может превышать 100 часов. 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 67

## Классификация тетрациклинов

№	Группы	Представители
1	Природные	Тетрациклин. Окситетрациклин.
2	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: дефицитом витаминов группы В и грибками, 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 желудочно-кишечного тракта.

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 месяца 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, могут возникать и другие нарушения. Тетрациклины способны

вызывать фотосенсибилизацию, сыпи, поражать печень и поджелудочную железу. Миноциклин может вызывать нарушения функции вестибулярного аппарата, выражающиеся в головокружении и нарушении чувства равновесия, особенно у женщин (Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н., 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 Гр "+" кокки (стрептококки, причем наиболее чувствителен пневмококк, а большинство штаммов энтерококка устойчивы), Гр "-" кокки (менингококки, гонококки, *M. catarrhalis*), Гр "-" 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 (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1994). Хлорамфеникол практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, причем пища не влияет на его биодоступность. Он хорошо распределяется в организме: проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), создаются высокие концентрации в ткани мозга, бронхиальном секрете, желчи, меньше в простате. 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 (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 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 недель после отмены хлорамфеникола может развиваться необратимая апластическая анемия с почти

100% 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 развитию коллапса, сердечной недостаточности. При приеме хлорамфеникола у некоторых пациентов возможно поражение зрительного нерва, развитие диспептических и диспепсических 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 являются *Rickettsia prowazekii*, da Rocha-Lima (1916). По своим размерам (от 0,2 до 4,0 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

Заболееваемость эпидемическим сыпным тифом может принимать эпидемический, групповой и спорадический характер, а болезнью Брилла - только спорадический.

Единственным источником инфекции при сыпном тифе является больной человек. Кровь его заразна в течение 20-21 дня, то есть в последние 1-2 дня инкубационного периода, весь лихорадочный период (16-17 дней) и два дня после него. Степень инфекциозности крови больного зависит от сроков и тяжести болезни. Она более выражена на первой неделе болезни при тяжелых формах.

Ввиду того, что у зараженных вшей отсутствует трансовариальная 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 желудочно-кишечного тракта.

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 попадаемые 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 инкубационном периоде 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 прикосновения к клетке фагоцитируют внутрь ее цитоплазмы, где и размножаются с последующим образованием музеровских 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 многократно, пока количество возбудителя не достигает определенной пороговой величины, обуславливающей массивную риккетсемию.

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 наибольший 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, "геморрагического" - у лиц с недостаточным питанием.

В течение 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), 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 в течение 2-3 дней достигает высоких цифр (39-40°), редко в течение одних суток, еще реже постепенно (4-5 дней). С повышением температуры появляются 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 инъекцированы, 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 розеолы диаметром 0,1-1,5 мм, которые просвечивают через слизистую оболочку. Кожа больного сухая, отмечается мраморность. За сутки до появления кожных высыпаний на мягком небе, у осно-

вания 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 первой или второй 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 этом периоде больной возбужден, часто эйфоричен. Реже - настроение подавлено. 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 со стороны нервной, сердечно-сосудистой системы и других. 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 ремитирующая 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 менее поражая кожу живота и ног. В случаях обильнейшего высыпания сыпь бывает на лице, на волосистой части головы, на внутренней поверхности ушных раковин, на тыльной и ладонной поверхности кистей рук и подошв. Обычно процесс высыпания заканчивается в течение двух, реже трех суток.

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 сгибаемых 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 первой или начала второй 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 апиреksии.

Выраженность сердечно-сосудистых нарушений при сыпном тифе зависит как от тяжести болезни, так и от возраста больных, преморбидного состояния сердца.

### **Диагностика**

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. Со-

держание 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 увеличенная 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, развиваются эозинопения, лимфопения. В период выздоровления при эпидемическом сыпном тифе обнаруживаются 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 0X19 на протяжении многих лет являлась единственным лабораторным методом диагностики эпидемического сыпного тифа. Она основана на подобии (но не идентичности) антигена протей 0X19 термостабильному антигену риккетсий Провачека и поэтому является чувствительной, хотя и не строго специфичной, пробой. Положительной считается реакция в титре 1:200 и выше. 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. Реакция связывания комплемента (РСК) - это основная реакция для распознавания сыпного тифа, отличающаяся четкостью и объективностью результатов. Она высоко специфична. 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.

Реакция непрямой гемагглютинации (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 второй недели болезни. Минимальный диагностический

титр ее 1:1000. РНГА может быть резко выраженной (до 1:12800) 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 проводится 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 лихорадочном периоде должна быть преимущественно жидкой (молоко, молочнокислые продукты, фруктовые и овощные соки, кисели, компоты, жидкие каши, бульоны, яйца в смятку). Кормить больных следует небольшими порциями 4-5 раз в сутки. С нормализацией температуры и постепенным восстановлением аппетита их переводят на общий стол.

Этиотропная терапия больных сыпным тифом проводится антибиотиками тетрациклинового ряда (эффективнее), макролидами и левомецетином (табл 44).

Патогенетическая терапия является обязательной в комплексе лечения больных сыпным тифом. Она заключается в применении дезинтоксикационных средств, коррекции сердечнососудистых нарушений и функциональных изменений центральной нервной системы.

### **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 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. Так как 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 локализуются непосредственно в цитоплазме, а не в фагоцитарных вакуолях, и поэтому не происходит контакта их 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 является 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° 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 двух суток 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 начальном периоде у 1/5 части больных выявляется симптом Киари-Авцына, чаще энантема на мягком небе, 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 в большинстве случаев розеолоподобных элементов, а у части - 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 пигментироваться 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, 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 наблюдаются кашель, насморк, бронхит или трахеобронхит. Пневмония развивается только в 8% случаев.

Со стороны органов пищеварения кроме отсутствия аппетита, сухого и обложенного языка, запоров, изменений не наблюдается.

Печень увеличивается у большинства пациентов. Нижний ее край определяется на 1,5-2 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, так как симптомокомплекс поражения нервной системы является ведущим. Изменения касаются общемозговых, психических, двигательных и вегетативно-сосудистых функций. Нарушения функций центральной нервной системы 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 и 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. Это - амимия или гипомимия и одутловатость лица, односторонняя сглаженность носогуб-

ной складки, дизартрия, положительный симптом Говорова - Годелье, дрожание и отклонение языка при высывании, 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 отмечаются 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 77-76,5%, средней тяжести - от 22 до 86%, тяжелые - от 8 до 19,4% и очень тяжелые - в 0,5% случаев.

Осложнения при болезни Брилла наблюдаются в 5,0-14% случаев. Чаще всего это пневмония, реже - тромбозы, редко - тромбозы легочной артерии, инфаркт миокарда, парезы мочевого пузыря, кишечника. Тромбозы 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 люди 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 эндемических очагах, клинически - доброкачественным течением, острой лихорадкой, розеолезно-папулезной сыпью.

#### **Этиология**

Возбудителем крысиного сыпного тифа являются *Rickettsia mooser* (Monteiro, 1931), относящиеся к отряду *Rickettsiales*, семейству *Rickettsiaceae*, трибу *Rickettsieae*, роду *Rickettsia*.

Риккетсии Музера по своим морфологическим, антигенным, культуральным, генетическим и иммунологическим 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 поясов. Но не всегда зараженность риккетсиями Музера в той или иной местности среди крыс сопровождается заболеванием людей. Эндемическими 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 горызунами.

Заражение грызунов риккетсиями Музера происходит при контакте друг с другом, алиментарным путем при поедании ими пищи, загрязненной мочой животных, через испражнения (в том числе 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 или 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 тромбоскулита 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 с 1-2-го дня болезни достигает 39-40 градусов и выше, 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 чаще кризлитически, реже - критически.

Заболевание начинается обычно остро, с появления головной боли, болей в мышцах, суставах рук и ног, в течение первых 4-6 дней больные остаются на ногах.

В разгар болезни все симптомы становятся более выраженными и болезнь протекает наподобие спорадического сыпного тифа (Лобан К. М., 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 превращаются в папулы и она становится розеолезно-папулезной. В тяжелых случаях возможны петехии.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы выражены умеренно. Пульс вначале урежен, в разгар болезни соответствует температуре тела, у части больных наблюдается склонность к гипотензии. Тоны сердца чаще приглушены, у некоторых больных 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, запорами, умеренным метеоризмом, иногда болями в животе. Язык в тяжелых случаях суховат, обложен серогрязным налетом.

Скороприходящие поражения почек проявляются иногда незначительной лихорадочной альбуминурией. Симптомы поражения центральной нервной системы 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. Только в единичных случаях у больных наблюдаются бессоница и возбуждение. В тяжелых случаях могут быть кратковременный бред и помрачение сознания, менингеальный синдром, поражения слухового нерва.

Эндемический блошиный 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 высоко специфичной и чувствительной является РСК, проводимая как с гомологичными, так и гетерологичными антигенами. При крысином с боими 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 (табл. 44).

#### **Профилактика**

В период второй мировой войны с целью предупреждения эпидемии эпидемического и крысиного сыпного тифа в англо-американских войсках, находящихся с 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 болями в пояснице и большеберцовых костях. Заболевание распространяется вшами и при скученности людей во время войн (в окопах, траншеях) может принять эпидемический характер.

#### **Этиология**

Риккетсии волынской лихорадки (*R. quintana*) морфологически сходны с риккетсиями Провачека, однако они отличаются от последних большими размерами (0,3-0,8 мкм), лучшим восприятием окраски и внеклеточной локализацией их при выращивании в желудочно-кишечном тракте вшей.

#### **Эпидемиология**

Источником инфекции при волынской лихорадке являются больные или переболевшие этим риккетсиозом люди. Кровь их заразительна в пе-

риоды риккетсиемии. Интенсивность последней зависит от длительности и выраженности болезни. Механизм заражения при волынской 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. Так как 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. Так как возбудитель волынской 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 инфузироваанные аэрозоли в воздухе помещений).

Восприимчивость к волынской лихорадке всеобщая, заболевают все, у кого нет иммунитета к данной инфекции. Эпидемии волынской лихорадки наблюдаются во время войн, когда имеются 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 волынской 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 двух недель. Заболевание начинается остро, с общего недомогания, познабливания, головной боли, резкой слабости, повышения температуры. Лихорадка, являясь наиболее характерным признаком болезни, отличается большим разнообразием. Чаще наблюдается ее пароксизмальный тип, характеризующийся кратковременными лихорадочными приступами и периодами нормальной температуры (3-8 дней). По мере развития заболевания сила и продолжительность приступов уменьшаются, а периоды апиреksии 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 наблюдаются озноб с быстрым подъемом температуры, которая в первые же сутки достигает 38 - 39 градусов С и выше. При повторных измерениях температуры наблюдаются суточные колебания до 1 градуса и более, что сопровождается познабливанием. Лихорадка длится 2-6 нед.

Абортивная форма лихорадки очень часто начинается с кратковременного повышения температуры и при последующем ее многократном измерении обнаруживаются редкие и незначительные повышения ее. 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 вышеописанных типов температурной кривой. При бессимптомных формах болезни температура 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, гипертензией, суставными и мышечными болями различной локализации, повышенной чувствительностью и болезненностью надкостницы ребер, большеберцовой кости, при надавливании и движении глазных яблок. Боли особенно беспокоят больных по ночам. В крови на высоте приступа лейкоцитоз до 20000 - 30000 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 апиреksии ослабевает или совсем исчезает. Прогноз благоприятный, выздоровление наступает медленно и нередко сопровождается неврастенией. 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 пятидневная 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 (табл. 44). Из антибиотиков 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. rutchkovskiy* nov. sp. У экспериментальных животных (белые и серые мыши, белые крысы, летучие мыши, ежи) при внутриносовом или интритрахеальном 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 трансвариальной передачей их потомству.

Человек заражается при посещении и 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 происходит дисфункция и деструкция с последующей компенсаторной пролиферацией, что клинически будет проявляться интоксикационным синдромом.

#### Клиника

Инкубационный период примерно равен 7-10 дням. Заболевание развивается остро. Температура в первый же день достигает 39-40 градусов С, продержавшись на этом уровне несколько дней, снижается кризolitически. Через 2-3 дня апирексии могут быть одно-, трехдневные рецидивы. Средняя продолжительность лихорадки - 5-6 дней с колебаниями от 3-4 до 9 дней. Первичный аффект, регионарный лимфаденит не наблюдаются. Изредка может быть эфемерная розеолоподобная сыпь. Наиболее выражена

симптоматика поражения нервной системы: резкая головная боль, боли 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, реакция агглютинации со специфическим антигеном иногда положительная в разведениях 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 (табл. 44).

#### **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 аффекта и своеобразной макуло-папулезной 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 для него 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, то есть они не ведут к образованию музеровских клеток, как это присуще первым.

#### **Эпидемиология**

Эндемические 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 - в Кении, 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 трансовариальной 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 сохрняются длительное время - более 18 мес., после перезимовки их.

Заражение человека клещем осуществляется при его нападении и кровососании или попадании заразного материала от раздавленных клещей на конъюнктиву глаз.

К марсельской лихорадке восприимчивы люди всех возрастов. Но, не смотря на это, болезнь встречается в виде спорадических случаев, не имея склонность к широкому распространению среди населения в пределах эндемических 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 развитию регионарного лимфаденита.

### **Клиника**

Течение болезни подразделяется на три периода: начальный (первые 2-4 дня), разгар болезни (от момента появления сыпи на коже до нормали-

зации температуры, длится приблизительно 3-7 дней), выздоровление - со времени снижения температуры 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 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 повышается до 38-40 градусов и держится на этом уровне постоянно, реже с самого начала наблюдается ремиттирующая лихорадка. Больные жалуются на слабость, упорную головную боль в сочетании с бессонницей, умеренные боли 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 аффект проявляется в виде конъюнктивита с хемозом. Первичный аффект 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 представляются в виде мелких красных прыщевидных ("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, отмечаются 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 запорам, возможны поносы, рвота.

Довольно часто увеличивается селезенка и реже печень. Больные отмечают упорную головную боль в сочетании с бессонницей на протяже-

нии всей болезни, иногда бывают явления менингизма, редко - бред (у пожилых лиц и алкоголиков).

В период лихорадки уменьшается суточный диурез. Со стороны мочи - альбуминурия, лейкоциты, эритроциты, единичные цилиндры. В периферической крови чаще регистрируются нормоцитоз, реже - небольшой нейтрофильный лейкоцитоз.

С нормализацией температуры наступает период реконвалесценции. Самочувствие больных быстро улучшается, они становятся активными, исчезают все болезненные симптомы. К 4-5-му дню реконвалесценции в первичном аффикте 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-ый день нормальной температуры начинают ходить и вскоре после выписки из стационара могут выполнять привычную работу.

Осложнения при марсельской лихорадке наблюдаются редко, в виде ларинготрахеита (у стариков), пневмонии, тромбоза, 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 блот-тест, ПЦР.

### **Лечение**

Принцип лечения такой же, как и при сыпном тифе (табл. 44). Применяют антибиотики тетрациклинового ряда или левомицетин в обычных дозах в течение 3-4 дней (до 2-3-го дня нормальной температуры). При необходимости проводят симптоматическую и патогенетическую терапию.

### **Профилактика**

Важное значение в профилактике отводится:

- обязательной ежегодной регистрации всех собак в январе и уничтожение бродячих собак;
- выявление заклещевленных собак и их обработка дезинсектантами;
- обработка инсектицидами мест обитания клещей во дворах (собачьи будки, стены сараев и заборов и др.);
- проведение обработки собак и мест обитания клещей 2 раза в месяц в течение мая-сентября.

При укусе собачьим клещем в эндемичном регионе по заболеванию возможна экстренная химиопрофилактика однократным приемом антибиотика (доксциклина, юнидокс-солютаба, азитромицина или спарфлоксацина) 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, характеризующееся общей интоксикацией и поражением органов дыхания.

#### Этиология

Возбудителем заболевания является *Coxiella burnetii*. До 90-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  $\gamma$ -протеобактерий, в которую входят и легионеллы. По своим биологическим свойствам представляет собой уникальную бактерию, так как 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 устойчив 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 минуту, а под действием 3% раствора хлорамина только через 5 минут. 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 (антропургические). 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 антропургических 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 инфи-

цирование происходит при вдыхании воздуха, загрязненного высохшими выделениями инфицированных животных и клещей. Передачи инфекции от больного человека здоровому не наблюдается.

### **Патогенез**

Воротами инфекции чаще являются слизистые оболочки органов дыхания и пищеварения, а 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 увеличением 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 потрясающего озноба (температура тела достигает 39—40° С). Появляются сильная диффузная головная боль, гиперемия лица и инъекция сосудов склер, нарушение сна, общая слабость, разбитость, бессонница, кашель, миалгии, артралгии, иногда профузные поты. Довольно характерным является резко выраженная боль в глазных яблоках, глазницах, ретро-бульбарные боли.

В период разгара болезни почти у всех больных наблюдается высокая лихорадка (39-40° С), которая может быть постоянного типа, ремиттирующей или неправильной. 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 неправильном лечении). Данные формы характеризуются длительным субфебрилитетом, вялотекущими поражениями дыхательных путей, развитием миокардитов, вегето-сосудистыми 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 левомецетин. Тетрациклин назначают перорально в дозе 0,4—0,6 г 4 раза в день в течение трех суток (как правило за этот промежуток времени температура нормализуется), затем дозу уменьшают до 0,3—0,4 г 4 раза в сутки и продолжают лечение еще в течение 5—7 дней. Про-

должительность курса антибиотикотерапии составляет 8—10 суток. 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 левомецетином (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 назначают глюкокортикостероиды: преднизолон (по 30—60 мг в сутки), дексаметазон (по 3—4 мг в сутки). При хронических формах лихорадки Ку с развитием эндокардита проводят длительный курс терапии (не менее 2 месяцев) тетрациклином (по 0,25 мг 4 раза в день) в сочетании с ко-тримоксазолом (2 таблетки 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*), характеризующееся наличием первичного аффекта, макуло-папулезной сыпью, лимфоаденопатией.

### **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 Романовскоу-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<sup>0</sup>С инактивируется в течение 10 минут, 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 ли-

чинок клещей (сумчатые, насекооядные, 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 самой 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 (нимфам, взрослым клещам). Взрослые клещи передают их новому поколению трансвариально, 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 диссеминацией возбудителя в паренхиматозные органы. В этих органах развивается деструктивно-пролиферативный процесс с диссеминированным очаговым васкулитом и периваскулитом мелких сосудов с образованием риккетсиозных гранулем. Очаговые васкулиты и периваскулиты могут локализоваться в различных органах - головном и спинном мозге, сердце, легких, почках. Немаловажен и аллергический фактор в патогенезе развития гранулем. После заболевания развивается строго специфический иммунитет, однако возможны повторные случаи заболевания.

### **Клиника**

Инкубационный период составляет от 5 до 21 суток (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, головных болей, болей в суставах, мышцах, пояснице. В последующие 2-3 дня состояние таких пациентов значительно ухудшается. Усиливается головная боль, признаки интоксикации нарастают, причем температура тела достигает 40-41°C 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. За-

тем на его вершине 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 длительно (около 3 недель), 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 отдельных больных появляется конъюнктивальная сыпь в виде геморрагий. В эти же сроки заболевания наблюдается гепатоспленомегалия. Характерным для данной инфекции является наличие генерализованной лимфаденопатии, причем лимфатические узлы увеличиваются до 1,5-2 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 ударов в минуту) в разгар болезни. Иногда могут развиваться миокардиты. Со стороны органов дыхания у многих больных наблюдается изнурительный кашель, который является проявлением 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 непрямой метод иммунофлуоресценции. В трудных клинических ситуациях рекомендуется проведение исследований по выделению риккетсий из крови больных в опытах на лабораторных мышках с введением им внутривенно крови.

### **Лечение**

Из этиотропных препаратов используют антибиотики тетрациклиновой группы и левомецетин. Тетрациклин используется перорально по 0,3-0,4 г 4 раза в сутки в течение 7 дней. Левомецетин назначается по 0,5-0,75 г 4 раза в сутки в течение 7 суток. Из-за возможности возникновения тромбоэмболических осложнений возможно назначение гепарина.

### **Профилактика**

Основное значение в профилактике отводится борьбе с клещами, индивидуальному применению акарицидов и ношению защитной одежды. Прием доксициклина один 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 три дня и в последующем ежедневно в течение 6 недель 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, характеризующееся 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 окрашке по Романовскому-Гимзе возбудитель имеет пурпурный цвет, а по методу Здродовского – красный. Быстро инактивируется под действием дезинфицирующих средств и при действии высоких температур (при температуре +50<sup>0</sup>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 играют домашние собаки. Пик заболеваемости приходится на май месяц, что полностью совпадает с активацией клещей и длительностью инкубационного периода. Ареал распространения риккетсиоза охватывает практически всю Северную Америку. С 1968 г. пятнистая лихорадка Ска-

листных гор в США является самым распространенным риккетсиозом (около 90% от 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 суток. Заболевание начинается остро с озноба (температура тела достигает 39-41<sup>0</sup>С), сильной головной боли, болей в мышцах, суставах. Первичного аффекта, в отличие от других риккетсиозов, практически никогда не бывает. При тяжелом течении развивается тромбогеморрагический синдром, характеризующийся геморрагической сыпью, кровотечениями, кровоподтеками. На 2-4 сутки заболевания (иногда на 5-6-е) появляется обильная пятнисто-папулезная экзантема. Вначале сыпь локализуется на конечностях, а затем распространяется на все участки тела. В связи с развитием тромбогеморрагического 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 суток от 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 сыпи с субфебрилитетом до 2-х недель; abortивная форма имеет внезапный подъем температуры тела до высоких цифр, быстро проходящую экзантему и лихорадку длительностью 7 суток; типичная форма характеризуется классической клинической картиной и длительностью повышения температуры тела сроком до 3 недель; а также молниеносную форму, характеризующуюся тяжелым токсикозом, длительностью болезни 3-4 суток и летальным исходом.

### **Диагностика**

Для подтверждения заболевания используются серологические реакции. Широкое распространение получила РСК со специфическим антигеном из риккетсий Риккетса. 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 часов в течение 7 суток. При тяжелых формах с выраженным тромбогеморрагическим синдромом предпочтительно парентеральное назначение антибактериальных препаратов и необходимо введение гепарина (по 40-60 000 ЕД в сутки) под контролем времени свертываемости крови.

#### **Профилактика**

Основное значение в профилактике отводится борьбе с клещами, индивидуальному применению акарицидов, а также ранним назначением тетрациклиновых антибиотиков при появлении лихорадки или ухудшения состояния пациентов, подвергшихся нападению клещей. Специфическая профилактика не проводится.

### **1.5.3. Листерия**

#### **Определение**

Листерия - 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 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 бета-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, размерами 0,4–0,5 x 0,5–2 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, не кислотоустойчивые. Клетки, выращенные при 20–25°C, но не при 35–37°C, подвижны за счет перитрихальных жгутиков. Факультативные анаэробы. Хемоорганотрофы, имеют метаболизм бродильного

типа: сбраживают глюкозу с образованием в основном L(+)-лактата. Каталазоположительные, оксидазоотрицательные. Образуют цитохромы. Могут превращаться в L-формы и паразитировать внутриклеточно, что в ряде случаев обуславливает недостаточную 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 минут, при 100°С - через 3-5 минут; 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), металлопротеазу (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 том числе 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 том числе 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.

Известны 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 родах.

В человеческой популяции частота носительства листерий составляет 2 - 20%, из кала здоровых людей 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 глазо-железистом. 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 сочетаются тонзиллит, гепатоспленомегалия, длительная гектическая лихорадка, выраженная интоксикация, генерализованная лимфаденопатия, сыпь на коже.

Для глазо-железистого варианта типичен односторонний гнойный конъюнктивит, возникает выраженный отек век, сужение глазной щели. На переходной складке конъюнктивы выявляются узелковые высыпания. Снижается острота зрения, увеличиваются и становятся болезненными 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 выявляются 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 трех лет и у взрослых старше 45–50 лет, проявляется обычно в виде менингита или менингоэнцефалита. Частота листериозного менингита около 1% всех бактериальных менингитов, но среди некоторых категорий пациентов, в частности, больных с онкологическими заболеваниями, это - наиболее частая форма менингита.

### **Диагностика**

Листерии могут быть выделены из различных биологических субстратов: крови больных, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), мазков с поверхности миндалин, пунктатов лимфатических узлов, мазков из влагалища и цервикального канала, фекалий, гнойного отделяемого из глаз и т.д.

При подозрении на листериозный сепсис производят посев крови, при менингите и менингоэнцефалите - ЦСЖ, 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 (ЦСЖ, кровь, амниотическая жидкость) и биоптатов тканей не требуется специальных сред или условий культивирования. При первичном посеве *Listeria* spp. хорошо растут на кровяном агаре (вне зависимости от основы кровяного агара и используемой крови), шоколадном агаре, рекомендованном для бактериологического анализа ЦСЖ, в бульоне на основе сердечно-мозгового настоя, тиогликолевом бульоне, в коммерческих флаконах для гемокультур, триптозном бульоне с глюкозой. Засеянные жидкие питательные среды инкубируют при 35° С в течение 5-7 дней; высевы на кровяной агар проводят в случае видимого роста. При бактериологическом анализе крови проводят слепые высевы на кровяной агар. На кровяном агаре колонии клинически значимых видов *Listeria* spp. вырастают в течение 1-2 дней инкубации при 35° С.

Может быть проведено холодное обогащение при 4°С в триптозном бульоне с глюкозой или таком же бульоне с тиоцианатом калия (конечная концентрация 3,75%), но, так как холодное обогащение продолжается от 2

до 6 месяцев, то 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 (амоксициллин), ко-тримоксазол, эритромицин, тетрациклин (доксциклин), левомицетин в среднетерапевтических дозировках. При генерализованных формах (нервная, септическая), листериозе новорожденных рекомендуется сочетание ампициллина (взрослым 8-12 г/сут, детям 200 мг/кг/сут) или амоксициллина с гентамицином (5 мг/кг/сут) в течение всего лихорадочного периода плюс 3-5 дней сверх того, а в тяжелых случаях - до 2–3 недель с момента нормализации температуры.

В случае неэффективности антибиотикотерапии необходимо произвести смену антибиотика с учетом чувствительности штамма листерий, выделенного от больного.

При необходимости проводятся 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 в 1,5 месяца.

5. При остром и хроническом листериозе, диагностированном в 1-ом и 2-ом 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 периоде реконвалесценции инфекции.

7. Роды в остром периоде листериоза в любом сроке должны проводиться как преждевременные, риск родовой травмы должен быть сведен до минимума.

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 ОПН, желтухи, менингита. Нередко развивается геморрагический синдром.

### **Этиология**

Возбудитель лептоспироза относится к семейству Spirochaetaceae, роду *Leptospira*, который включает в себя два вида лептоспир: сапрофитов *L.bifexa* 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*, *icterohaemor-*

rhagiae. 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 являются 28-30<sup>0</sup>С, рН 7,2-7,6. Лептоспиры хорошо растут при пониженном содержании кислорода (микроаэрофилы).

Устойчивость лептоспиры во внешней среде достаточно высока. 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 часов. Прямые солнечные лучи убивают микроб за 2 часа. Длительно сохраняется в пищевых продуктах – несколько дней, например, в соленом мясе около 10 дней. При 56<sup>0</sup>С лептоспиры быстро погибают, но могут длительно сохранять жизнеспособность при замораживании при –70<sup>0</sup>С. Обычные дезинфектанты разрушают лептоспир в течение нескольких минут.

Выделяют 2 антигена лептоспир: вариантоспецифичный агглютиноген и общеродовой для всех лептоспир гемолитический антиген. Гемолитический антиген состоит из 3 фракций: белковой (обеспечивает специфичность), полисахаридной, липидной. Вариантоспецифический 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 том числе и сельскохозяйственные, и даже некоторые пресмыкающиеся. С эпидемиологической точки зрения животные, которые могут заражаться лептоспирозом, делятся на 3 группы: дикие, синантропные, домашние. Человек источником инфекции не является. Среди диких животных основным резервуаром лептоспироза являются грызуны. Лептоспиры различных серогрупп могут поражать различные виды грызунов, но существуют наиболее частые носители той или иной серогруппы лептоспир. Например, лептоспира *romona* наиболее часто обнаруживается у полевых мышей, а *grippotyphosa* – у серых полевых. Значительную роль в носительстве лептоспир играют сумчатые животные. Животные выделяют лептоспиру 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 лептоспиру 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 инфицируются 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 (желудочно-кишечного тракта, конъюнктивы), причем для проникновения лептоспиры достаточно микротравм кожи. В месте внедрения возбудителя первичного аффекта не возникает. Далее лептоспиры по лимфатическим сосудам достигают лимфатических узлов, не вызывая на своем пути воспалительных изменений. Прорывая защитный барьер лимфоузлов, лептоспиры попадают 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 5 фаз.

На первой фазе происходит внедрение возбудителя в организм и гематогенная его диссеминация. Продолжительность этой фазы от 1 до 3 недель. 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 лептоспиры заносятся в различные органы и ткани. В крови появ-

ляются антитела. Эта фаза соответствует первой 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 ОПН. Некротические процессы и кровоизлияния в надпочечники, нарушения кровотока приводят к недостаточности их функции.

В поперечно-полосатой мускулатуре обнаруживаются участки некроза, воспалительная реакция, что приводит к появлению болей в мышцах. Особенно поражаются икроножные мышцы, обуславливая такой характерный для лептоспироза симптом, как интенсивные боли в икроножных мышцах.

Значительные изменения вызывают лептоспиры в печени. Гистологически выявляются 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 гематоэнцефалитического барьера приводит к развитию специфического менингита. Этому способствует увеличение проницаемости капилляров. В головном мозге появляются отек, кровоизлияния, воспалительные изменения. Могут поражаться различные отделы центральной нервной системы, 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 может развиваться пневмония. Со стороны сердца изменения не характерны, хотя иногда выявляются дистрофические изменения миокарда.

Четвертая фаза заболевания соответствует периоду ранней реконвалесценции на 3-4 неделе заболевания. В крови нарастают титры антител, формируется нестерильный иммунитет.

В 5 фазе организм освобождается от лептоспир, формируется стерильный иммунный ответ. Соответствует 5-6 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.

### **Клиника**

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 отмечается поражение сосудов, почек, печени, скелетных мышц.

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. При отсутствии лечения у половины 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 2 формы заболевания: желтушную и безжелтушную.

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<sup>0</sup>С, которое сопровождается головной болью, артралгиями, бессонницей. Наиболее часто при лептоспирозе бывают миалгии, особенно выражены боли в икроножных мышцах, пальпация мышц болезненная, интенсивность болей может быть настолько выраженной, что больной не может передвигаться. В начале заболевания может быть повторная рвота. При осмотре обращает 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 не совпадает с улучшением общего состояния больного. Как раз с 4-5 дня заболевания у

пациента начинает нарастать органная симптоматика, которая характеризуется поражением тех или иных органов в конкретном случае. При рецидивирующем течении заболевания продолжительность нормальной температуры тела продолжается 7-12 дней, длительность лихорадочного периода при рецидивах длительностью 3-7 дней.

Поражение кожи появляется на 4-5 день заболевания. Типичной локализацией высыпаний являются грудь, живот, конечности. На лице высыпаний обычно не бывает. Сыпь носит пятнистый, пятнисто-папулезный, петехиальный характер и появляется одновременно и существует от несколько 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. 16), петехиальная сыпь на коже, обычно в местах приложения внешней силы (симптомы «щипка», «жгута», «манжетки», рис. 17).

Поражение почек выявляется у подавляющего большинства больных. В моче появляются протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия. Определяется положительный симптом Пастернацкого. Отеков при лептоспирозе не бывает. Количество мочи уменьшается до анурии. Развивается ОПН, нарастает азотемия, которая может привести больного к смерти.

Другим из наиболее частых при лептоспирозе является поражение печени. Определяется небольшое увеличение печени с 3 по 10 день заболевания. Край печени острый, умеренно болезненный. При желтушной форме заболевания на 4-6 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 центральной нервной системы чаще всего развивается клиника серозного менингита, реже менигоэнцефалита, которые возникают к концу 1-й, началу 2-й недели заболевания. На фоне повторной волны лихорадки ухудшается общее состояние больного, появляются выраженная головная боль, рвота, боли в глазных яблоках. Определяются менингеальные симптомы: ригидность мышц затылка, Кернига, Брудзинского. В спинномозговой жидкости 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, может быть коллапс. Появляется глухость сердечных тонов. Сердце пора-

жается редко, в виде инфекционного миокардита. Поражение сосудов может приводить к возникновению кровотечений (носовых, кишечных, почечных и др.).

Желудочно-кишечный тракт поражается с начала заболевания. Появляются рвота, иногда может быть жидкий стул или же наоборот его задержка. Боли в животе локализуются в эпигастрии и правом подреберьи. Аппетит отсутствует. Язык сухой, обложен.

В крови выявляются анемия, тромбоцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, лимфопения, анэозинофилия, увеличение СОЭ, повышение 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 может применяться обнаружение возбудителя или антител. 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 в 10-14 дней.

#### **Лечение**

Госпитализация больных обязательна.

Антибактериальные препараты (табл. 68) должны назначаться как можно раньше. Прогностически благоприятно назначение антибиотиков в первые 4 дня заболевания.

Длительность терапии 7 дней. При тяжелом течении заболевания внутримышечно вводится специфический противолептоспирозный  $\gamma$ -глобулин по 5-15 мл в течение 3 суток. Назначается преднизолон в дозе 40-60 мг в сутки.

Таблица 68

Применение антибактериальной терапии при лептоспирозе

Антибактериальное средство	Суточная доза		Способ и кратность введения
	взрослые	дети	
<b>Препараты выбора при безжелтушной форме</b>			
Амоксициллин	1,5 г/сут	50 мг/кг/сут	внутри в 3 приема

Доксициклин	0,2 г/сут	5 мг/кг/сут но не > 2,0 г/сут (старше 8 лет)	внутри в 2 приема
<b>Препараты выбора при желтушной форме</b>			
Бензилпенициллин	6-12 млн ЕД/сут При менингите: 20-24 млн ЕД/сут	250 тыс ЕД/кг/сут	в/в, в/м в 4 введения
Амоксициллин	1,5 г/сут	50 мг/кг/сут	внутри в 3 приема
<b>Альтернативные препараты</b>			
Тетрациклин	2 г/сут	-	внутри в 4 приема

### Профилактика

Основными профилактическими мероприятиями являются:

- дератизационные мероприятия;
- недопущение животных к водоисточникам 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 клинических проявлений, протекающее с эритемой, интоксикацией, регионарным лимфаденитом, признаками поражения центральной и периферической нервной системы, сердца, крупных суставов, глаз, мочеполовых и др. 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 и чрезвычайно требовательны к условиям культивирования. Относятся к грамотрицательным бактериям. Оптимальная температура

роста - 33 - 37°C, время генерации - 12 часов 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, а они 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 боррелий 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 часов 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. Иммуни-тет 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 изменений 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 лимфоузлы 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 происходит активизация иммунной системы, что приводит к генерализованному и местному гуморальному и клеточному гипериммунному ответу.

5. Фаза экзоочаговых 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 второй, а чаще - третьей 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 появля-

ется характерная эритема кожи (рис. 18), развивается региональная лимфоаденопатия. Повышается температура до 37,5-38°C, 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. 69).

I стадия - ранняя локализованная инфекция, развивается в сроки от 3 до 35 дней.

II стадия - ранняя диссеминированная инфекция, развивается в сроки от 5 до 21 недели (5 - 6 мес).

III стадия - поздняя диссеминированная инфекция или хроническая инфекция, развивается в сроки от 5 мес до нескольких лет.

В период 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 69

## Проявления болезни Лайма на разных стадиях

Системы, органы	Ранняя инфекция		Поздняя инфекция
	Локализованная (1-я стадия)	Диссеминированная (2-я стадия)	
Кожа	Мигрирующая эритема	Вторичные эритемы, ладонная сыпь (капилляриты), диффузная эритема, уртикарии, лимфоцитоза	Хронический атрофический дерматит, очаговые склеродермоподобные поражения
Опорно-двигательный аппарат	-	Мигрирующие артралгии, тендиниты, бурситы, миалгии, оссалгии. 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 мононевриты, неярко выраженный энцефалит, миелит, хорея, церебральная атаксия, эпилепсия.	Хронический энцефаломиелит, спастический парез, атаксия, стертые расстройства памяти, хроническая аксональная радикулопатия, деменция
Лимфатическая система	Региональная лимфаденопатия	Региональная и генерализованная лимфоаденопатия,	-

	фоаденопатия	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. При отсутствии лечения КМЭ сохраняется на протяжении 4-10 недель. Помимо типичной КМЭ могут быть высыпания в виде гомогенного пятна неправильной формы, но, как правило, они имеют связь с местом присасывания клеща и региональным лимфаденитом. Эритема обычно исчезает бесследно. Иногда отмечаются легкое шелушение и гиперпигментация.

В период 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 проявления этого периода могут характеризоваться появлением ладонной сыпи (капилляриты), диффузной эритемы, узловой эритемы или в виде лимфоцитомы кожи. Доброкачественная лимфоцитомы кожи (ДЛК) характеризуется широким диапазоном кожных изменений - от единичного инфильтрата или узелка до диссеминированных бляшек. Наиболее типичным является поражение мочки уха или соска ареолы молочной железы. Они выглядят отечными, ярко малинового цвета, слегка болезненны при пальпации. Длительность ДЛК при отсутствии лечения - от нескольких недель до нескольких лет.

При переходе болезни в III стадию развивается хронический атрофический акродерматит (ХАД). 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 су-

хожилия. Обычно на участках поражения кожи развивается гиперпигментация.

В период II и III стадии Лайм-боррелиоза могут наблюдаться различные поражения суставов (артралгии, артриты), поражение периартикулярных тканей (энтесопатии, лигаментиты, бурситы, дактилиты, ахилодемии), миозиты, фибромиалгии. Артралгии (в основном, мигрирующие), встречаются у 20-25% пациентов, сопровождаются миалгиями и тендовагинитом. Объективные признаки воспаления при этом не определяются, хотя пациент может быть даже обездвижен в результате болевого синдрома. Боли носят интермиттирующий характер, длятся в течение нескольких дней и сопровождаются слабостью, головной болью, утомляемостью. Далее развивается доброкачественный рецидивирующий артрит, одновременно с ним возобновляется лихорадка, рецидивирует КМЭ, появляются полиадения, абдоминальные боли и др. 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 паннуса и эрозий хряща; развиваются бурситы, лигаментиты. Далее в суставах развивается остеопороз, происходит истончение и утрата хряща, образуются кортикальные и краевые узурсы, наблюдается оссификация периартикулярных тканей. У детей Лайм-артриты развиваются чаще чем у взрослых. Нередко именно они являются первыми признаками болезни и по клинике схожи 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.

*V. burgdorferi* отличаются особым тропизмом к нервной системе, в результате чего развиваются нейропатия (преимущественно аксональная), менингополирадикулоневриты, церебральный васкулит, вызывающий явления дисциркуляторной энцефалопатии. Уже на I стадии заболевания могут наблюдаться признаки поражения нервной системы в виде умеренной энцефалопатии (нарушение сна, головокружения, головные боли, вегетативно-сосудистые нарушения, эмоционально-волевые расстройства, астенизация) и 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 вышеописанных симптомов и поражением черепно-мозговых нервов (преимущественно лицевого нерва) или спинномозговых корешков различной степени выраженности. При этом клинически ради-

кулиты, явления миелорадикулоишемии практически неотличимы от таковых при компрессионных синдромах остеохондроза позвоночника. Довольно часто встречается так называемый синдром Garin-Bujadoux-Bannwarth, или лимфоцитарный менингополирадикулоневрит, характеризующийся сильными болями в пояснице и (или) шее с сенсорными и моторными нарушениями, с парезом (параличом) лицевого нерва, явлениями демиелинизирующей энцефалопатии. Наряду с этим у некоторой части пациентов поражения нервной системы проявляются в виде умеренных явлений менингизма и энцефалопатии и 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 в себя 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 со стороны сердца имеют место только во II стадии болезни (нарушения проводимости сердца, которые приводят к возникновению транзиторных атрио-вентрикулярных блокад 1 и 2 степени; нарушение внутрижелудочковой проводимости; нарушения ритма, миоперикардит с развитием недостаточности кровообращения; в меньшем проценте случаев регистрируются 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 цереброспинальной или синовиальной жидкости проводится на среде Kelly. Высокочувствительными методами являются ИФМ и ПЦР. Ведущим методом лабораторной диагностики боррелиоза, учитывая трудность их выделения от человека, является непрямая реакция иммунофлюоресценции, проведенная методом парных сывороток. Диагностическим титром считается нарастание титров антител в 4 и более раз по сравнению с первой сывороткой (IgM-антитела - не ниже 1:16, IgG-антитела - не ниже 1:64).

### **Лечение**

В настоящее время не существует универсального эффективного антибактериального средства для лечения болезни Лайма (табл. 70). Выбор препарата и дозы у различных пациентов варьируют в зависимости от разных факторов: возраста, массы тела, функционального состояния желу-

дочно-кишечного тракта, концентрации антибиотика в крови и его переносимости, а также стадии и выраженности заболевания.

Таблица 70

## Дозы антибактериальных средств

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 натощак, 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

Используются 4 вида антибактериальных средств: тетрациклины, пенициллины, макролиды, цефалоспорины 3-го поколения.

Тетрациклины не назначаются беременным и детям вследствие высокой токсичности. Пенициллины: наиболее эффективны аминопенициллины, в частности, амоксициллин. Используются макролиды (азитромицин и кларитромицин).

Эффективны цефалоспорины 3-го 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 показано назначение пероральных антибактериальных средств в течение 21 дня. В стадии ранней локализации назначается пероральная терапия в течение 6 недель.

В стадии ранней диссеминации рекомендуется как пероральная, так и парентеральная терапия до исчезновения активных проявлений болезни (общая продолжительность лечения - от 4 недель до 4-6 месяцев).

В стадии поздней диссеминации проводится внутривенная терапия в течение 6-10 и более недель, а затем - пероральная или внутримышечная терапия до явного клинического улучшения.

В процессе лечения антибиотиками в первые дни (обычно через 2 часа после первого введения антибиотиков) возможно развитие реакции Яриша-Герксгеймера, обусловленной, по-видимому, поступлением в кровоток большого количества продуктов распада боррелий. Она проявляется лихорадкой, ознобом, миалгиями, головной болью, тахикардией, учащением дыхания, снижением артериального давления и лейкоцитозом. Герксгеймера-подобные реакции 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 и более антибиотиков.

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 день, 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 веса 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 как для правильной диагностики (требующей в ряде случаев люмбальной пункции и исследования состава спинномозговой жидкости), так и для обеспечения соответствующего режима и лечения.

Применение антибиотикотерапии на ранних стадиях заболевания позволяет предотвратить или значительно ослабить развитие неврологических осложнений.

При изолированном поражении лицевого нерва и нормальной спинномозговой жидкости рекомендуется: тетрациклин, 500 мг внутрь 4 раза в сутки; или доксициклин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки; или миноциклин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки - в течение 21-30 сут. Беременным и кормящим, детям до 8 лет и при аллергии к тетрациклинам - амоксициллин, 500 мг внутрь 3 раза в сутки (детям 20 мг/кг/сут), и пробеницид (ингибирует почечную экскрецию пенициллинов) 500 мг внутрь до 3-х раз в сутки в течение 21-30 сут.

При аллергии к пенициллинам применяют эритромицин, 250 мг внутрь 4 раза в сутки (детям - 30 мг/кг/сут) в течение 21-30 сут.

При изменениях в спинномозговой жидкости, полирадикулопатии, менингитах или паренхиматозном поражении ЦНС вводят большие дозы пенициллинов парентерально. Бензилпенициллин 20-24 млн МЕ/сут внутривенно (дозу разделяют, вводят каждые 4 ч) в течение 2-3 нед; или цефтриаксон 2 г в/в 1 раз в сутки (детям - 75-100 мг/кг/сут) или цефотаксим, 2 г в/в 3 раза в сутки в течение 14 сут.

При аллергии к пенициллинам - хлорамфеникол (левомецетин), 250 мг в/в 4 раза в сутки в течение 14 сут.

### **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 2 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, 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 дня от момента присасывания клеща по одной из следующих схем:

1. Ретарпен 2,4 млн ед в/м однократно;
2. Амоксиклав 0,375 г х 4 раза в сутки в течение 5 дней;
3. Доксциклин 0,1 х 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Проведение антибиотикопрофилактики позволяет предупредить развитие острых манифестных форм. Только у 5% лиц назначение антибиотиков оказывается неэффективным.

### 1.5.6. Мелиоидоз

#### Определение

Мелиоидоз (ложный сепсис) - острая инфекционная болезнь, протекающая в виде септикопиемии с образованием множественных абсцессов в различных органах, или в виде относительно доброкачественных легочных форм.

#### Этиология

Возбудитель - *Pseudomonas pseudomallei* (бацилла Уитмора). Представляет собой грамотрицательную, биполярно окрашивающуюся палочку длиной 2-6 мкм и шириной 0,5-1 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 реакции агглютинации 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 являются 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 pseudomallei* 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

Попав через микротравмы кожи, слизистых желудочно-кишечного или респираторного трактов, возбудитель лимфогенно заносится в регионарные лимфатические узлы, где происходит его размножение. Далее бактерии попадают в кровь и гематогенно разносятся по всему организму, оседая в различных органах и тканях. В пораженных органах происходит формирование множества вторичных очагов с казеозным распадом в центре и последующим абсцедированием.

Следует отметить, что тяжелое течение заболевания септического характера отмечается, 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 иммуносупрессированных лиц, в виде инфекционно-токсического шока. Одновременно с клиникой шока может возникнуть фарингит, пустулезная экзантема, жидкий водянистый стул, гнойные артриты, менингит. В легких при рентгенографии выявляются узелковые затемнения 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, боли 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 образованием абсцессов в различных органах и тканях. При этих формах могут наблюдаться ремиссии, но без этиотропного лечения болезнь заканчивается летальным исходом в течение месяца (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 титре 1:8 и выше. При отрицательной РСК также возможен мелиоидоз, поэтому необхо-

дима постановка реакции гемагглютинации, 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. 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.

## **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 половина из них патогенна для человека. Размер боррелий варьируется, причем 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. Заболевание относится к группе природно-антропоургических зоонозов.

### **Патогенез**

С места внедрения в макроорганизм боррелии разносятся с кровью в различные органы, где происходит их размножение. При повторном выхо-

де 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  $38^{\circ}\text{C}$  с чувством озноба. При этом возникает сильная головную боль, жажда, артралгии. На высоте лихорадки у части больных может возникнуть гиперестезия и гиперактузия. 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 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, исчезающим через 2-4 суток. Папула постепенно бледнеет и полностью исчезает к 4 недели от момента появления. Появление патологических изменений, возникающих в местах укуса клеща, сопровождается зудом, который может беспокоить до 2 месяцев.

Заболеванию характерно течение, сопровождающееся несколькими лихорадочными приступами. Первый приступ лихорадки, как правило длится от 1 до 3 суток (редко 4). Следующий приступ продолжительностью около недели возникает после короткого периода апирексии (до 24 часов), и заканчивается ремиссией с длительностью до 3 дней.

Последующие приступы по продолжительности 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 температура тела на  $0,5-1,5^{\circ}\text{C}$ . Полная нормализация температуры тела происходит в конце лихорадочного пароксизма. Продолжительность фаз приступа всегда непостоянна и колеблется от 5 минут до 2 часов.

Таблица 71

### Антибиотикотерапия при мелиоидозе

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
--------------------------	-------------------------	-------------------

<p><b>Мелниодоз</b> Pseudomonas pseudomallei</p>	<p><u>Септическая форма</u> Цефтазидим по 2 г внутримышечно 3 раза в сутки в сочетании с триметоприм/сульфаметоксазолом, по 2 таблетки 4 раза в сутки. <i>Полный курс использования антибиотиков составляет 6-12 месяцев. В течение курса лечения возможна смена комбинации антибиотиков. Возможна замена триметоприм/сульфаметоксазола на канамицин или новобиоцин, а также применение меропенема.</i></p> <p><u>Легочная форма</u> <i>Тяжелое течение</i> Тетрациклин 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в сочетании с хлорамфениколом 1,0 г внутримышечно 3 раза в сутки в течение 30 дней. Затем назначается триметоприм-сульфаметоксазол по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 30 - 120 дней. Можно использовать тетрациклин 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 таблетки 2 раза в сутки в течение 30 - 120 дней.</p> <p><i>Среднетяжелое течение</i> Тетрациклин 0,5 г внутрь 4 раза в сутки или триметоприм/сульфаметоксазол по 2 таблетки 2 раза в сутки или цефтазидим по 2 г внутримышечно 3 раза в сутки в течение 30 - 60 дней.</p>	<p>Тетрациклин 1 г внутрь 4 раза в сутки в сочетании с хлорамфениколом 1,0 г внутримышечно 4-6 раз в сутки и триметоприм/сульфаметоксазолом по 2 таблетки 4 раза в сутки.</p> <p>Тетрациклин 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в сочетании с триметоприм/сульфаметоксазолом по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 30 дней. Затем назначается триметоприм/сульфаметоксазол по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 30 - 120 дней.</p>
--	---	--

### Диагностика

Основным лабораторным методом исследования, подтверждающим диагноз клещевого возвратного тифа, является микроскопическое изучение окрашенных по Романовскому-Гимзе мазков и толстой капли крови больных. В связи с тем, что зависимости присутствия возбудителя в крови от температуры тела больного при данной инфекции не существует, то кровь

можно забирать каждые 4-6 часов два - три раза в сутки. Если данный метод дает отрицательный результат, то рекомендуется 0,1-1 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 (непрямая иммунофлюоресценция, ИФА).

### Лечение

Боррелии чувствительны к широкому спектру антибактериальных препаратов. Чаще всего в лечении больных клещевым возвратным тифом применяют препараты тетрациклинового ряда и пенициллины (табл. 72). Необходимо отметить, что заболевание хорошо поддается антибактериальной терапии.

Таблица 72

### Антибиотикотерапия при клещевом возвратном тифе

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
<b>Клещевой возвратный тиф</b> Borrelia (около 30 видов, из которых более половины патогенны для человека)	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в день или тетрациклин 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 500000 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 вшивый

#### Определение

Тиф возвратный вшивый - острая инфекционная болезнь, вызываемая спирохетами; характеризуется приступообразной лихорадкой, общетоксикационным синдромом, увеличением печени и селезенки.

#### Этиология

Возбудителем вшивого (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, тетрациклинам, 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 от 5 до 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 достигает 39°C и выше. У части 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 тромбогеморрагический синдром, проявляющийся носовыми и маточными кровотечениями, кровоизлияния 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 течет 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**

Также как и при клещевом возвратном тифе в лечении больных основными препаратами являются тетрациклины и пенициллин (табл. 73). Эффективность антибактериальной терапии высокая.

Таблица 73

### Антибиотикотерапия при вшивом возвратном тифе

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
<b>Тиф вшивый</b> <i>Borrelia recurrentis</i> <i>Obermeieri</i>	Доксициклин по 0,1 г внутрь 2 раза в сутки или тетрациклин 0,5 г внутрь 4 раза в сутки в течение 5-7 дней.	Пенициллин 1000000 ЕД внутримышечно 4 раза в сутки в течение 5-7 дней. Возможно использование хлорамфеникола по 0,5 г внутрь 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 антропургических зоонозов, характеризующееся септическим течением.

### Этиология

Возбудителем заболевания является грамотрицательная бескапсульная палочка - *Burkholderia mallei*, длиной 2-4 мкм, шириной 0,5-1 мкм. *Burkholderia mallei* спор не образует, жгутиков не имеет, довольно хорошо растет даже обедненных 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 минут. *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, верблюды и другие). 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), подвергающиеся с течением времени распаду (возникает сапная язва с гнойно-слизистым от-

деляемым). 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 суток. 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 артериальное давление, возникает пневмония.

Хронический сап развивается постепенно, протекает в виде обострений и ремиссий. У больных отмечается 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, пунктата абсцессов, мокроту. Возможна постановка аллергической пробы с маллеином на 2-3 неделе заболевания.

#### **Лечение**

В лечении больных сапом применяют сульфаниламидные препараты. В частности сульфатиазол 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 суток. Специфическая профилактика не разработана.

### **1.5.10. Псевдотуберкулез**

#### **Определение**

Псевдотуберкулез - острая инфекционная болезнь, характеризующаяся полиморфизмом клинических проявлений, общей интоксикацией, поражением желудочно-кишечного тракта, 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 грамотрицательную 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 I, реже III и IV. При разрушении микробных клеток выделяется эндотоксин. У некоторых штаммов I и III 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 часа инкубации покоящихся клеток при температуре 2-4 градуса, чтобы после перенесения их в условия комнатной температуры (20-23 градуса) началось бурное размножение бактерий с максимальным накоплением уже через 48 часов роста иерсиний в S - форме с сохранением всех характерных для этого вида культурных и биологических свойств. Псевдотуберкулезные бактерии могут хорошо размножаться при температуре холодильника +4 - +8°C. Они весьма устойчивы к повторному замораживанию и оттаиванию, способны длительно существовать в почве, воде на различных пищевых продуктах, а в благоприятных условиях (при низких температурах и повышенной влажности) и размножаться. Возбудитель псевдотуберкулеза чувствителен к высыханию, воздействию солнечного света. При кипячении погибает через 10-30 сек. 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 иерсинии *pseudotuberculosis* во внешнюю среду с испражнениями и мочой, животные заражают при этом различные объекты внешней среды, в том числе 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, а именно - овощные салаты. Не исключен и водный путь передачи, особенно там, где для питья используют стоячую и талую воды, в которой создается достаточная концентрация возбудителя. Заражение человека также может происходить при непосредственном контакте с дикими животными (зайцы, крысы), при снятии шкурки, разделке туши, употребление 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 заболеванием, 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 среди мужчин и женщин примерно одинакова.

Из эпидемиологических особенностей необходимо отметить, что заболеваемость в крупных городах и поселках городского типа в 3 и более раз выше, чем в сельской местности. Это объясняется, с одной стороны, более активным выявлением и лучшим качеством диагностики и, с другой стороны, 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 болели 750-1000 человек. При локальных вспышках обычно поражается от нескольких десятков до 200-300 человек, причем могут заболевать до 30-50% членов того или иного коллектива, в котором наблюдалась вспышка инфекции. Вспышки могут быть обусловлены пищевым и водным факторами передачи инфекции.

### **Патогенез**

Микробы проникающие в организм человека через рот и, преодолев 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 развиваются 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 центральную нервную систему, вызывая функциональные изменения (по-

вышается температура, возникает головная боль, миалгии, нарушение сна, аппетита и др.) Определенное значение имеет аллергический компонент. В фазе максимального иммунологического 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 выделяются 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. Продромальные симптомы, как правило, отсутствуют, иногда за 1-2 дня до начала болезни отмечаются недомогание, понижение аппетита, озноб, головная боль.

Заболевание чаще всего начинается остро (87%, реже подостро -11%) и постепенно (2%). Появляется озноб, головная боль, недомогание, боли в мышцах и суставах, бессонница, першение в горле, кашель, катаральные явления, повышение температуры. Вышеуказанная симптоматика является общеинфекционным признаком, свидетельствующим об интоксикации организма. Вместе с тем уже и в этот период у части больных могут быть обнаружены симптомы локальных поражений, которые проявляются вовлечением в патологический процесс ЖКТ и опорно-двигательного аппарата (боли в животе различной локализации, тошнота, рвота, понос, боли 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 всего на 2-3 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, сгущаясь в естественных складках кожи, вокруг крупных суставов. Часто наблюдается гиперемия и отечность кистей и стоп - симптомы "перчаток" и "носков", и в области шеи - "капюшона" (рис. 19, 20).

У большинства больных сыпь обильная, розовая, мелкоточечная, реже она носит характер папулезной, пятнистой и эритематозной, иногда - геморрагической, свидетельствуя о поражении капиллярной стенки. Мел-

коточечная 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. 21).

При осмотре больных обращает внимание гиперемия лица, шеи, конъюнктив, инъекция сосудов склер, гиперемия зева. Характерен белый дермографизм. На слизистой оболочке мягкого неба появляется точечная или пятнистая энантема иногда с геморрагическими элементами. Симптомы катара верхних дыхательных путей (кашель, боли и неприятные ощущения в носоглотке, гиперемия слизистой оболочки зева) исчезают через 4-6 дней.

Поражение ЖКТ в период разгара болезни является ведущим и может проявиться клинически в виде острого гастрита, энтерита, гастроэнтерита. Однако чаще всего в виде терминального илеита, основным ведущим признаком которого являются боли ноющего характера в илеоцекальной области.

При пальпации живота в илеоцекальной области отмечается болезненность и урчание. В тяжелых случаях могут пальпироваться мезентериальные лимфатические узлы и определяться напряжение мышц брюшной стенки и симптомы раздражения брюшины. У таких больных нередко диагностируется острый аппендицит.

Поражение суставов отмечается более чем у половины больных. В 55-60% случаев наблюдается артралгии, имеющие мигрирующий характер, возникающие то в одном, то в другом суставе. Кроме артралгий, у 5-12% больных может развиваться острый полиартрит (резкая болезненность и сглаженность конфигураций, ограничение подвижности суставов верхних и нижних конечностей). В этом периоде почти у половины больных отмечается поражение печени. Больные жалуются на боли в правом подреберье и в эпигастральной области, потерю аппетита, желтушное окрашивание кожи и склер, иногда рвоту. Появляется потемнение мочи, ахоличный кал, уробилинурия, гипербилирубинемия, повышенная активность трансаминаз, увеличение размеров 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, ускорением СОЭ. Продолжительность этого периода 3-4 дня.

Период ремиссии наступает после исчезновения сыпи и нормализации температуры, сопровождается постепенным исчезновением локальных симптомов. Почти у половины больных период ремиссии совпадает с периодом реконвалесценции. У больных после периода ремиссии или на фоне еще не закончившегося периода разгара вновь наступает ухудшение, 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 четырехкратное нарастание титра специфических антител в динамике заболевания при исследовании парных сывороток. Применяются современные методы: иммуноблоттинг и полимеразная цепная реакция (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 используется по 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 компонента 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 начальном периоде заболевания рекомендуются препараты, снижающие тонус симпатической нервной системы: аминазин по 0,025 г 3 раз в день, пахикарпин по 0,05 г 2-3 раза в день, бензогексоний по 0,1 г 3 раза в день, пентамин 1 мл 5% р-ра 1 раз в день, эрготамин 0,001х3 раза в день.

### **Профилактика**

Профилактика главным образом заключается в борьбе с источником и резервуаром инфекции - грызунами. Проводится сан. надзор за питанием, водоснабжением, хранением пищевых продуктов. Специфическая профилактика не разработана.

### **1.5.11. Сепсис**

В настоящее время обще принятым является то, 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°C или ниже 36°C;
- тахикардия более 90 уд/мин;
- тахипноэ более 20 в мин или снижение парциального давления CO<sub>2</sub> в артериальной крови менее 32 мм рт.ст.;
- число лейкоцитов в периферической крови более 12х10<sup>9</sup>/л или менее 4х10<sup>9</sup>/л или число незрелых форм более 10%.

Чаще всего сепсис развивается у пациентов с пневмониями, с инфекционными поражениями кожи и мягких тканей, органов брюшной полости (кишечник, желче-выводящие 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. 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. 22).

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 требуются 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.

Таблица 74

## Спектр вероятных возбудителей при сепсисе

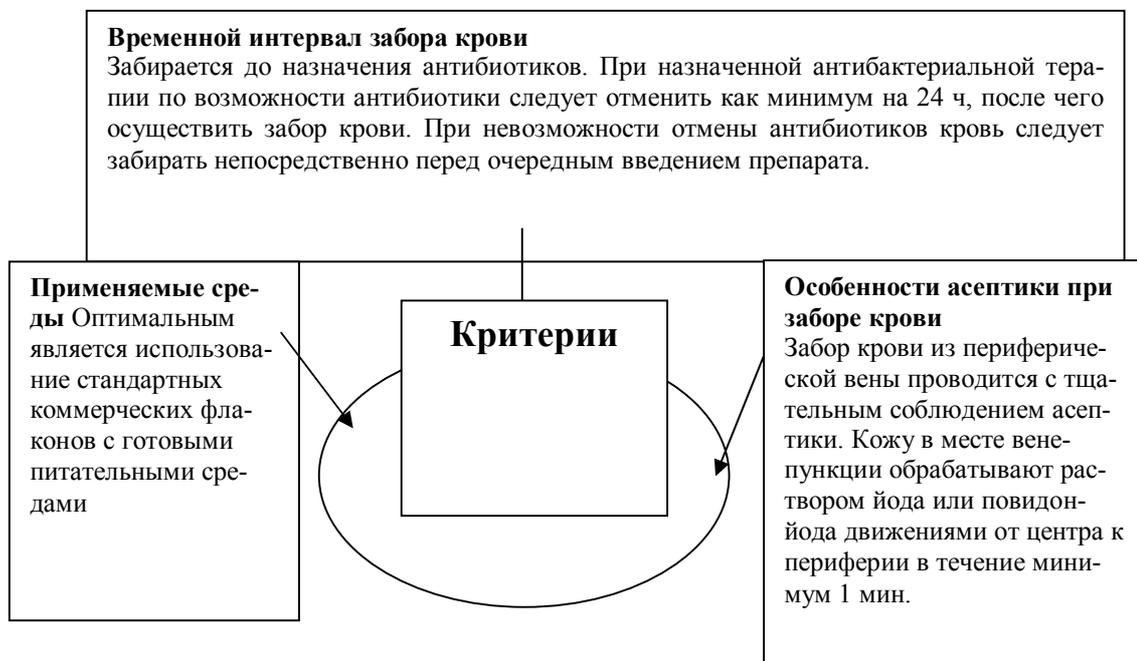
Характер инфекционного процесса	Вероятные возбудители
Интраабдоминальный сепсис	Энтеробактерии, анаэробы, возможно энтерококки
Ангиогенный сепсис	<i>S.aureus</i>
Уросепсис	<i>E.coli</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp.
Сепсис у пациентов с иммунодефицитными состояниями	Нозокомиальные штаммы грамотрицательных и грамположительных бактерий ( <i>P.aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>K.pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>S.aureus</i> ) и грибы.

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 мультирезистентных 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 СПИД). В этой связи в настоящее время важным является 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 полиорганной дисфункции, 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 полиорганную недостаточность, в основе которой лежит тяжелое распространенное поражение капилляров и связанные с этим грубые метаболические нарушения (Страчунский Л.С, Белоусов Ю.Б, Козлов С.Н., 2000).

Полиорганная недостаточность у больных сепсисом является основной причиной, приводящей к смерти. Патогенез полиорганной недостаточности является комплексным и до настоящего времени остается недостаточно изученным.

Главными патогенетическими событиями в развитии полиорганной недостаточности 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 полиорганной недостаточности (артериальная гипотензия, респираторный дистресс-синдром и др.).



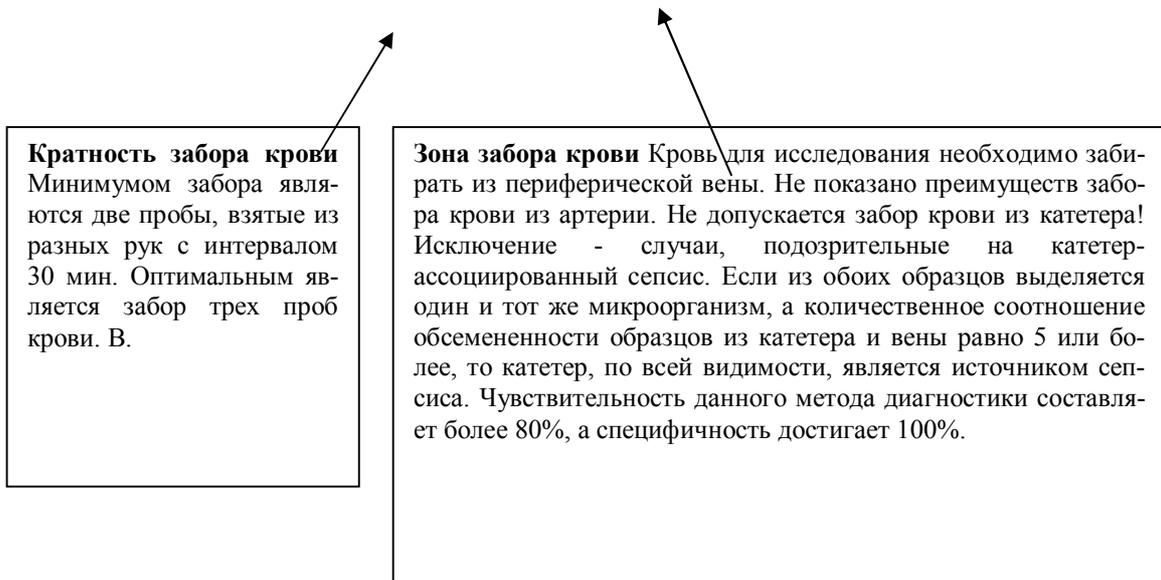


Рис. 22. Правила забора материала для микробиологической диагностики сепсиса

Лечение полиорганной недостаточности до настоящего времени остается недостаточно разработанным, хотя определенные успехи в этом направлении имеются.

Важнейшими проблемами являются: 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: инотропной и вентиляционной поддержки, инфузионной терапии, продленной гемофильтрации.

В лечении больных сепсисом большое значение имеет выделение возбудителя заболевания и определение его чувствительности к антибиотикам. При выделении из крови этиологически значимого микроорганизма появляется возможность проведения этиотропной терапии с учетом чувствительности, что существенно повышает процент успеха лечения (табл. 75). Однако достаточно часто врачи сталкиваются с ситуациями, когда приходится проводить этиотропную терапию эмпирически.

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 - токсинемия, снижение объема циркулирующей крови, поражение эндотелия сосудов, синдром внутрисосудистого свертывания крови, септический шок. При выборе антибактериального препарата у больных сепсисом необходимо учитывать уровень нейтрофилов в периферической крови (табл. 76) и предполагаемый источник инфекции. При проведении антибактериальной терапии учитывается тяжесть состояния пациента, место возникновения (внебольничные условия или стационар), аллергоанамнез, 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.

Таблица 75

## Этиотропная терапия при сепсисе

Микроорганизмы	Рекомендуемая терапия	Альтернативная терапия
<i>S. aureus</i> пенициллинчувствительные	Пенициллин G	Цефазолин, клиндамицин, ванкомицин.
пенициллинустойчивые	Флуоксациллин	Тейкопланин
<i>Коагулазоотрицательные стафилококки</i> оксациллинчувствительные оксациллинустойчивые	Цефазолин+нетилмицин Ванкомцин+рифампицин	Цефотиам+амикацин Тейкоплин+рифампицин
Стрептококки группы A	Пенициллин G	Цефазолин, цефотаксим, клиндамицин, ванкомицин
Альфа-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</i> <i>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, ципрофлоксацин
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефтазидим+тобрамицин	Азлоциллин+тобрамицин. Ципрофлоксацин+ тобрамицин
<i>Bacteroides spp.</i>	Метронидазол	Меропенем, имипенем, клинда-

		мицин
Naemophilus spp.	Ампициллин-сульбактам	Цефтриаксон, ципрофлоксацин

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 в/м введения является возможное нарушение абсорбции в желудочно-кишечном тракте и нарушение микроциркуляции и лимфотока в мышцах. Длительность антибактериальной терапии определяется индивидуально. Всегда необходимо добиваться устойчивого регресса воспалительных изменений в первичном инфекционном очаге, доказать исчезновение бактериемии и отсутствие новых инфекционных очагов, купировать реакцию системного воспаления.

Таблица 76

Стартовая антибактериальная терапия при сепсисе  
(Страчунский Л.С, Белоусов Ю.Б, Козлов С.Н., 2000)

Варианты	Препараты выбора
Амбулаторные инфекции у пациентов без нейтропении	<u>Цефалоспорины III поколения, фторхинолоны или антисинегнойные пенициллины</u>
Инфекции мочевыводящей системы у пациентов без нейтропении	<u>Цефалоспорины III поколения + метронидазол.</u> <u>Ингибиторозащищенные пенициллины + аминогликозиды II-III поколения</u>
<u>Нозокомиальные инфекции</u> у пациентов без нейтропении	<u>Цефоперазон/сульбактам</u> <u>Цефалоспорины III-IV поколения + метронидазол.</u> <u>Ингибиторозащищенные пенициллины + аминогликозиды II-III поколения</u> <u>Цефоперазон/сульбактам</u>
<u>Нозокомиальные инфекции</u> у пациентов с нейтропенией	<u>Карбапенемы + аминогликозиды II-III поколения</u> <u>Пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат + аминогликозиды II-III поколения.</u> <u>Карбапенемы + аминогликозиды II-III поколения.</u> <u>Цефтазидим + аминогликозиды II-III поколения</u> <u>Цефепим + аминогликозиды II-III поколения</u>
Инфекции у пациентов с ожоговыми поражениями не менее 20% поверхности тела	<u>Цефалоспорины III-IV поколения + аминогликозиды II-III поколения</u> <u>Цефоперазон/сульбактам + аминогликозиды II-III поколения</u> <u>Ванкомицин + антисинегнойные пенициллины + аминогликозиды II-III поколения</u>
Инфекции у пациентов с в/в катетерами и имплантированными протезами	<u>Ванкомицин + флуконазол</u>

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 иммунодефицитном состоянии антибактериальные препараты применяются дольше, чем пациентам с нормальным иммунным статусом. Критерием отмены антибиотиков у данной категории пациентов является нормализация температуры тела и устранение очага инфекции как источника бакте-

риемии, 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 полиорганной недостаточностью 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 бета-лактамными антибиотиками, обладают более высокой устойчивостью к действию бета-лактамаз. Кроме того, сами способны ингибировать бета-лактамазы таких микроорганизмов, как серрация, 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 бета-лактамов, обладают постантибиотическим эффектом (отсроченное возобновление роста бактерий после прекращения воздействия антибиотика) не только в отношении грамположительных, но и в отношении грамотрицательных бактерий: *E.coli*, *P.aeruginosa*, *E.cloacae*, *K.pneumoniae*. Даже цефалоспорины IV поколения не обладают этим эффектом. Помимо этого, карбапенемы снижают высвобождение бактериальных эндотоксинов, которые, как известно, вызывают гемодинамические расстройства, вплоть до инфекционно-токсического шока. Важным преимуществом данной группы антибиотиков перед другими бета-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 том числе резистентные к другим антибиотикам). Они превосходят по своей активности многие современные антибиотики, в том числе аминогликозиды, цефалоспорины III поколения, уреидопенициллины, монобактамы, фторхинолоны. В связи с чем карбапенемы являются антибиотиками резерва, которые назначаются при тяжелых инфекциях, вызванных множественно устойчивыми штаммами микроорганизмов, а также при смешанных инфекциях.

В настоящее время известны 3 представителя класса карбапенемов: имипенем, меропенем, биापенем. 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 бета-лактамного кольца энзимом почек - дегидропептидазой-1. В результате этого с мочой выделяется лишь 5-40% от 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 центральной нервной системы. Вторым представителем группы карбапенемов является меропенем. В отличие от имипенема он не разрушается дегидропептидазой почек. Кроме того, меропенем не обладает нейротоксическим действием и с успехом назначается больным с инфекцией центральной нервной системы. Спектр действия меропенема аналогичен имипенему, хотя меропенем 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 аминогликозиды + бета-лактамы антибиотики. Аминогликозиды являются важной группой лекарственных средств и могут быть использованы для лечения больных с различными инфекциями. Общее название "аминогликозиды" определяется наличием в их молекуле аминсахаров, соединенных гликозидной связью. Аминогликозиды действуют внутри клетки, связываясь с рибосомами и нарушая в пептидных цепях аминокислотную последовательность. Образующиеся аномальные белки губительны для микроорганизмов.

Различают 4 поколения аминогликозидов (табл. 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 2-го и 3-го 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 бета-лактамами антибиотиками вследствие их синергизма. Для лечения больных с тяжелыми инфекциями, обусловленными *P. aeruginosa*, аминогликозиды дополняют бета-лактамами, обладающими антисинегнойной активностью.

Таблица 77

Классификация аминогликозидов

№	Группы	Представители
1	Первое поколение	Стрептомицин. Канамицин. Неомицин. Мономицин (снят с производства)
2	Второе поколение	Гентамицин. Тобрамицин. Сизомицин.
3	Третье поколение	Амикацин. Нетилмицин.
4	Четвертое поколение	Изепомицин.

Аминогликозиды 2-го и 3-го поколений в ряде случаев можно применять для лечения бактериальных менингитов, в основном у новорожденных, ввиду их лучшего прохождения через гематоэнцефалический барьер у больных данной возрастной группы. Эту группу аминогликозидов используют и при лечении больных сепсисом, вызванным грамотрицательными бактериями, в комбинации с бета-лактамами.

Аминогликозиды 2-го и 3-го поколений обычно не показаны в лечении больных с неосложненными инфекциями мочевыводящих путей, так как 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, медленной экскреции, высокими концентрациям 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 необходимо проведение лекарственного мониторинга, особенно у маленьких детей, при имеющей место почечной недостаточности, дегидратации, ожогах, ожирении, гипокалиемии, при 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 недель. При использовании аминогликозидов необходимо проводить 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. Прежде всего, к ним относятся 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 и назначение этих препаратов оправдано исключительно при установленной к ним чувствительности возбудителя. В случае ан-

гиогенного (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.

Современные представления об иммунопатогенезе сепсиса указывают, что ответная реакция со стороны системы иммунитета на бактериальный возбудитель носит двухфазный характер. Первая фаза сопряжена с продукцией противовоспалительных цитокинов, участвующих в организации воспалительного ответа. Вторая обусловлена выбросом противовоспалительных медиаторов и направлена на ограничение воспаления. Для нейтрализации избытка противовоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , интерлейкинов 1, 6, 8 в начале 90-х гг. 20 века была предложена «антицитокиновая терапия». Однако разработанные протоколы потерпели неудачу в связи с неучетом двухфазности течения септического процесса. Запуск компенсаторной противовоспалительной реакции при сепсисе может индуцировать глубокую иммуносупрессию, что в конечном итоге приводит к полной неспособности организма противостоять инфекции. В то же время неудачи антицитокиновой терапии при сепсисе позволили создать концепцию иммунотерапевтического использования цитокинов. При этом основополагающим являлось: выбор метода иммунокоррекции, учет индивидуального баланса про- и противовоспалительных реакций. Рекомбинантный интерлейкин 2 (Ронколейкин) явился одним из первых цитокинов, который был предложен для лечения тяжелых и генерализованных форм инфекций. Клинические эффекты Ронколейкина при сепсисе связаны с его способностью стимулировать противоинфекционный иммунитет за счет препятствия развитию преждевременного апоптоза лимфоцитов и нейтрофилов, предотвращения развития функциональной анергии Т-лимфоцитов, усиления продукции антител активированными В-лимфоцитами.

Показаниями к назначению Ронколейкина при сепсисе являются:

- лимфопения (снижение абсолютного и/или относительного количества лимфоцитов в периферической крови);
- снижение абсолютного количества CD3+ лимфоцитов в периферической крови.

Ронколейкин назначается в виде 6 внутривенных введений по 500.000 ЕД каждые 48 часов.

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 века 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 году К.Д.Е.Еverett, порядок *Clamydiales* включает облигатных внутриклеточных бактерий, которые имеют сходный с хламидийным цикл развития, характеризуются наличием грамположительных или грамотрицательных инфекционных элементарных телец и обладают не менее 80% уровнем гомологии по последовательности 16S и 23S рРНК генов. Подобное стало возможным благодаря применению методов рестрикции и молекулярной гибридизации и филогенетического анализа первичной структуры генов 16S и 23S рРНК различных представителей порядка *Clamydiales*.

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* обладают сходными по структуре экстрахромосомными элементами. Важнейшей фенотипической особенностью представителей этого рода является способность накапливать гликоген во включениях (Эйдельштейн И.А., 1999). Из трех видов, входящих в род *Chlamydia*, только *C.trachomatis* может вызывать заболевания у человека (табл. 78).

Таблица 78

Заболевания, вызываемые представителями рода **Chlamydia**

Возбудитель, серовары	Заболевания
<b>C. suis</b>	Заболевания у животных (конъюнктивит, энтерит, пневмония)

<b>C. muridarum</b>	Заболевания у грызунов
<b>C. trachomatis</b>  1 биовар (серовары А - К, Ва, Да и Ia)          2 биовар (серовары L <sub>1</sub> , L <sub>2</sub> , L <sub>2a</sub> , L <sub>3</sub> )	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 (LGW)

Согласно новой классификации, *C. trachomatis* является исключительно паразитом человека. Различные штаммы *C. trachomatis* способны вызывать трахому (в последние годы в Белоруссии встречаются только завозные случаи заболевания), урогенитальные заболевания, некоторые формы артрита, конъюнктивита и пневмонию у новорожденных (табл. 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. 79).

Из перечисленных видов наибольшее значение в инфекционной патологии человека занимают *Chlamydophilia psittaci* и *Chlamydophilia pneumoniae*. *Chlamydophilia abortus* может вызывать спонтанные аборт у женщин, главным образом, работающих в сельскохозяйственном производстве на свиноводческих фермах.

*Chlamydophilia felis* в ряде случаев вызывает конъюнктивиты у людей, содержащих кошек.

Недавно описанные “хламидиеподобные” бактерии (Эйдельштейн И.А., 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. 80). В частности, *P. acanthamoebae* и *S. negevensis* вызывают внезапные лихорадки у людей, причем *P. acanthamoebae* у лиц, болеющих амебиазом, за счет возможности длительно находится в вегетативных формах амеб.

Таблица 79

Заболевания, вызываемые представителями рода ***Chlamydophilia***

Возбудитель, серовары	Заболевания
<i>C. psittaci</i>	<i>Пситтакоз</i>
<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 конъюнктивиты у человека

Таким образом, хламидийная инфекция занимает значительное место в патологии человека.

Таблица 80

Заболевания, вызываемые представителями  
родов **Parachlamidia**, **Simkaniaceae**, **Waddliaceae**

Возбудитель, серовары	Заболевания
<i>P. acanthamoebae</i> <i>Под Parachlamidia</i>	Внезапные лихорадки у людей
<i>S. negevensis</i> <i>Под Simkaniaceae</i>	Внезапные лихорадки у людей, достаточно широко распространен у людей
<i>W. chondrophila</i> <i>Под Waddliaceae</i>	Вызывает аборт у животных, открыт недавно, данных о заболеваниях у людей нет

### 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 расщепле-

ния гликогена. Гликолитический цикл редуцирован, поскольку отсутствуют некоторые ферменты. Он компенсируется через пентозофосфатный 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 мало инфекционны 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, не имеется. Проникновение элементарных телец в клетку сопровождается разрушением оболочек, 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 слияние 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 эклипсо-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 часов, во время которых 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 часа. 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 1042519 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 схожи с белками, имею-

щимися у других бактерий. В остальных 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 или хронического заболевания.

Механизм передачи контактный, который 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 иммунодефицитом.

*S. trachomatis* часто выделяют при воспалительных заболеваниях половых органов (ВЗПО). Полагают, что хламидиями инфицированы 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 (НГУ) 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 среди различных социальных групп 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 до конца не изученным. Однако анализ научной информации о клинико-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 после-

довательность 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 протекании воспалительного процесса, приводят к образованию фиброзных изменений слизистого слоя. 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 эпителиального 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 их 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 для 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, выключают 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 токсических продуктов метаболизма микроорганизма, начинают прогрессировать дегенеративные изменения клетки. При инфицировании хламидиями мочеполовых органов могут реализоваться и персистентный, и цитотоксичный механизмы повреждения клеток. В первом случае возникает равновесие между потребностями паразита и хозяина. Возбудитель инфекции умеренно размножается в цитоплазматическом включении, а клетка не утрачивает способность 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, повреждения окружающих тканей гидролитическими лизосомальными ферментами, выбрасываемыми

из инфицированных клеток в период размножения микроорганизма, повреждающего действия на микроокружение продуктами аутолиза разрушенных клеток, определенное значение имеет и токсическая активность, свойственная хламидиям.

В результате размножения возбудителя и его патогенного действия развивается патологический процесс, отражающий в динамике своего развития 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**

### **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, главным образом, бессимптомную инфекцию. Это основывается на данных венерологических учреждений, где женщин (пока еще крайне редко) обследуют как предполагаемый источник манифестной хламидийной инфекции лечатся мужчины. 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 ин-

фекцией 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%, а острые сальпингиты той же этиологии - у 20% больных.

#### ***Хламидийный уретрит***

Впервые хламидий из уретры женщин выделили E.M.Dunlop и соавт. (1972). Хламидийный уретрит обычно сопровождается незначительными субъективными жалобами. При появлении зуда в мочеиспускательном канале, болей 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 параруретральных протоках определяют по гиперемии их устьев и слизистому или слизистогнойному содержимому, 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 бартолиновых желез. 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 бартолиновой железы 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 влагали-

ще. 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 состояния. Больные обычно жалуются на выделения из влагалища, ощущение жжения, зуд. Слизистая оболочка влагалища гиперемирована, отечна. Между складками определяется скопление отделяемого различного характера. Характер и длительность заболевания обычно зависят от инфекции, протекающей в шейке матки, мочеиспускательном канале, преддверии влагалища, бартолиновых желез.

#### ***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 часто возникают гипертрофические эрозии, выявляемые у 82% инфицированных хламидия-

ми женщин. В некоторых случаях в области зева обнаруживаются и везикулы размером с просыное 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 не характерен 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 недель лечения тетрациклином большинство гипертрофических эрозий превращаются в простые, а слизисто-гнойный экссудат становится слизистым.

Хламидийная инфекция шейки матки может характеризоваться и признаками неспецифического воспаления, не обязательно сопровождаясь 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 удается 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 *S.trachomatis*. Нет сомнений, что хламидии действительно могут вызывать цервициты, но с учетом всех факторов окончательно их роль может быть установлена только после лабораторного обследования.

#### ***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<sup>0</sup>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 большую 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, вызываемый хламидиями, проникшими 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, изучен еще недостаточно. При изучении экспериментальной инфекции, вызванной 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 обследовании. Иногда вследствие перистальтики труб возникает как бы самопроизвольная боль с иррадиацией в бедро. У больных повышается температура тела до 38-39<sup>0</sup>С, возникают лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Установлено, что хламидийная инфекция прежде всего поражает 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 труб матки. При распространении инфекции через брюшное отверстие маточной трубы обычно возникает и поражение яичника.

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 появляются кровотечения в менструальный период. Характер патологического процесса в яичнике при восходящей хламидийной инфекции не ясен. Мы полагаем, что помимо поверхностных поражений, приводящих к сращениям с окружающими тканями и органами, воспалительный процесс может распространяться и в глубину яичника, повреждая его внутреннюю структуру.

У женщин с урогенитальным хламидиозом лапароскопически определялась 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 локализуемая внизу живота. У больных определяют напряжение брюшной стенки, положительный симптом Щеткина, повышение температуры тела до 38-40<sup>0</sup>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 Fitz-Hugh-Curtis'a. Острые перигепатиты характеризуются развитием болезненных явлений в правой верхней части живота, обычно проявляющихся внезапно и сопровождающихся 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 клинические проявления урогенитального хламидиоза. К примеру, уретральный «абактериальный» лейкоцитоз, объявленный в последней четверти прошлого века специфическим признаком хламидийной инфекции, до сего 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, неспособного, 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, при более уг-

лубленном исследовании урогенитального тракта с применением новых методов и оборудования, удастся найти не один, а десяток микроорганизмов, способных явиться причиной лейкоцитарной реакции (Бажин Ю.А., 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 указывает 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 не всегда имеет значение. Сексуальные контакты также не имеют принципиального значения, поскольку хроническое воспаление предстательной железы (ХВПЖ) выявляется не только у пациентов, ведущих, в течение длительного времени, моногамный образ жизни, но и у пациентов, для которых 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, выявляемый у 46 - 75% пациентов репродуктивного возраста. Диагноз хламидийного простатита чаще всего выставляется на основании «облегченного» алгоритма: выявления антипростатических антител, заключения УЗИ, жалоб, предъявляемых пациентами при первичном обращении и выявление нуклеиновой кислоты хламидий из урогенитального тракта. Необходимо отметить, что выявление антипростатических антител, заключения УЗИ, симптомы характерные для простатита и предъявляемые больными, вообще не являются специфическими, поскольку указывают на интенсивность поражения органа, а не на природу возбудителя. Высказанные механизмы инфицирования хламидиями предстательной железы рядом ученых, 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 и 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 IV венерической болезни - венерической лимфогранулемы, развитие 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, неинтенсивные боли 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: катаральную (поражаются выводные протоки желез), фолликулярную (поражаются фолликулы желез - секреторно-инкреторный эпителий ацинусов) и паренхиматозную (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 *S. 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 жалобам, 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 формы.

Для острого эпидидимита характерно повышение температуры тела до  $39^{\circ}\text{C}$ , сильные боли в придатке яичка, иррадиирующие по ходу семенного канатика, в поясничную и крестцовую области. Кожа мошонки гиперемирована и отечна на стороне пораженного придатка, который увеличен в размере, плотный (иногда бугристый) на ощупь. Отмечается лейкоцитоз и ускорение 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 орхиэпидидимит***

Воспалительный хламидийный процесс может распространиться с придатка на оболочки яичка и охватить яичко с развитием клиники орхиэпидидимита. У мужчин с орхо-эпидидимитами хламидии выявляются от 45% до 85% случаев.

При острой форме заболевания, помимо клинических симптомов эпидидимита, наблюдается асимметрия, отечность гиперемированной 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 орхоэпидидимита может быть нарушение функции сперматогенеза, облитерация семявыносящих путей и как следствие мужская стерильность. При лабораторном исследовании эякулята, орхоэпидидимиты хламидийной природы проявляются повышенным количеством лейкоцитов, клеток сперматогенеза, снижением подвижности сперматозоидов, их агглютинацией и увеличением кристаллов Беттхера.

#### **Диагностика**

Все лабораторные методы диагностики хламидийных инфекций можно разделить на следующие группы: методы цитологических исследований, культуральные методы диагностики хламидиоза, серологические методы, молекулярно-генетические методы (ПЦР).

#### **Лечение**

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 воспалительных процессах. 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 *S. trachomatis*. В то же время, продолжительность курса лечения не имеет однозначной оценки. Сокращение сроков до одной недели 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 недель. 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 *S. 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 клиническо-

го, а также и микробиологического эффекта. Имеют место также ранние (до месяца) и поздние рецидивы.

Предлагается несколько способов назначения 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 циклами по 7-10 дней с целью усиления их воздействия на фагоцитированные микроколони хламидий.

Назначение препаратов группы тетрациклина, макролидов (эритромицина) требует длительного их приема в течение 7-21 дней 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 проявления и 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% 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 часов). Период же полувыведения азитромицина составляет более 50 часов (табл. 81). Спустя 17 часов после однократного приема 500 мг уровень азитромицина в ткани простаты составляет 2,8-3,3 мкг/г. Поскольку МИК90 в случае *S. trachomatis* равна 0,25 мг/л, концентрация азитромицина в тканях гениталий после однократного приема сумамеда (1,0 г) будет достаточно высока в течение 10 дней. В сравнительных клинических испытаниях показано, что эффективность азитромицина при лечении хламидийного уретрита равна эффективности других препаратов (доксциклина, ципрофлоксацина) или превосходит ее. Показано также, что эффективность лечения азитромицином не повышается от продолжительности

приема препарата (5-дневный курс, 3-дневный курс, однократный прием) или суммарной дозы (1 г 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 достичь успеха в терапии смешанной гонорейно-хламидийной инфекции, обеспечивая одновременно ликвидацию постгонорейного уретрита, вызванного *S. trachomatis*.

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 полиморфноядерных 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 иммунологических процессов.

Известно, что макролидные антибиотики обладают выраженной стимулирующей активностью в отношении моторики желудочно-кишечного тракта. 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 желудочно-кишечного тракта 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.

Таблица 81

Сравнительная фармакокинетика макролидов  
По Т. Bergan (1995) и Е. Bergogne-Berezin (1996)

Препарат	Доза, мг	T <sub>max</sub> час	C <sub>max</sub> мг*л	ПФК, мг*час/л	T <sub>1/2</sub> , час
Азитромицин	500	2-3	0,4	6,7	35-54
Кларитромицин	500	2-3	1,7-1,8	15,9	5

<b>14-гидрокси-кларитромицин</b>		3	0,7	6,0	7,2
<b>Дири트로мицин</b>	500	4-4,5	0,1-0,5	1,0	16-65
<b>Эритромицин</b>	500	1-5	1,9-3,8	5,8-11,2	1,5-2,5
<b>Основание</b>					
<b>Джосамицин</b>	1000	1	3,8	7,9	1,5-2,5
<b>Рокситромицин</b>	150 300	1-3 1,6	5,4-7,9 10,8	53,0-81,0 81,0	10,5 11,3
<b>Спирамицин</b>	2000	2,8	2,4-16,3	8,5	8/14*
<b>Мидекамицина ацетат</b>	600	0,7-1	1,31-3,0	0,6-1,5	

T<sub>max</sub> - время достижения пиковой концентрации в крови;

C<sub>max</sub> — величина пиковой концентрации;

- - при внутривенном введении в дозе 15-20 мг/кг.

## Профилактика

Профилактика урогенитального хламидиоза такая же как при 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.

### 1.6.2. Лимфогранулема венерическая

#### Определение

Лимфогранулема венерическая (синонимы: венерическая лимфопатия, паховая лимфогранулема, болезнь Дюрана-Никола-Фавра, лимфогранулематоз паховый, климатический (тропический) бубон, четвертая венерическая болезнь) - инфекционное антропонозное заболевание, вызываемое *S. trachomatis* серотипами L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, передающееся в основном половым путем, характеризующееся 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 год 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 ранее, 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 — полиморфноядерными 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 формах. По клиническим проявлениям принято различать 3 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 месяцев, чаще составляет 1-2 недели.

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 недель, реже до нескольких месяцев) после появления первичного элемента развивается наиболее характерный 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, болей в суставах. В крови определяются 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 выявляется процесс также в глубоких лимфатических узлах и сосудах брюшной полости. Следовательно, в этот период, по существу, поражаются значительные участки лимфатической системы, что не проявляется кли-

нически. 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 лимфатический 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, и 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, усиливаются боли в суставах, увеличивается печень, селезенка, возможны флебиты, циститы, эпидидимиты, сальпингоофориты, поражение глаз (ирит, фликтенулезный конъюнктивит, эписклерит, кератит). В сыворотке крови повышается содержание иммуноглобулинов, особенно Ig A и Ig G, часто встречаются аутоиммунные факторы (криоглобулин, ревматоидный фактор). В ряде случаев возникают лимфангиты с очаговым размягчением. Нередко в этот период отмечаются высыпания экссудативной и узловатой эритемы.

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 генито-аноректальном 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.

#### Диагностика

Для диагностики пахового лимфогранулематоза используют метод культурального исследования, определение антигена в иммуноферментном методе, прямую иммунофлюоресценцию, серологические методы (РСК) и др. (табл. 82).

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.

Таблица 82

#### Лабораторная диагностика венерического лимфогранулематоза

Наименование исследований	Характеристика методов
1	2
Кожно-аллергическая проба Фрея	Антиген Фрея в объеме 0,1 мл вводят внутрикожно в среднюю треть предплечья обследуемого. Положительным результатом считают появление папулы или папуловезикулы размером 6-15 мм через 48-72 часа после введения антигена.
РСК с хламидийным антигеном	Высококочувствительная, но не строго специфическая реакция для данного заболевания. Становится положительной на 3-4 неделе после заражения при титре сыворотки 1:64 и выше.
Выделение возбудителя	Используют линии клеток Мак-Коя и Hela-229. Наличие типичных цитоплазматических включений опреде-

	ляют окраской по методу Романовского-Гимзы, йодом или реакцией флюоресценции моноклональных анти-тел.
Метод прямого выявления хламидий в реакции иммунофлюоресценции	Патологический материал наносят в виде мазка на предметное стекло, фиксируют и окрашивают монокло-нальными антителами, мечеными флюоресцеином. В люминесцентном микроскопе определяют флюоресци-рующие элементарные тельца. Чувствительность мето-да достигает 85-90 %.
Твердофазный иммунофермент-ный анализ	Выявляет наличие хламидийного антигена в патологи-ческом материале. Чувствительность метода составляет 67-95 %, специфичность достигает 92-97 %.
Микроиммуно-флюоресцент-ный тест (микро-ИФА) с антиге-ном <i>S. trachomatis</i>	Метод более чувствителен, чем РСК. Диагностическая ценность выявления антител сравнима с результатами выявления хламидий методом посева материала на культуры клеток. Весьма высока чувствительность микро-ИФА теста, выявляются титры 1:512 и выше.

1	2
Формоловая проба	К 1 мл непрогретой сыворотки обследуемого добавляют 3 капли 40% формалина. Закрытую пробирку оставляют при комнатной температуре на 1 сутки. При образова-нии геля в пробирке через 2 часа реакцию считают резко положительной, через 12 часов - положительной, че-рез сутки - отрицательной. Реакция не является строго специфической для венерической лимфогранулемы.
Тест с фикса-цией комплемента (ФК)	Имеет диагностическое значение при выявлении титров ФК больше 1:64 после появления бубонов.

### 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 *S. trachomatis* серотипов L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> к тетрациклам и макролидам в настоящее время не описано. Приводим перечень средств и методов, применяемых в лечении больных венерическим лимфогранулематозом (табл. 83).

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-антител или микроиммунофлюоресцирующих антител. После начала лечения антибиотиками выделить возбудителя из пораженных участков не удается. 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 профилактики 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.

Таблица 83

### Средства и методы, применяемые в лечении больных венерическим лимфогранулематозом

Группы лекарственных веществ и методы	Особенности применения
<i>Этиотропная терапия:</i> 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
<i>Патогенетическая терапия</i>	Аутогемотерапия. Пирогенал. Гемотрансфузии. Витамины (А, В1, В6, РР) Биостимуляторы (алоэ, стекловидное тело и др.) Ферментные препараты (трипсин, лидаза) Анальгетики Кортикостероиды (в комплексной терапии стенозов и стриктур)

<i>Физиотерапия</i>	Ультразвук, аппликации парафина (эстиомен, рубцы, стриктуры)
<i>Хирургическое лечение, манипуляции</i>	Бужирование (аногениторектальный синдром, свищи). Нагноившиеся лимфатические узлы следует пунктировать толстой иглой через видимо неповрежденную кожу, аспирируя гной, при необходимости многократно. Хирургических разрезов необходимо избегать. Удаление пораженных лимфатических узлов оперативным путем не рекомендуется из-за возможного развития слоновости в дальнейшем. В этом случае целесообразнее рентгенотерапия

### 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 *S. trachomatis* вызывает развитие двух видов глазных болезней. В эндемичных по трахоме регионах, где распространено классическое заболевание глаз, чаще инфекцию вызывают представители штаммов *S. 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 Белоруссии 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 васкуляция (образование паннуса). По мере дальнейшего развития воспалительного процесса происходит рубцевание конъюнктивы, что в конечном итоге приводит к деформации века, 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 последующим рубцеванием роговицы и слепотой. Разрушение бокаловидных клеток конъюнктивы, слезных протоков и слезной железы может вы-

звать развитие синдрома “сухого глаза”, в результате чего 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 мази, нанося их на конъюнктиву в течение 21-60 суток. В случаях необходимости проводят хирургическую коррекцию деформированных (вывернутых) век. Можно использовать пероральный прием азитромицина в обычных дозировках. Пероральный прием эритромицина показан при лечении трахомы у детей младшего возраста и беременных женщин.

Важное значение имеет повышение социально-экономического уровня жизни и санитарно-гигиенической культуры населения. Меры иммунопрофилактики не разработаны.

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, общавшиеся 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 *S. trachomatis* (обычно это серовары D-K), передаваемыми половым путем.

#### **Этиология**

В неэндемичных по трахоме регионах, микроорганизмы, относящиеся к сероварам D-K, могут переноситься в глаза из половых путей, обычно вызывая развитие конъюнктивита с включениями в сочетании с кератитом или без него. В редких случаях приобретенное таким путем заболевание глаз прогрессирует вплоть до развития паннуса и образования 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 и трахома, проявляется сначала в виде конъюнктивита с наличием небольших лимфоидных фолликулов в конъюнктиве.

Инфицирование глаз локализованными в половых органах штаммами *S. trachomatis*, происходящее обычно у ведущих активную половую жизнь взрослых молодых людей, 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 недель 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 развиваются рубцевание конъюнктивы и выворот века, особенно у тех больных, которые в течение многих месяцев получали лечение кортикостероидами местного действия. Рецидив заболевания глаз развивается 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 вирусом простого герпеса (в течение первых 15 суток после начала заболевания), а позднее - от других форм хронического фолликулярного конъюнктивита. Обнаружение хламидий в окрашенных по методу Романовского-Гимзы мазках, посредством иммунофлюоресцентных исследований или бактериологического исследования посевов являются доказательством данной патологии.

Выявление антител в сыворотке крови не является доказательством хламидийного инфицирования глаз, поскольку у многих взрослых людей, ведущих активную половую жизнь, в крови имеются антитела. Диагностическим приемом может быть пероральный прием тетрациклина или эритромицина в течение 6 суток. Положительная симптоматическая реакция на такое лечение через 3-4 суток после начала лечения с большой степенью вероятности указывает на наличие конъюнктивита с включениями. В таких случаях лечение продолжают в течение 3 недель.

### **Лечение**

Взрослые, больные конъюнктивитом с включениями, хорошо поддаются лечению тетрациклином или эритромицином в обычных дозировках. Курс лечения составляет не менее 3-х недель.

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 требуется назначать антибиотики для местного применения.

### **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 требуется назначать антибиотики для местного применения. Специфическая профилактика не разработана.

### 1.6.5. Конъюнктивит с включениями у детей

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.

*S. 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.

Основой профилактики является выявление урогенитального хламидиоза у матери ребенка, ее лечение. Специфическая профилактика не разработана.

### 1.6.6. Орнитоз

#### Определение

Орнитоз - зоонозное природно-антропургическое инфекционное заболевание, вызываемое *C. psittaci*, с преимущественно аспирационным механизмом передачи возбудителя, характеризующееся 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. Термин "пситтакоз" является предпочтительным родовым термином для обозначения всех видов этого заболевания.

#### Этиология

Возбудителем орнитоза является *Ch. psittaci*, относящаяся к роду *Chlamydophilia*. Элементарные тельца имеют размеры 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 году 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, конарейки), 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 недель.

Естественная восприимчивость людей высокая. Известны повторные заболевания с интервалом до 2-х 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 межтканевую 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 об-

наруживаться до 7-10-го дня болезни. Дальнейшее распространение возбудителя с током крови вызывает поражение ряда органов с формированием в них вторичных очагов. Особенно часто страдают 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 (инапарантная) 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 цвета. 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. 84).

Таблица 84

### Классификация орнитоза (А.П. Казанцев, 1973)

Характер течения	Клинические формы
А. 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 (инапарантная) форма.
Б. Хронический орнитоз	1. Хроническая орнитозная пневмония. 2. Хронический орнитоз без поражения легких.

### ***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 месяцев.

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 иногда и час заболевания. Заболевание начинается с повышения температуры тела (у большинства она выше 39°C), сопровождающейся ознобом и интоксикацией. Температурная кривая носит волнообразный характер. Колебаниям температуры тела сопутствуют 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 двух дней до месяца и более. Характер температурной кривой зависит от тяжести заболевания. При среднетяжелой форме заболевания лихорадка продолжается, как правило, от 8 до 15 дней, температура быстро достигает максимального уровня (обычно свыше 39°C). Снижение температуры до нормы происходит литически и сопровождается потливостью или обильным потом. При тяжелых формах острого орнитоза лихорадка чаще длится до 3 недель.

Изменения кожи и слизистых при орнитозе встречаются редко, наиболее характерна 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 половины больных появляются ломящие боли 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 наложении вторичной микробной инфекции она становится слизисто-гноющей, 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 бронхов.

При острых формах орнитоза кашель сохраняется около двух недель. У ряда больных пневмонической формой орнитоза кашель может отсутствовать на всем протяжении болезни.

Примерно у половины больных появляются боли в грудной клетке, которые могут локализоваться за грудиной или в боку. Они обычно колющие, связаны с актом дыхания, носят 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 удастся.

Аускультативно определяется жесткое дыхание, на ограниченном участке могут прослушиваться свистящие сухие хрипы, реже влажные мелкопузырчатые.

Рентгенологические 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 дню болезни, а интерстициальные сохраняются до 23-го и даже до 45-го дня болезни. Однако у 10-30 % больных рентгенологические изменения в легких могут отсутствовать. В отдельных случаях могут определяться более плотные затемнения, обусловленные ателектазами, возникновение которых связано с нарушением бронхиальной проходимости. Довольно часто определяется 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, так как она редко наблюдается при бактериальных и микоплазменных пневмониях. С первых дней болезни снижается артериальное давление, в тяжелых случаях до развития коллапса. В генезе его большое значение имеет поражение симпатико-адреналовой системы. Изменения миокарда развиваются в результате токсического воздействия возбудителя орнитоза и его токсических продуктов на сердечную мышцу. Имеет также значение нарушение иннервации сердца вследствие пораже-

ния вегетативной нервной системы, снижения артериального давления, 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 Р, вплоть до изоэлектрической линии во всех отведениях, уплощение и двухфазность зубца Т. 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 желудочно-кишечного тракта 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 части больных отмечаются вздутие и умеренные боли в животе при пальпации. Наблюдается тенденция к задержке стула или запоры, особенно у лиц пожилого возраста.

К концу первой недели заболевания у большинства больных отмечается увеличение печени. Гепатомегалия сохраняется от 10 дней до месяца. В редких случаях при тяжелых формах заболевания может появляться 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 являются обязательными для всех клинических форм орнитоза. Они проявляются в виде общетоксических симптомов в лихорадочный период болезни и астено-вегетативных изменениях, длительно сохраняющихся в период реконвалесценции. Общетоксические симптомы проявляются прежде всего головной болью — постоянным и ранним признаком орнитоза. Локализуется она обычно в лобно-теменной, реже в лобной областях. Практически у всех больных наблюдается 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 может появляться бред, потеря ориентации, полубморочное 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 центральной нервной системы: от умеренных функциональных расстройств до грубых поражений в виде менингитов, энцефалитов, инфекционного психоза. Функциональные изменения центральной нервной системы 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 центральной нервной системы, такие как менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты, менингомиелиты, инфекционный психоз, невриты и полиневриты.

Изменения периферической крови характеризуются умеренным лейкоцитозом в начальном периоде заболевания с уменьшением в дальнейшем до нормы или развитием лейкопении. СОЭ, как правило, ускорена с первых дней болезни.

В период ранней реконвалесценции у части 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 при тяжелых формах орнитоза реконвалесценция происходит медленно и полное восстановление сил больного наступает лишь через 2-2,5 месяца. У некоторых больных 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 и явления интоксикации сохраняются в большинстве случаев 2-3 дня, редко до недели. Температура тела падает критически, симптомы интоксикации быстро исчезают. Клинические симптомы поражения органов дыхания выражены не резко, 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 недель.

#### ***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 все-

гда протекают тяжело, заболевание может протекать и в форме средней тяжести с относительно быстрым исчезновением признаков менингита и поражения легких.

Орнитозный менингит. Менингеальный синдром при орнитозе может или наслоиться 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 цереброспинальной жидкости определяется небольшой цитоз, умеренное увеличение количества белка. Кроме того, в редких случаях могут присоединяться симптомы энцефалита 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 спинномозговой жидкости.

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 со стороны крови, что напоминает клинику тифо-паратифозного заболевания. Отдельными 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 астено-вегетативные 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.Ф.Мeyer и В.Еddie (1951) описали клиническое наблюдение, при котором заболевание протекало тяжело, с выраженным токсикозом, высокой лихорадкой, делириозным состоянием, пневмонией. После выписки из стационара у больного долго сохранялся кашель с выделением мокроты, недомогание, слабость. В течение

восьми 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 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, сохраняется интоксикация, вегето-сосудистые 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 окружающему, 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 вегетативно-сосудистые изменения - акроцианоз, мраморность окраски кожи, гипергидроз ладоней, тремор век, пальцев. В крови тенденция к лейкопении, СОЭ нормальная или немного ускорена.

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 двух дней, и появления симптомов общей интоксикации. Вновь определяются изменения в легких в виде усиления имевшихся ранее воспалительных явлений или проявления процесса в другой, ранее не пораженной доле легкого. При рецидиве лихорадка, как правило, бывает менее выраженной и менее длительной. Рецидивы заболевания чаще всего возникают в сроки от 6 до 30 дней от начала болезни.

В отдельных случаях может наблюдаться 2 и более рецидивов.

Осложнения при орнитозе наблюдаются редко. В ряде случаев они могут быть обусловлены наслоением вторичной микрофлоры. Наиболее опасными осложнениями, которые могут привести к летальному исходу, являются миокардит с развитием острой сердечной недостаточности, коллапса, тромбофлебиты с последующей тромбоэмболией легочной артерии.

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, микоплазменную инфекцию.

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 дня заболевания возможна постановка внутрикожной пробы с орнитином. Через 24-48 часов 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 дня болезни. Диагностический титр 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 один раз в день в течение 5 дней.

Эффективно также назначение тетрациклина в суточной дозе 1,2-1,5 г или доксициклина 0,2 г/сут. Длительность курса лечения определяется тяжестью течения болезни, обычно до 5 дня нормальной температуры при

исчезновении признаков пневмонии. При сохранении патологии в легких антибиотики отменяют на 9-12 день нормальной температуры. Преждевременная отмена антибиотиков, неадекватная терапия способствуют появлению рецидивов и хронизации процесса.

Наряду с антибактериальной терапией проводят дезинтоксикационную терапию, в тяжелых случаях показано назначение глюкокортикостероидных гормонов, нестероидных противовоспалительных и десенсибилизирующих средств.

При хроническом течении заболевания рекомендуется витаминотерапия, общеукрепляющие средства. Диспансерное наблюдение за переболевшим осуществляется в течение 2 лет. Клинические осмотры проводят через 1, 3, 6, 12 месяцев, далее 1 раз в год. При этом проводится флюорография и ставится 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 извне в страну. На птицеводческое хозяйство, в котором выявлены заболевания орнитозом, накладывают ограничения в течение 6 месяцев 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 суток антибиотиками - доксициклином 1 раз в сутки по 0,2 г, тетрациклином 3 раза в сутки по 0,5 г.

Иммунопрофилактика не разработана.

Информация о заболевшем направляется в региональный центр гигиены и эпидемиологии в виде "Экстренного извещения" не позднее 12 часов после выявления больного. Лечебно-профилактическое учреждение, уточнившее, изменившее или отменившее диагноз, обязано в течение 24 часов отослать новое извещение.

## **1.6.7. Пневмохламидиоз**

### **Определение**

Пневмохламидиоз - заболевание, относящееся к антропонозам, характеризуется острым началом, лихорадкой и преимущественным поражением органов дыхания.

### **Этиология**

*Chlamydia pneumoniae* - патогенный облигатный внутриклеточный грамотрицательный микроорганизм, элементарные тельца которого

при электронномикроскопическом исследовании имеют типичную грушеподобную форму, в отличие от округлых элементарных телец других видов хламидий. *Chlamydomphila 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 *rRNA*, *kdtA* (KDO-трансфераза, 60 кДа-белка, 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 1 229.3 т. п. н. (1 052 гена) для AR-39. Он оказался больше ранее секвенированного генома *C.trachomatis*. Штаммы *C.pneumonia* содержат липополисахарид, МOMP, 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 *Chlamydomphila*. Сравнительная оценка протеиновых полос различных штаммов *C.pneumonia* показала их идентичность, различия наблюдались лишь в количественных пропорциях. Все штаммы выявили наибольшее количество протеинов с молекулярным весом 98, 70, 54, 40 и 30 кДа. В иммуноблоте показано наличие у всех штаммов видоспецифического протеина 54 кДа, играющего важную роль в иммунном ответе, а также показана 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 грамотрицательных 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 грамотрицательных патогенов растений и жи-

вотных, 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) этой клетки. У хламидий в III тип секретирования вовлечены по крайней мере четыре не связанных 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, контаминированный возбудителем. Необходимо отметить, что *S.pneumoniae* неустойчива в окружающей среде и высокочувствительна к обычным дезинфицирующим средствам.

Первичная связь *S.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 среди молодых людей, у которых инфекция часто протекает бессимптомно или в легкой форме и в ряде случаев остается нераспознанной. *S.pneumoniae* является также причиной серьезных поражений дыхательной системы у пожилых людей (пневмонии и бронхиты с выраженной симптоматикой). На долю *S.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 гг. наблюдалось 4 эпидемических вспышки пневмоний (заболеваемость колебалась от 60 до 84 на 1000). 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, *S.pneumoniae* выявляют в 12% случаев.

В странах Европы и США инфекции, вызванные *S.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 *S.pneumoniae* наблюдается и у детей в возрасте до 5 лет. Имеются сведения о том, что инфекция, вызванная *S.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 *S.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 *S.pneumoniae*, часто значительно превышают титры антител к *S.trachomatis*. Однако вопрос развития иммунитета к *S.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 *S.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 *S.pneumoniae* стимулирует продукцию бета-интерлейкина-1, гамма-интерферона и альфа-TNF, а также интерлейкина-8 и интерлейкина-6. Увеличение уровня медиаторов иммунного ответа усиливает местный воспалительный ответ на *S.pneumoniae*. Цитокиновый ответ на проникновение *S.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 атеромах коронарных артерий и

аорты при инфаркте миокарда. Показана большая статистически значимая связь между частотой обнаружения антител к *S.pneumoniae* и атеросклерозом коронарных и каротидных артерий, в связи с чем выдвинута концепция роли *S.pneumoniae* в патогенезе коронарной болезни. Показана возможность инфицирования и размножения *S. 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 важным фактором в атерогенезе, стимулируя выработку макрофагами альфа-фактора некроза опухоли и экспрессию металлопротеиназы, желатиназы 92 кДа и способствуя разрушению тканей сосудов.

Необходимо отметить, что персистенция *S.pneumoniae* в мононуклеарных клетках плохо изучена. Имеется ряд сообщений, подтверждающих присутствие ДНК *S.pneumoniae* в периферийных мононуклеарных клетках крови у пациентов с коронарной недостаточностью, причем чаще у курильщиков.

Таким образом, можно предположить, что *S.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 *S.pneumoniae* в развитии бронхиальной астмы и реактивного артрита. Острая инфекция респираторного тракта, вызываемая *S.pneumoniae*, может привести к развитию хронического астматического процесса из-за дальнейшей возможной хронизации инфекционного процесса и продуцирования в легких хламидийных компонентов, обладающих аллергенным действием.

### **Клиника**

Инкубационный период составляет приблизительно 21-30 дней. В среднем инкубационный период составил 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 людей 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, *S.pneumoniae* способна вызывать тяжелые заболевания нижних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных больных. Не исключено, что *S.pneumoniae* отягощает патогенез хронического бронхита. Выявление специфических IgA в сыворотке, наличие специфических секреторных IgA и ДНК в слюне свидетельствует о возможности присутствия данного возбудителя в легких более чем у 50% больных хро-

ническим 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 группах, 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. 85).

Таблица 85

## Классификация пневмохламидиоза

№ п/п	Формы заболевания	Патозология
1.	Острые	Пневмонии, риниты, фарингиты, назофарингиты
2.	Хронические	Бронхиальная астма, хронический бронхит Коронарная болезнь, эндокардиты
3.	Бессимптомные (латентные)	

*Пневмоническая форма*

Общими клиническими признаками заболевания являются лихорадка, насморк, кашель, который длится более 3 недель. Заболевание начинается чаще всего остро, с повышения температуры тела до 38-39<sup>0</sup>С, интоксикации, болей в мышцах, иногда появляются боли в груди. У части больных отмечены боли 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. При этом 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 микстинфекцией. Рентгенологические изменения в легких исчезают через 12-30 дней. У трети больных отмечается увеличение шейных лимфатических узлов.

В общем анализе крови часто отмечается лейкоцитоз нейтрофильного характера, но у 20-25% больных заболевание может протекать и при нормальных показателях лейкоцитов.

У 10-15% заболевание протекает в виде ринита, фарингита, сохраняющихся в течение нескольких дней. Поражения легких при этом отсутствуют.

#### *Бессимптомная форма*

Бессимптомные формы характеризуются носительством возбудителя при отсутствии 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 рентгенологических изменений. При длительном персистировании хламидий возможно появление рецидивов заболевания, возникновение хронических форм болезни. Культура хламидий может быть выделена из носоглоточных смывов даже через 12 месяцев 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 являться 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 *S.pneumoniae*, 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 *S.pneumoniae* при различных атеросклеротических заболеваниях. Более чем в 40 исследованиях обнаружена связь между присутствием специфических антител и заболеванием, в некоторых исследованиях она не прослеживалась. Частота выявления антител к

*S. pneumoniae* у лиц с доказанной сердечно-сосудистой патологией составляла в проведенных исследованиях 80-85%. Описаны единичные случаи возникновения эндокардита хламидийной этиологии.

Хроническая хламидийная инфекция кардиоваскулярной системы может быть связана с атеросклерозом, аневризмой аорты, острым инфарктом миокарда, с хронической сердечно-сосудистой патологией, миокардитами. Показана взаимосвязь между развитием гипертензии у людей и наличием инфекции, вызванной *S. pneumoniae*. Установлена высокая частота персистенции *S. pneumoniae* 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 *S. pneumoniae*, отмечено снижение количества высоконасыщенных липопротеинов и увеличение триглицеридов. В отдельных работах показана возможная связь между атерогенным липидным профилем и наличием специфических антител к *S. pneumoniae*. Возможно, изменения в липидном профиле могут лежать в основе связи *S. pneumoniae* с ишемической болезнью сердца, что было показано в случаях ангиографически подтвержденной ишемической болезни сердца (Murray L.J. et al., 1999; Thorn D.H. et al., 1991). Как показали исследования, сердечно-сосудистая патология, опосредованная *S. pneumoniae*, индуцируется антигенной мимикрией возбудителя к специфическому протеину сердечной мышцы. Установлена гомология нуклеотидных последовательностей тяжелой цепи сердечного специфического мышечного альфа-миозина с богатым цистеином мембранным протеином 60 кДа *S. pneumoniae*, что может индуцировать аутоиммунные процессы в сердечной патологии (Bachmaier K. et al., 1999). Установлено, что инфекция, вызываемая *S. pneumoniae*, 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, специфических иммунных комплексов, показали, что острый инфаркт миокарда у абсолютного большинства больных связан с сероконверсией против ЛПС-эпитопов *S. pneumoniae* (Weib B. et al., 1999), что может быть следствием обострения хронической болезни, вызванной *S. pneumoniae*. У больных острым инфарктом миокарда обнаруживаются более высокие показатели значений специфических Ig A. Вместе с тем, необходимы более углубленные исследования, чтобы оценить роль внутриклеточных патогене-

нов, прежде всего *S.pneumonia*, в развитии острых сердечнососудистых синдромов.

Из представленных выше данных следует, что необходимо проведение широкомасштабных клинических исследований, направленных на оценку эффективности применения антихламидийных антибиотиков в лечении ишемической сердечно-сосудистой патологии, с учетом возможной роли *S.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 *S.pneumonia* антихламидийными препаратами, возможно, оказывает профилактическое противоатерогенное действие 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 *S.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, способствует неоднократное в течение жизни реинфицирование человека *S.pneumonia*, которое приводит к активации вялотекущего аутоиммунного процесса, Т-клеточного звена иммунитета, поддерживая таким образом интрамуральный хронический воспалительный процесс. Возможно, что не только *S.pneumonia*, но и другие возбудители в атеросклеротической бляшке, таких как цитомегаловирус, вирус герпеса, *Porphomonas gingivalis* и *Streptococcus sanguis*, могут вызывать повреждение клеток сосудов, приводя в дальнейшем, в ассоциации с классическими факторами риска, к развитию сердечно-сосудистой патологии и появлению атеросклеротических изменений в сосудах.

### **Диагностика**

Диагностика пневмохламидиоза вызывает значительные трудности, так как 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 Ig M-антител методом ИФА сыворотки крови. Последний метод имеет значение, главным образом, для

ретроспективной диагностики, так как антитела в сыворотке крови обнаруживаются лишь через 3 недели 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 *S.pneumonia* в сосудистой стенке, в частности в атеросклеротической бляшке.

Необходимо отметить, что ДНК-методы амплификации *S.pneumonia* недостаточно стандартизованы. Отмечаются существенные различия в оценке чувствительности и специфичности ПЦР-анализа, используемого для выявления ДНК *S.pneumonia* в клинических образцах. Отработка методов экстракции ДНК *S.pneumonia* из ткани сосудов, удаление соответствующих ингибиторов ПЦР-реакции позволит существенно улучшить лабораторную диагностику. Большое значение в ДНК-диагностике заболеваний, вызванных *S.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-дневные, но и 3-дневные курсы лечения азитромицином. Удобный курс терапии азитромицином (1,5 г - по 0,5 г в сут. 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 0,15 г через 12 часов или 0,3 г через 24 часа per os 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 МOMP, отр-2 и Hsp 60, которые в экспериментах на животных показали обнадеживающие результаты, свидетельствующие о возможности создания вакцины против *S.pneumonia* (Penttila T. et al., 2000).

## **1.7. Бактериальные инфекции с преимущественным поражением уrogenитального тракта**

### **1.7.1. Сифилис**

#### **Определение**

Сифилис – это общее хроническое инфекционное заболевание, передающееся преимущественно при половых контактах, с разнообразными клиническими проявлениями, характеризующееся периодичностью течения, при котором могут поражаться различные органы и системы.

#### **Этиология**

Возбудитель сифилиса — бледная трепонема (*Treponema pallidum*) имеет три формы существования: спиралевидную (типичную), инцистированную и L-форму. При ранних заразных формах сифилиса доминирующей является спиралевидная. Типичные бледные трепонемы представляют собой тонкие спиралевидные микроорганизмы длиной 6—14 мкм, толщиной 0,25—0,30 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 4°C микроорганизмы сохраняют жизнеспособность не менее 24 часов. Трепонемы быстро погибают при высушивании и повышении температуры до 42°C, 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, 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 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).

### Клиника

Классификация сифилиса включает в себя клинические варианты проявления инфекции и время от момента заражения.

Характеристика различных периодов и форм сифилиса представлена в таблице 86.

Таблица 86

### Характеристика периодов и форм сифилиса

Периоды (или формы)	Краткая характеристика форм сифилиса
1	2
Инкубационный период	Время от инфицирования до появления твердого шанкра (язвы) или эрозии (первичной сифиломы), в среднем 3-4 недели (от 8-15 до 190 дней)
Первичный сифилис половых органов и др. локализаций (7-8 недель): Первичный серонегативный сифилис с клиническими проявлениями	Наличие эрозий или язв в области гениталий (или другой локализации) с хрящевидным инфильтратом в основании, регионарный

(3-4 недели)	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
Первичный серопозитивный сифилис с клиническими проявлениями (3-4 недели)	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, фагеденизация
Первичный скрытый сифилис	Отсутствие клинических проявлений у лиц, начавших лечение в первичном периоде. RW положительна
Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек (длительность до 3-5 лет): Вторичный свежий сифилис (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 рта, полиаденит, редко лейкодерма. Обнаруживаются остатки твердого шанкра. RW, РИТ, РИФ положительны, в мокнущих сифилидах обнаруживается бледная трепонема
Вторичный рецидивный сифилис	Немногочисленные полиморфные высыпания (см. Вторичный свежий сифилис), возможны полиартрические синовиты, тендосиновиты, артралгии и признаки поражения нервной системы. RW, РИТ, РИФ положительны, в мокнущих сифилидах обнаруживается бледная трепонема
Вторичный скрытый сифилис	Без клинических проявлений, по срокам соответствует вторичному периоду, или у лиц, недостаточно лечившихся в первичном периоде. RW положительна у 50% больных, РИТ, РИФ положительны
Третичный период (развивается через 5-15 лет и более): Третичный активный сифилис	Бугорки, гуммы, язвы, деформирующие и мозаичные рубцы в коже и подкожной клетчатке. Гуммы, язвы мягкого и твердого неба, слизистой 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 выше, 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 реагинов в РСК у больных 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 раза. 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
Врожденный сифилис: Ранний врожденный сифилис (сифилис плода и у детей младше 2 <sup>х</sup> 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 пузырчатка, папулезная инфильтрация Гохзингера. Серологические реакции положительны. 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 врожденный сифилис (у детей старше 2 лет)	Триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, лабиринтит, зубы Гетчинсона); поражения кожи, внутренних органов, костей, наблюдаемые в третичном периоде. Обнаруживаются другие костные дистрофии. КСР положительны в 75 - 80% случаев
Скрытый врожденный сифилис	Анамнез матери, отсутствие клинических проявлений, положительные серологические реакции, спинномозговая жидкость без патологии
Нейросифилис: Сифилис нервной системы ранний (давность заболевания до 5 лет)	Скрытый менингит, острый генерализованный менингит, подострый (базальный) менингит, гидроцефалия, ранний менингovasкулярный сифилис, менингомиелит, невриты. КСР, РИТ, РИФ положительны в сыворотке крови. В спинно-мозговой жидкости КСР положительны в 50% случаев, РИФ положительна у всех больных, выявляются повышенные цитоз и белок. Дополнительно проводят компьютерную и магниторезонансную томографию, ЭЭГ. Возможно асимптомное течение менингита, который устанавливается на основании положительных серологических исследований крови и СМЖ (КСР, РИФ, цитоз, белок), тщательного анамнеза
Сифилис нервной системы поздний (давность заболевания более 5 лет)	Скрытый поздний менингит, поздний диффузный менингovasкулярный сифилис, васкулярный сифилис, гуммы мозга, прогрессирующий 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)
Сифилис висцеральный: - 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, гуммы 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 (КСР; МРП или ее аналогов – VDRL, RPR, РПГА, РИФ-абс, ИФА, в ряде случаев – РИБТ, ПЦР). Исследование спинномозговой жидкости 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 обследование 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. 87). Поэтому при введении натриевой соли пенициллина в дозе 500 тыс. ЕД оптимальным является интервал между внутримышечными инъекциями 4 часа (6 раз в сутки), а в дозе 1 млн ЕД - 6 часов (4 раза в сутки).

Препараты пенициллина "средней" дюрантности российская 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 0,6-1,2 млн. ЕД обеспечивается поддержание трепонемоцидной концентрации пенициллина в организме на протяжении 12-24 часов.

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 месяцев. Лицам, у которых с момента контакта с больным сифилисом прошло от 2 до 4-х месяцев, проводится двукратное клинико-серологическое обследование с интервалом в 2 месяца. Если с мо-

мента контакта прошло более 4<sup>х</sup> месяцев, то проводится однократное клинико-серологическое обследование. Превентивное лечение реципиента, которому перелита кровь больного сифилисом, проводится если с момента трансфузии прошло не более 3-х месяцев. Если прошло от 3 до 6-ти месяцев, то реципиент подлежит клинико-серологическому контролю дважды с интервалом в 2 месяца. Если после переливания крови прошло более 6-ти месяцев, то проводится однократное клинико-серологическое обследование.

При выявлении у больного сифилисом гонореи, трихомониаза 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 кардиолипиновым антигеном. Однако у некоторых больных антитела к бледной трепонеме не образуются и серологические реакции на сифилис отрицательны.

Для лечения сифилиса у ВИЧ-инфицированных применяют пенициллины (если к ним нет аллергии). Рекомендуются 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, и 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.

Таблица 87

Этиотропная терапия сифилиса  
(Summary of 2001 European STD Treatment Guidelines)

Диагноз	Рекомендуемые препараты	Дозы, способ применения	Альтернативные препараты и другие мероприятия
---------	-------------------------	-------------------------	---

<p>Ранний сифилис (первичный, вторичный и ранний скрытый с давностью заболевания до 1 года)</p> <p>При аллергии на пенициллин или невозможности проведения парентеральных инфузий</p>	<p>Бензатин-пенициллин или</p> <p>Прокаин-пенициллин или</p> <p>Бензил-пенициллин</p> <p>Доксициклин или</p> <p>Тетрациклин или</p> <p>Эритромицин</p>	<p>2,4 млн ед в/м (в каждую ягодицу по 1,2 млн ед), однократно</p> <p>600 000 ед в/м ежедневно 10-14 дней</p> <p>1 млн ед в/м ежедневно, 10-14 дней</p> <p>200 мг внутрь 1 раз в день 14 дней или по 100 мг 2 раза в день 14 дней</p> <p>500 мг внутрь 4 раза в день 14 дней</p> <p>500 мг внутрь 4 раза в день 14 дней</p>	<p>Раствор лидокаина можно вводить для уменьшения болезненности инъекции</p> <p>Можно применить биклиноциллин (бенетамин-пенициллин 1 млн ед). 1,67 млн ед в/м, по пятницам (на выходные дни)</p> <p>Азитромицин 500 мг 1 раз в день в течение 10 дней или</p> <p>Цефтриаксон 250-500 мг в/м 1 раз в день 10 дней</p>
<p>Сифилис поздний скрытый (с давностью больше 1 года или с неустановленным сроком заражения), кардиоваскулярный или гуммозный сифилис</p> <p>При аллергии на пенициллин или невозможности проведения парентеральных инфузий</p>	<p>Бензатин-пенициллин или</p> <p>Прокаин-пенициллин или</p> <p>Бензил-пенициллин</p> <p>Доксициклин или</p> <p>Тетрациклин или</p> <p>Эритромицин</p>	<p>2,4 млн ед в/м (в каждую ягодицу по 1,2 млн ед) на 1, 8 и 15 день</p> <p>600 000 млн ед в/м ежедневно 17-21 день</p> <p>1 млн ед в/м ежедневно 21 день</p> <p>200 мг ежедневно 1 раз в день 21-28 дней</p> <p>или</p> <p>100 мг 2 раза в день 21-28 дней</p> <p>500 мг внутрь 4 раза в день 28 дней</p> <p>500 мг внутрь 4 раза в день 28 дней</p>	<p>Раствор лидокаина для уменьшения болезненности инъекции</p> <p>Можно применить инъекцию биклиноциллина (бенетамин-пенициллин 1 млн ед) 1,67 млн ед в/м, по пятницам (на выходные дни)</p>
<p>Нейросифилис, сифилис органа зрения</p> <p>При аллергии на пенициллин или невозможности проведения парентеральных инфузий</p>	<p>Бензил-пенициллин или</p> <p>Прокаин-пенициллин</p> <p>Доксициклин</p>	<p>12-24 млн ед в/в ежедневно по 2-4 млн ед каждые 4 часа в течение 10-21 дня</p> <p>0,15 млн ед/кг в день в/в, разделенных на 6 доз (вводят каждые 4 часа), 10-14 дней</p> <p>1,2-2,4 млн ед в/в ежедневно 10-21 день</p> <p>200 мг внутрь 2 раза в день 28-30 дней</p>	<p>1. Контроль динамики клинических проявлений нейросифилиса</p> <p>2. При сифилисе органа зрения, кардиоваскулярном или гуммозном сифилисе дополнительно применяют Пробенецид по 500 мг внутрь 4 раза в день 10-21 день</p>
<p>Ранний сифилис у беременных (меньше 1 года).</p> <p>При аллергии на пенициллин</p>	<p>Бензатин-пенициллин или</p> <p>Прокаин-пенициллин</p> <p>Азитромицин или</p> <p>Цефтриаксон</p>	<p>2,4 млн ед в/м (в каждую ягодицу по 1,2 млн ед) в 1 и 8 дни</p> <p>600 000 - 1,2 млн ед в/м ежедневно 10-14 дней</p> <p>500 мг внутрь 1 раз в день 10 дней</p> <p>250-500 мг в/м ежедневно</p>	

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 диагноза 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 часов. Превентивное лечение проводится в течение 8 суток (16 инъекций). Больным первичным и вторичным сифилисом с давностью инфекции до 4 месяцев препарат вводят внутривенно 10 суток (20 инъекций), затем больные принимают кларитромицин внутрь по 0,25 г 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 10 дней. При сифилисе вторичном с давностью инфекции более 4 месяцев и раннем скрытом препарат вводят вначале внутривенно в течение 14 суток (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, спинномозговую жидкость) 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 1,0-2,0 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-х месяцев. Препарат назначается по 0,5 г в день в течение 10-14 суток. У больных вторичным сифилисом с давностью инфекции более 6-ти месяцев и ранним скрытым сифилисом лечение азитромицином нередко оказывается неэффективным.

Современные методы антибактериальной химиотерапии ранних форм сифилиса позволяют в большинстве случаев достигать положитель-

ных 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 первом триместре беременности. В разные сроки беременности применяются различные методики лечения сифилиса (табл. 88). С целью профилактики выраженной реакции обострения Яриша-Герксгеймера, при которой возможны токсические нарушения плода, за 30-60 минут 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.

Таблица 88

## Химиотерапия сифилиса у беременных \*

Формы сифилиса	Рекомендуемая терапия	Альтернативная терапия
<b>При сроке беременности менее 18 недель</b>		
<i>Первичный</i>	Бензатин-бензилпенициллин 2,4 млн. ЕД в/м, на курс 2 инъекции с интервалом в 1 неделю или Бициллин-1 2,4 млн ЕД в/м 1 раз в 5 дней, на курс 3 инъекции или Бицилин -3 1,8 млн. ЕД в/м или Бициллин-5 1,5 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, всего 5 инъекций или Прокаин-пенициллин 1,2 млн ЕД в/м ежедневно, всего 10 инъекций или Новокаиновая соль пенициллина 600000 ЕД в/м 2 раза в сутки в течение 10 дней или Бензилпенициллина натриевая соль 1 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 10 дней	Ампициллин или оксациллин 1,0 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 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 15 дней
<i>Вторичный и ранний скрытый</i>	Бензатин-бензилпенициллин 2,4 млн ЕД в/м, на курс 3 инъекции с интервалом 7 дней или Бициллин- 1 2,4 млн ЕД в/м, на курс 6 инъекций с интервалом 5 дней или Бициллин -3 1,8 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, на курс 10 инъекций или Бициллин-5 1,5 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, на курс 10 инъекций или Прокаин-пенициллин 1,2 млн. ЕД в/м ежедневно в течение 20 дней, или Новокаиновая соль пенициллина 600 000 ЕД в/м 2 раза в сутки в течение 20 дней или Бензилпенициллина натриевая соль 1 млн. ЕД в/м каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 20 дней	Ампициллин или оксациллин 1.0 г в/м 4 раза в сутки в течение 28 дней или Цефтриаксон 500 мг в/м ежедневно, всего 10 инъекций или Эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 30 дней
<b>При сроке беременности более 18 недель</b>		

<i>Первичный</i>	<b>Прокаин-пенициллин</b> 1.2 млн. ЕД в/м ежедневно, на курс 10 инъекций или <b>Новокаиновая соль пенициллина</b> 600 000 ЕД в/м 2 раза в сутки в течение 10 дней или <b>Натриевая соль пенициллина</b> 1 млн. 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
<i>Вторичный и ранний скрытый</i>	<b>Прокаин-пенициллин</b> 1.2 млн. ЕД в/м ежедневно в течение 20 дней, или <b>Новокаиновая соль пенициллина</b> 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. М., 2001. - Под ред. проф. Серова В.Н., проф. Кубановой А.А.

Профилактическое лечение показано женщинам, получившим специфическое лечение до беременности, у которых к началу беременности не произошла полная негатация 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 1.2 млн. ЕД в/м ежедневно в течение 10 дней или новокаиновая соль пенициллина 600 000 ЕД в/м 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 (с 32 недели 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. 89).

Таблица 89

## Методики профилактического лечения новорожденных

Препарат	Дозы, методика применения
<b>Бензилпенициллина натриевая соль</b>	100 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м, суточная доза делится на 6 инъекций, курс лечения 10 дней
<b>Новокаиновая соль пенициллина</b>	50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м, суточная доза делится на 2 инъекции с интервалом 12 часов в течение 10 дней
<b>Прокаин - пенициллин</b>	50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м 1 раз в сутки в течение 10 дней
<b>Бензатин - бензилпенициллин</b>	50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м 2 инъекции с интервалом 7 дней
Детям с непереносимостью <b>бензилпенициллина</b> возможно проведение лечения с применением полусинтетических пенициллинов (оксациллин, ампициллин)	Сохраняют ту же продолжительность терапии, что и при применении <b>бензилпенициллина</b> с профилактической целью
Профилактическое лечение <b>цефтриаксоном</b>	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<sub>абс</sub>, РИТ, ИФА. IgM), наличия кожных проявлений, костных изменений (остеохондриты, периоститы), начальных изменений слизистой оболочки глаза (хориоретиниты), явлений специфического ринита, увеличения печени и селезенки, патологии ликвора. Из перечисленных признаков могут обнаруживаться не все, однако, то или иное их сочетание. Детям с ранним врожденным сифилисом проводится специфическое лечение по одной из следующих методик (табл. 90)

Таблица 90

Специфическое лечение детей, больных ранним  
врожденным сифилисом

Препарат	Дозы, методика применения
<b>Натриевая соль бензилпенициллина</b>	100 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м - суточная доза делится на 6 инъекций с интервалом 4 часа в течение 14 дней
<b>Новокаиновая соль бензилпенициллина</b> или <b>Прокаин - пенициллин</b>	50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м - суточная доза делится на 2 инъекции с интервалом 12 часов 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 <b>Бензатин - бензилпенициллином</b>	50 000 ЕД на 1 кг массы тела - разовая доза делится пополам и вводится в две ягодички. Курс лечения - 3 инъекции с интервалом 7 дней
Лечение при патологии в ликворе, либо без ликворологического обследования может быть проведено <b>натриевой, новокаиновой солью пенициллина или прокаин-пенициллином</b> по вышеуказанным методикам. Не рекомендуется применение дюрантных препаратов пенициллина. При непереносимости <b>бензилпенициллина</b> следует использовать полусинтетические пенициллины ( <b>оксациллин, ампициллин</b> )	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 <b>бензилпенициллина</b>

Дети, родившиеся от матерей, больных сифилисом, но без признаков сифилиса подлежат клинико-серологическому контролю в течение 1 года независимо от того, получали они профилактическое лечение или нет. Первое клинико-серологическое обследование проводится в возрасте 3-х месяцев: клинический осмотр педиатра, консультации невропатолога, окулиста, отоларинголога, серологические тесты КСР (РМП), РИТ, РИФ, РПГА, ИФА. Если в это время результаты

указанных реакций отрицательны и клинические исследования не выявили патологии, то обследование повторяют в возрасте 1 года, перед снятием с учета. Если в 3-х месячном возрасте отмечена позитивность каких-либо серологических тестов, то повторное обследование проводят в возрасте 6-ти, а затем 12-ти месяцев.

Дети, получившие специфическое лечение по поводу раннего врожденного сифилиса, проходят клинко-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 месяцев после окончания специфической этиотропной терапии РСК с трепонемным и кардиолипновым антигенами и МРП с кардиолипновым антигеном остаются без динамики стойко положительными или титр реактивов снижается меньше, чем в 4 раза. Таким пациентам назначается дополнительное лечение. Дополнительное лечение антибиотиками больным серорезистентным сифилисом проводится однократно в сроки от 6 месяцев до 18 месяцев после основного лечения ранних форм сифилиса с учетом динамики КСР. Больные с серорезистентностью должны консультироваться иммунологом с целью определения путей коррекции выявленных нарушений в системе иммунитета. Для дополнительного лечения не могут использоваться препараты бензатин-бензилпенициллина (ретарпен, экстенциллин), бициллины, как не обеспечивающие 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 в дозе 6 млн ЕД 4 раза в сутки с интервалом 6 часов в течение 14 суток. Можно применять доксициклин (по 0,1 г 2 раза в сутки перорально в течение 30 суток), цефтриаксон (суточная доза 1,0 г, вводится внутримышечно в одной инъекции ежедневно или по 0,5 г 2 раза в день с интервалом 12 часов 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 иммунокорректирующей 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 уrogenитального 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,  $\beta$ -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 века в развитых странах, в начале XXI века вновь отмечается рост распространенности этой болезни.

### **Клиника**

Генитальные проявления гонококковой инфекции характеризуются воспалением слизистой уретры у мужчин, шейки матки, уретры и желез преддверия влагалища у женщин, вульвитов и вагинитов у девочек, у пассивных гомосексуалистов прямой кишки. 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 орогенитальных контактах могут поражаться глотка, миндалины, слизистая рта, десен. У новорожденных гонококки вызывают развитие конъюнктивита, кератита, которые при отсутствии 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-х месяцев (появление в уретре инфильтратов и их фиброзирование).

Гонорейная инфекция часто протекает в виде микст-инфекции и ассоциируется с хламидиями, уреа- и микоплазмами, которые вызывают по-

стгонококковые 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 вируса простого герпеса. 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 Грам-отрицательных диплококков;
- культуральное исследование для выделения чистой культуры типичных Грам-отрицательных, оксидазо-положительных 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 лечения.

### **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 века. 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 уровень устойчивости к пенициллинам составляет 78%, к тетрациклинам – 96%. 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 является общепринятым, что антибиотик не должен использоваться для лечения больных гонореей, если к нему устойчивы 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 бета-лактамазопродуцирующих 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, джосамицин); фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин и др.); линкасамиды (клиндамицин). Лечение гонококковой моноинфекции проводят с помощью цефалоспоринов II и III поколений (цефтазидим, цефтриаксон, цефуроксим, цефиксим др.), спектиномицина (аминоциклотол), фторхинолонов (табл. 69).

Учащение первичных 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 среди 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 проявлениями протекает диссеминированная гонококковая инфекция, которая может проявляться развитием гоносеписа, 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 (табл. 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 системы, опорно-двигательного аппарата и т.п.). В таких случа-

ях продолжительность стационарного лечения определяется степенью тяжести клинических проявлений и может составлять 2 - 4 недели.

Таблица 91

Этиотропное лечение гонококковой инфекции  
(Summary of 2001 European STD Treatment Guidelines)

Диагноз	Рекомендуемые препараты	Дозы, способ применения	Альтернативные препараты и другие мероприятия
<i>Инфекция уретры, шейки матки, прямой кишки</i>	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 внутри + пробеницид 1 г внутрь однократно Сультамициллин 2.25 г + пробеницид 1 г внутрь однократно или Амоксициллин 3 г + клавулановая кислота 250 мг + пробеницид 1 г внутрь однократно
<i>Беременные/кормящие</i>	Цефтриаксон или Спектиномицин или Амоксициллин	250 мг в/м однократно  2 г в/м однократно  2-3 г внутрь + пробеницид 1 г внутрь однократно	
<i>Инфекция глотки</i>	Цефтриаксон или Ципрофлоксацин или Офлоксацин	250 мг в/м однократно  500 мг внутрь однократно  400 мг внутрь однократно	
<i>При аллергии к <math>\beta</math>- лактамам</i>	Ципрофлоксацин или Спектиномицин	500 мг внутрь однократно  2 г в/м однократно	
<i>Диссеминированная гоно- кокковая инфекция</i>	Цефтриаксон или Цефотаксим или Ципрофлоксацин или Спектиномицин	1 г в/в или в/м каждые 24 часа в течение 7 дней 1 г в/в каждые 8 часов в течение 7 дней 500 мг в/в каждые 12 ча- сов в течение 7 дней 2 г в/м каждые 12 часов в течение 7 дней	Терапия может быть завершена через 24- 48 часов после ис- чезновения симпто- мов путем назначе- ния: Ципрофлоксацин внутри 500 мг в тече- ние 2 дней или Офлоксацин внутрь 400 мг в течение 2 дней или Цефиксим внутрь 400 мг в течение 2 дней

<i>Гонококковая офтальмия новорожденных</i>	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
---	----------------------------------	--	--

Условия оценки эффективности этиотропной терапии: эрадикация *Neisseria gonorrhoeae* и исчезновение клинических проявлений гонококковой инфекции.

При отсутствии указанных требований возможна следующая тактика:

- Назначают антибиотики или их комбинацию из других химических групп.
- Определяют чувствительность *N. gonorrhoeae* к антибиотикам, иногда б-лактамазную активность *N. gonorrhoeae* (при наличии показаний и лабораторных возможностей).

### Профилактика

Профилактика гонореи не отличается от профилактики 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 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 эндемичным 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; часть больных 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 месяца 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 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 недели 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 месяца (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 фуксином 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. 92).

Таблица 92

## Антибиотикотерапия шанкроида

Препараты	Дозы, способ применения
<i>Выбора:</i> Азитромицин или Цефтриаксон или Эритромицин	1 г внутрь однократно  250 мг в/м однократно  500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 сут
<i>Резерва:</i> Амоксициллин/клавуланат или ципрофлоксацин	500/125 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 сут 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 сут

При назначении указанных препаратов язвы мягкого шанкра начинают заживать обычно через неделю, крупные дефекты могут выполняться более двух недель. Регресс регионарных бубонов происходит более медленно, в ряде случаев требуется их дренирование. У ВИЧ-инфицированных необходим более продолжительный курс лечения; при выявлении сифилитической инфекции проводится ее специфическое лечение по установленным схемам.

Обследованию и лечению подлежат все половые партнеры больных мягким шанкром.

### Профилактика

Профилактика пахового лимфогранулематоза не отличается от профилактики других венерических заболеваний. Лица, имевшие контакт с больным 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 году 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 - Гим-

зы, при окраске по Райту – имеют вид бациллярных телец, окруженных хорошо очерченными капсулами. Неустойчивы к действию кислот, неподвижны. Размножаются *S. 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 благоприятствует влажный климат, высокая температура окружающей среды, несоблюдение правил личной гигиены и беспорядочные половые связи. Индивидуальную восприимчивость к *S. 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, в 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 месяцев 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 везикулопапулы), 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 струпами и некротическими массами. Донованозные язвы увеличиваются медленно по периферии, выделяют скудный, серозно-гнойный, иногда с примесью крови экссудат, создающий 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 второе место по частоте занимает донованоз полости рта. Для него характерны: болезненность и вовлечение в процесс зубов, губ, десен, щек, неба, 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, веррукозный, цветущий, некротический, склерозирующий, слизистый, смешанный варианты донованоза.

Наиболее часто встречается язвенная форма донованоза, которая отличается склонностью к развитию вегетаций, серпигинирующему 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. 93).

Таблица 93

Этиотропная терапия донованоза  
(Summary of 2001 European STD Treatment Guidelines)

Рекомендуемые препараты	Дозы, способ применения	Альтернативные препараты и другие мероприятия
Ко-тримоксазол или Доксициклин или	2 x 480 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней 100 мг внутрь 2 раза в день в течение 14 дней	Гентамицин применяют как дополнительное средство для пациентов, у которых не наблюдается положительных сдвигов в первые несколько дней лечения
Эритромицин или	500 мг внутрь 4 раза в день в течение 14-28 дней	
Азитромицин или	1г внутрь 1 раз в неделю – 4 недели или 500 мг 1 раз в день в течение 7 дней	
гентамицин	1 мг/кг в/м или в/в через 8 часов	

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 профилактики других венерических заболеваний. Специфическая профилактика не разработана.

## 1.7.5. Микоплазмы

### Определение

Заболевания человека, вызываемые микоплазмами (уреаплазмами), объединяют в группу микоплазмозов человека.

### Этиология

Микоплазмы относят к семейству Mycoplasmataceae (порядок Mycoplasmales класса Mollicutes). Это семейство разделяется: 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 некото-

рые 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. Адашкевич, 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 уреоплазменной 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 уреоплазм в количестве  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл указывает на их этиологическую роль в развитии простатита.

Часто выявляют колонизацию уреоплазмами 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 происходит при прохождении через инфицированные микоплазмами родовые пути матери.

### **Патогенез**

После попадания в дыхательные пути возбудителя происходит его взаимодействие с гликопротеиновыми 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 будет проявляться 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 патогномичных симптомов. Имеют место клинические симптомы негонококкового уретрита, простатита, орхоэпидидимита, 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 агрегатгемагглютинации (РАГА). 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 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 чувствительны к антибиотикам тетрациклинового ряда, многим макролидам, линкозамидам (табл. 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 могут быть излечены соответствующими антибиотиками. Трудности могут возникать при лечении больных с иммунодефицитом.

Таблица 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 день (на курс 1,5 г) Эритромицин: 0,5 г 4 раза в сутки в течение 7-10 дней Кларитромицин: 0,25 г 2 раза в сутки в течение 5-7 дней Рокситромицин: 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 уреоплазм при их ассоциации с другими микроорганизмами во многих случаях отсутствуют. Остается неясным может ли присутствие в клинических пробах возбудителя уреоплазменной инфекции означать наличие патологического процесса. В таком случае может ли быть правомерен диагноз – «микоплазмоз, урогенитальный уреоплазмоз». Для оценки роли уреоплазменной 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 передаваемых 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 характеризующееся 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 г.)

### 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 - 11 lg/мл вагинального отделяемого. При этом резко снижено количество лактобацилл (менее 30% от общего количества) или они отсутствуют, а доминируют условнопатогенные 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 - 8,5 lg 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*.

Эстроген - зависимая способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища, продукция перекиси водорода и антибиотикоподобных веществ, способность при ферментативном расщеплении гликогена образовывать молочную кислоту, снижающую уровень рН 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 условнопатогенных микроорганизмов, количество которых обычно на 2 - 5 порядков ниже, чем доминирующая группа лактобацилл.

Среди транзитных микроорганизмов влагалища чаще других удается выделить коагулазоотрицательные стафилококки (КОС), в первую очередь *Staphylococcus epidermidis*. Кроме того, *Corynebacterium* spp.,

*Bacteroides - Prevotella spp.*, *Mycoplasma hominis*, которые обычно присутствуют в умеренном количестве (до 4 lg КОЕ/мл). Столь же часто, но в меньшем количестве встречаются *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Veilonella 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 условнопатогенных 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 боли 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 условнопатогенные 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 раза. Послеродовые гнойно-воспалительные осложнения у родильниц с БВ возникают в 3,5 - 5,8 раза чаще.

На фоне БВ резко увеличивается риск заражения венерическими заболеваниями (в том числе 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 условнопатогенных микроорганизмов с тканевыми антигенами организма-хозяина. В частности, условнопатогенные 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<sub>2a</sub> и E<sub>2</sub> 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 amino-теста, методом микроскопии мазка, окрашенного по Граму, и нативных препаратов с определением ключевых клеток. Диагностические критерии БВ представлены в таблице 95.

Таблица 95

Диагностические критерии БВ (R. Amsel et al. 1983)

Диагностические критерии	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 рН влагалища до 4,5 и выше	Продуцирующая амины флора поднимает рН до 4,5 и выше. Величина рН определяется с помощью погружения пинцетом рН 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 вышеперечисленных критериев служит основанием для установления диагноза бактериальный вагиноз.

## Лечение

Для лечения бактериального вагиноза и гарднереллезного уретрита у мужчин применяют метронидазол, тинидазол, орнидозол, 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. 96).

Таблица 96

### Химиотерапия бактериального вагиноза

Препараты	Дозы, методика применения, контингент женщин
<i>Небеременные женщины</i>	
Метронидазол	Внутрь по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней
Метронидазол	Внутрь 2,0 г перорально однократно
Далацин Ц (клиндамицина 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 по 5,0 г 1 раз в сутки в течение 7 дней, или по 5,0 г 2 раза в сутки в течение 5 дней
Далацин вагинальный крем (2% клиндамицина фосфат)	Интравагинально по 5,0 г один раз в сутки перед сном в течение 7 дней с помощью аппликатора
Котримоксазол крем	Вагинальные аппликации 2 раза в сутки в течение 7 дней
<b>Солко Триховак R</b> (вакцина из штаммов лактобацилл)	Внутримышечно 3 инъекции по 1 мл с интервалом в 2 недели. Через год — повторная вакцинация однократно 0,5 мл
<i>Беременные женщины</i>	
Далацин вагинальный крем (2% клиндамицина фосфат)	<u>На разных сроках гестации</u> Интравагинально по 5,0 г один раз в сутки перед сном в течение 7 дней с помощью аппликатора
Амоксициллин	<u>Начиная с первого триместра беременности</u> Внутрь по 500 мг 3 раза в сутки 7 дней
Метронидазол-гель (0,75%)	<u>Со второго триместра беременности</u> Интравагинально с помощью аппликатора по 5,0 г 1 раз в сутки в течение 7 дней, или по 5,0 г 2 раза в сутки в течение 5 дней

Метронидазол	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

Кроме указанных в таблице местных средств, больным бактериальным вагинозом назначают инстилляции влагалища раствором борной или молочной кислот (2 - 3%) на 10 минут один 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 часа в течение 7-10 дней.

После общей и местной этиотропной терапии проводят восстановление биоценоза влагалища. Назначают интравагинально эубиотики: бифидум, бифидумбактерин, биолакт, лактобактерин, ацилакт, бифидин, флоревин-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 часа. Данные процедуры проводят утром и вечером в течение 7-10 дней.

Контроль излеченности осуществляют через неделю после окончания лечения, затем через 4-6 недель.

### **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 – Солко Триховак R. Специфическая профилактика не разработана.

## **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 возбудителями 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 (Страчунский Л.С. и соавт., 2000).

### Эпидемиология

Значительно чаще данная патология регистрируется у женщин. Большая 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 том числе 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. 97). В полной мере к неосложненным относятся только острый цистит и острый пиелонефрит у небеременных женщин, без структурных уropатий и неврологических дисфункций.

Таблица 97

### Классификация пиелонефритов

Классификационные признаки	Проявления
По патогенезу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Первичный;</li> <li>• вторичный:</li> </ul> обструктивный, при анатомических аномалиях; при дизэмбриогенезе почек; <ul style="list-style-type: none"> <li>• при дисметаболических нефропатиях</li> </ul>
По течению	<ul style="list-style-type: none"> <li>• острый,</li> <li>• хронический</li> <li>• манифестная рецидивирующая форма;</li> <li>• латентная форма</li> </ul>
По периоду	<ul style="list-style-type: none"> <li>• обострение (активный);</li> <li>• обратное развитие симптомов (частичная ремиссия);</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ремиссия (клинико-лабораторная)</li> </ul>
По сохранности функции почек	<ul style="list-style-type: none"> <li>• без нарушения функции почек;</li> <li>• с нарушением функции почек;</li> <li>• хроническая почечная недостаточность</li> </ul>

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 возникают боли 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 повышено 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 (Страчунский Л.С. и соавт., 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. 98).

Таблица 98

Химиотерапия при остром неосложненном цистите у женщин  
(Страчунский Л.С. и соавт., 2000)

Клинические Варианты	Рекомендуемая эмпирическая терапия
Нет особенностей у пациента	Перорально в течение 3 дней: фторхинолон (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин и др.), амоксициллин/клавуланат, фосфомицин трометамол <sup>3</sup>
Диабет Сохранение симптомов >7 дней Рецидив Возраст >65 лет	Перорально в течение 7 дней: фторхинолон (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин), амоксициллин/клавуланат, фосфомицин трометамол

Беременность	Перорально в течение 7 дней: пероральный 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, парентеральный фторхинолон или ампициллин ± гентамицин, затем перорально в течение 14 дней фторхинолон
Тяжелое течение, беременность – рекомендуется госпитализация	Парентерально до исчезновения лихорадки: цефалоспорин II–III, 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 или у подростков, беременных и кормящих орального цефалоспориона (например цефалексина). У пациентов с рецидивами заболеваний, связанными с половыми актами, рекомендуется однократный прием препарата после полового акта. При таком режиме профилактики снижаются доза препарата и число нежелательных реакций, риск селекции резистентных штаммов.

При редких рецидивах циститов и пиелонефритов и отсутствии возможности обратиться за врачебной 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 недели после приема препарата.

У женщин в постменопаузальный период 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.

## Глава 2

# 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 за последнее время, привел к тому, что в настоящее время используется только 6 препаратов используется в настоящее время, применение которых было начато до 1940 года. Это такие препараты, как сурамин, который стал известен в 1920 году, трипарсамид - в 1921 году, винносурьямоксислая соль - в 1924 году, тетрафлорэтилен - в 1925 году, мепакрин - в 1930 году, и дийодогидроксифинон - в 1936 году. Сегодня продолжается поиск новых лекарственных препаратов, так как 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, 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°C иногда погибают через 8 дней, быстро погибают при температуре выше 50°C.

### **Эпидемиология**

Амебиаз имеет широкое распространение в мире, преимущественно в странах тропического и субтропического климата. После малярии данная инфекция занимает второе 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, и 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 70-х годов от 40 до 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 эндемичным 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 амебы вместе с пищей и водой попадают в желудочно-кишечный тракт человека. В тонком кишечнике под действием кишечных ферментов оболочка цисты растворяется, и образуется восемь одноядерных амеб. 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 одно-четырёх ядерные цисты (в среднем 12 мкм в диаметре), которые выделяются с фекалиями.

Инвазивные или так называемые тканевые стадии амеб - больших размеров, чем просветные, могут фагоцитировать эритроциты, обладают протеолитическими свойствами и поверхностными пектинами, способствующими их прикреплению к слизистой 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 амебоцидов.

### **Клиника**

Инкубационный период при амебиазе составляет от нескольких дней до нескольких месяцев, чаще 2-4 недели. 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, боли 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 амебной дизентерии вид "малинового желе". При развитии язвенного процесса больные жалуются на тенезмы, носящие порой мучительный характер; при пальпации живота отмечается вздутие и спастические сокращения слепой и толстой кишки, болезненность по ходу толстого кишечника. Для острой амебной дизентерии не характерна высокая лихорадка, температура, как правило, нормальная или повышается до субфебрильных цифр.

Первичные проявления амебиоза заключаются в образовании небольших участков некроза в слизистой толстого кишечника, которые могут прогрессировать с образованием язв. Типичные амебные язвы резко ограничены от окружающих тканей, имеют неровные края. На дне язвы - некротические массы, состоящие из фибрина и содержащие трофозоиты амев. Воспалительная реакция слабо выражена. Некротический процесс в центре, подрывные и приподнятые края язвы, реактивная гиперемия и геморрагические изменения вокруг нее составляют наиболее типичные черты изъязвлений при кишечном амебиозе. Наряду с изменениями слизистой и некрозом, в кишечной стенке идет регенеративный процесс, ведущий к восстановлению дефекта путем образования фиброзной ткани. Такой процесс при хроническом амебиозе может вести к образованию стриктур и стенозу 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 амебиоз.

Патологические изменения и клинические проявления инвазивного амебиоза варьируют в широких пределах: от колита со слабо выраженными клиническими проявлениями до фульминантного колита и амебного абсцесса печени. У пациентов с амебным абсцессом печени указания на перенесенный ранее кишечный амебиоз выявляются только в 30-40% случаев, а амевы в фекалиях обнаруживаются не более чем у 20% больных. Амебный абсцесс печени чаще развивается у взрослых, чем у детей и у лиц мужского пола чаще, чем у женского. Для клиники амебного абсцесса печени характерна лихорадка с ознобом и обильным потоотделением в ночное время, увеличение размеров печени и боль в области проекции печени, умеренный лейкоцитоз. При крупных абсцессах возможно развитие желтухи, что является плохим прогностическим признаком. Относительно часто (в 10-20% случаев) отмечается длительное скрытое или нетипичное

течение абсцесса (например, только лихорадка, псевдохолецистит, желтуха) с возможным последующим прорывом его, что может вести к перитониту и поражению 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 амебиаза гематогенного происхождения является церебральный амебиаз. 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 амебиаз. 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 амебиаза с локализацией поражений в толстой кишке наиболее надежными диагностическими методами являются ректороманоскопия с немедленным микроскопическим исследованием ректальных мазков (эффективно для постановки диагноза в случаях, когда поражения слизистой находятся в нижних отделах толстого кишечника - прямая и сигмовидная кишка) и/или исследования свежих проб фекалий на наличие подвижных трофозоитов *E. histolytica* (гематофагов). Основными методами являются исследование 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, так как при комнатной температуре трофозоиты разрушаются через 30 мин.

Для диагностики амебиаза можно использовать серологические тесты с целью 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 2 группы: "контактные" или "просветные" (воздействующие на кишечные просветные формы) и системные тканевые амебоциды.

Антиамебное действие этемина было доказано еще в 1912 году, однако выраженное токсическое действие на сердце исключает его применение в настоящее время.

Высоко активным средством является метронидазол, производное нитромидазола. Метронидазол имеет высокую биодоступность. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные количества препарата в крови определяются через 30-60 минут 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 полужизни составляет в среднем 8 часов. Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, 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 виде, так и в виде производных, выводится с калом. По данным различных исследователей, 30-77% препарата выводится с мочой. Снижение клиренса креатинина не оказывает значительного 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, тошноту, рвоту, изжогу, диарею. Описано возникновение панкреатита, лейкопении. К нарушениям деятельности ЦНС относят головные боли, 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 имеющиеся место сообщения о канцерогенном действии метронидазола на грызунов и способности вызывать мутагенез бактерий, повышения частоты онкологических заболеваний на фоне лечения этим препаратом не зарегистрировано, и в этом плане ограничений в использовании данного препарата нет. Только при беременности прием метронидазола ограничивается (возможен, в ряде случаев, прием в последнем триме-

стре беременности). Схемы применения антиамебных средств представлены в таблице 99. 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 часов. Препарат лучше метронидазола проникает через гематоэнцефалический барьер, время полувыведения составляет 13 часов. Препарат экскретируется с мочой в неизмененном виде.

Таблица 99

## Лечение больных амебиазом

Форма заболевания	Препарат	Доза
<i>Активный амебный колит</i>	1. Метронидазол	0,75 г 3 раза в день внутрь в течение 5-10 дней
	Метронидазол + дийодохин	0,65 г 3 раза в день внутрь в течение 20 дней
	2. Дигидроэметин	1,0-1,5 мг/кг/сут (максимально 90 мг в день) до 5 дней
<i>Бессимптомное течение (цистоносительство)</i>	Дилоксанида фураат	0,5 г 3 раза в день внутрь в течение 10 дней

Спектр антибактериальной активности и показания к применению не имеют существенных отличий от метронидазола. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта 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 больших доз. Поэтому с точки зрения предотвращения возможности рецидивирования заболевания можно добавлять к терапии метронидазолом еще одно средство, например, йодохинол (йодохин) или дилоксанида фураат (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 его ис-

пользовать при хроническом кишечном амебиазе и бессимптомном цистоносительстве. При амебном гепатите и абсцессе печени он неэффективен. При лечении больных кишечным амебиазом йодохинол назначают внутрь по 600-650 мг трижды в день в течение 20 дней. Повторно препарат можно вводить лишь после 2-3 недельного интервала. В детской практике данный препарат вводится в следующих дозировках: до 1 года - 50-100 мг в сутки в три приема; от 1 года до 5 лет - по 150-300 мг 2 раза в день; от 6 лет до 12 лет - по 300 мг 3 раза в день.

При лечении больных амебиазом йодохинол может быть назначен и в комбинации с другими антиамебными препаратами. Из нежелательных реакций, главным образом, встречаются связанные с раздражающим действием йодохинола на желудочно-кишечный тракт. Редко наблюдаются реакции, связанные с наличием в препарате йода, такие как ознобы, лихорадка, сыпь и фурункулез. У некоторых больных, получающих препарат, возникают головные боли 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 использовать йодохинол лицам с гиперфункцией щитовидной железы, так как он способен усугублять течение заболевания за счет действия йода, входящего в его состав.

Дилоксанида фуроат назначается по 0,5 г 3 раза в сутки *per os* в течение 10 дней и применяется, главным образом, 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 использовать антибиотики. Паромомицин (мономицин, аминозидин), неабсорбируемый аминокликозид, обладает амебоцидным действием *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 фосфолирования в митохондриях амёб (бактерии их не имеют).

Назначают паромомицин при кишечном амебиазе внутрь в течение 5-7 дней в суточной дозе 0,6- 1,5 г. Взрослым больным паромомицин применяют по 0,25 г 4-6 раз в день, детям - по 10-25 мг/кг в сутки в 2-3 приема. При необходимости курс лечения длительностью в 5-7 дней можно повторять. Поскольку при назначении внутрь препарат плохо всасывается, то побочные действия его проявляются, главным образом, в виде поражений желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, изжога, диарея). Подобно другим аминокликозидам, паромомицин оказывает нефро- и нейротоксическое действие, что и определяет противопоказания для его назначения. 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 дигидроэметин (менее токсичный дериват эметина). Антиамебное действие тетрациклинов имеет два механизма. Первый связан с прямым амебоцидным эффектом антибиотиков. Вторым механизмом, имеющим наибольшее значение, является непрямодействие 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 амеб 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 амеб. Его назначают по 250 мг внутрь каждые 6 часов 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 выше 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.

Дигидроэметин - активное амебоцидное средство. Препарат оказывает прямое действие на *E.histolytica*, вызывая дегенерацию ядер и ретикуляцию цитоплазмы. Под влиянием дигидроэметина погибают вегетативные формы амеб. На цистные формы он оказывает слабое действие. Дигидроэметин более активен при абсцессном амебиазе, чем при амебной дизентерии, поэтому он используется для лечения внекишечного амебиаза и острой амебной дизентерии. Под влиянием дигидроэметина ядра вегетативных форм амеб подвергаются дегенеративным изменениям, появляется сетчатость цитоплазмы, прекращается размножение простейших, в результате чего они фагоцитируются. При бессимптомном цистоносительстве препарат неэффективен. Дигидроэметин назначается внутримышечно и орально в виде резината. При внутримышечном введении он назначается в дозе от 1 до 1,5 мг/кг курсом в 5 дней. Максимально допустимая суточная доза не должна превышать 90 мг. Повторный курс лечения можно назначить не ранее чем через 6 недель. Детям до 8 лет назначают 5-дневный курс лечения по 10 мг вещества в сутки, старше 8 лет - максимальную суточную дозу доводят до 20 мг. Повторный курс назначают с промежутком

не менее 6 недель. Осложнения при терапии дигидроэметином выражаются в поражении желудочно-кишечного тракта, нарушении нервно-мышечной проводимости, проявлении кардиотоксического действия. Дигидроэметин противопоказан для применения больным с поражениями печени неамебного 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, по меньшей мере, трех недель необходимы щадящий режим и сокращение физической нагрузки. Для избежания 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 амебиазом 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 амебиаз. 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 – вегетативную и цистную.

### **Эпидемиология**

Основным источником инвазии являются свиньи, реже - человек. Механизм передачи - фекально-оральный, реализуемый 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 не ясна. 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 приводит к образованию язв с валикообразными, подрывными краями и грязно-бурым либо черным дном. Слизистая 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 общем анализе 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 форму 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 желудочно-кишечного тракта: тошнота, многократная рвота, сильные боли 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 при легких до 15-20 раз в сутки при тяжелых формах балантидиаза. 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 недель) и периода ремиссии (до 3-6 месяцев). 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. При отсутствии этиотропного лечения может приводить к кахексии.

#### **Диагностика**

Диагноз основывается на данных эпидемиологического анамнеза, анализе клинической картины заболевания, инструментальных и лабораторных методах обследования.

При проведении ректороманоскопии, фиброколоноскопии выявляют язвенные дефекты слизистой оболочки толстой кишки.

В анализе 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 продолжается 10 дней, взрослым дают по 0,5 г 4 раза в день, детям (с 7 лет) - 10 мг/кг также 4 раза в день, 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 интервалами между ними 5 дней.

Можно провести курс лечения ампициллином (взрослым - по 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, *Lamblia 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, при помощи 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 уже заднего, в нем располагаются ядра (2-4 в зависимости от зрелости цист).

Вегетативные формы не устойчивы 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 другие), пищевым (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 не достаточно ясным, не установлено, почему клинические проявления возникают не у всех зараженных лиц. Цисты, попадая в пищеварительный тракт, эксцистируются. Вегетативные 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 недель, 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 тонкой кишки, а именно, ее проницаемости для жиров, углеводов, сахаров и витаминов. Документально доказано, что мальабсорбция является причиной резкой потери веса и развития дистрофии у детей.

Наряду с кишечными проявлениями, при лямблиозе наблюдаются такие клинические проявления, как макулопапулезная и уртикарная сыпь, афтозные изъязвления слизистой 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 или 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 день, детям 2 мг/кг 3 раза в день, максимальная суточная доза 300 мг. У ряда больных в процессе лечения с использованием данного препа-

рата может развиваться головокружение, диспептические расстройства, гемолитическая желтуха, психозы.

Метронидазол назначают в течение 5-8 дней (взрослым по 0,4 г 3 раза в день, детям - 5 мг/кг 3 раза в день). В некоторых случаях приходится проводить 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 необходимо проводить 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 химиопрофилактики нет.

## **2.1.4. Малярия**

### **Этиология**

Заболевания у человека вызывают 4 вида малярийных плазмодиев: *Plasmodium falciparum* – возбудитель тропической малярии; *Plasmodium vivax* – возбудитель трехдневной малярии типа *vivax*; *Plasmodium ovale* – возбудитель трехдневной малярии типа *ovale*, или *ovale*-малярии; *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, *vivax*) способны формировать устойчивые местные очаги в умеренных широтах. Наиболее широкий ареал распространения у трехдневной малярии *vivax*: 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 (т.н. страны «черного пояса»), а также, в меньшей степени, в тропических зонах Азии (Юго-Восточная Азия: Индия, Индокитай), в меньшей степени – в тропических зонах Южной Америки (где она уступает по распространенности *vivax*-малярии). Трехдневная овале-малярия распространена на ограниченных территориях Западной Африки, спорадические случаи также регистрируются в Индонезии, Индокитае и на Филиппинах. Ограниченность ареала *Pl. ovale* обусловлена значительной теплолюбивостью этого возбудителя (минимальная температура, при которой завершается спорогония – 25°C в течение 15-16 суток), 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, Поволжье; ареал ее распространения разорван и не имеет топологического единства. Следует отметить, что, несмотря на относительно ограниченный регион распространения тропической малярии, *Pl. 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 заражаются около 500 миллионов человек, 1,5-2,7 миллионов из которых погибает, причем почти 90% смертей приходится на детей младше 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 (т.н. преимуниция). 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. У населения тропических и субтропических стран уже к 3 годам жизни в крови практически у 100% детей обнаруживаются протективные титры противомаларийных антител. Именно благодаря постоянным реинфекциям

и наличие 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 отечественных 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 иммунитет, 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 месяцев у отдельных детей регистрируется малярия, но частота ее невелика; с 6 месяцев и далее частота заболевания детей такая же, как и в целом по 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 активизируется собственная иммунная система новорожденных.

### **Клиника**

Инкубационный период трехдневной малярии вивакс составляет 10-21 день, трехдневной овале-малярии – 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 иммунных и неиммунных лиц. *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, боли в костях, мышцах, ломота в суставах на высоте лихорадки и др.). Температурная кривая с начала заболевания имеет неправильный вид («инициальная лихорадка»), что связано с существованием в крови нескольких генераций малярийных плазмодиев, покидающих эритроциты неодновременно. 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 военнослужащими с установленным диагнозом трехдневной малярии вивакс показали, что инициальная лихорадка может продолжаться вплоть до 10-14 суток 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, и пот – снижению температуры тела до нормальных или субнормальных цифр.

В фазу озноба больных беспокоит выраженный озноб, общая слабость, ломота в мышцах, костях, суставах, пояснице; наблюдается выраженная пилomotorная кожная реакция, определяется бледность кожных покровов. Нарастает тахикардия, тахипноэ. Температура тела быстро повышается до 38-40°C.

В фазе жара озноб прекращается. Больные ощущают выраженный прилив тепла к кожным покровам, чувство жара. Отмечается гиперемия кожных покровов. Тахикардия нарастает, артериальное давление 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 час, жара – 2-4 часа, пота – 3-4 часа, общая продолжительность малярийного пароксизма – 5-8 часов. При трехдневной малярии пароксизмы повторяются через 40-43 часа (одни полные сутки апирексии), при четырехдневной малярийный пароксизм продолжается дольше (около 13 часов); соответственно, пароксизмы повторяются через 59-60 часов (двое полных суток апирексии). Установившиеся 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; заболева-

ние 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 непрямой 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.

В разгаре лихорадочного пароксизма у больных малярией нередко отмечаются боли в животе (чаще приступообразные, по всему животу или в околопупочной области; связаны они, 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 неиммунных лиц, инфицированных *Pl. 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 продолжаются около 3-4 недель (10-14 пароксизмов) независимо от формы болезни. Затем наступает клиническое выздоровление (т.н. «первичный латент»). С 6-8 недели с 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 *иммунных лиц* малярия протекает несколько иначе. Продром у них не выражен, инициальной лихорадки не бывает, температурная кривая сразу принимает вид типичных пароксизмов, поскольку существующий противомаларийный иммунитет сразу убирает 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 вид типичных пароксизмов, повышение температуры 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, и опираться следует прежде всего на анамнез заболевания.

Особняком стоит тропическая малярия. У неиммунных лиц она практически всегда протекает тяжело и дает высокую летальность. Течение же тропической малярии у иммунных лиц такое же, как и при других разновидностях малярии. При первичном инфицировании *Pl. falciparum* характерна массивная, очень высокая паразитемия с персистенцией в крови большого количества равноправных поколений возбудителей, неодновременно покидающих эритроциты. Напряженный иммунитет при тропической малярии нередко не формируется, ввиду чего селекции поколений плазмодиев не происходит, и лихорадка при тропической малярии у ранее не болевших лиц всегда имеет неправильный 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 суток, 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, боли в пояснице, нередко – различные степени нарушения сознания (обнубиляция, ступор, сопор, бред), обморочное состояние. На губах и крыльях носа нередко высыпает герпетическая сыпь. Кроме того, часто отмечаются приступообразные боли в животе, вздутие живота, послабление стула (нередко каловые массы содержат примесь крови). Поскольку температура при тропической малярии не снижается до нормальных цифр, обильное потоотделение не характерно.

С первых дней заболевания увеличиваются 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 нефрозо-нефрита (умеренно выраженная протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия, цилиндрурия за счет гиалиновых цилиндров). Признаки анемии наблюдаются с первых дней заболевания: характерно бледно-серо-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 по-

требления и проявлением геморрагического синдрома в виде множественных кровоизлияний в ткани внутренних органов, кожу, слизистые, 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 (инфекционно-токсический шок малярийной этиологии). Другие разновидности малярии практически никогда не осложняются развитием злокачественных форм. 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 сутки заболевания.

*Церебральная (коматозная) форма* развивается при наличии множественных кровоизлияний в ткань мозга и мозговые оболочки. При этом на фоне других симптомов тяжелой 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). Нередко наблюдаются 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 рефлексy, 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* (инфекционно-токсический шок) характеризуется всеми признаками инфекционно-токсического шока (не зависят от этиологии процесса), которые накладываются на клинические проявления тяжелой малярии. У больных отмечается выраженная общая слабость, проstration. Кожные покровы больных 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 – т.н. «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 артериальное давление падает, индекс Альговера («шоковый индекс») становится больше единицы. В дальнейшем наступает потеря сознания и смерть на фоне нарастающей полиорганной недостаточности.

В общем анализе 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 ускорение СОЭ (степень ускорения прямо пропорциональна тяжести и давности процесса). При нетяжелой и среднетяжелой малярии изменения в общем анализе крови могут быть невыраженными. При наличии синдрома гиперспленизма – панцитопения. Иногда при массивной паразитемии в общем анализе крови выявляются увеличенные, деформированные эритроциты, содержащие плазмодии в различных фазах развития (при четырехдневной малярии увеличения и деформации эритроцитов не происходит).

В общем анализе мочи – 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 АлАт; при тяжелом течении процесса закономерно растут уровни мочевины, креатинина и глюкозы.

### **Диагностика**

Основной метод лабораторного подтверждения диагноза – микроскопия препарата толстой капли крови, окрашенного 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 часов.

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 недели заболевания, высокие – с конца 2 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 – сернокислый 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 препараты относятся к нескольким группам одновременно, из них наиболее выделяются широким 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 оказывают профилактический эффект (не действуют на спорозоиты) и не предотвращают наступление истинных поздних рецидивов (поскольку не действуют на тканевые формы паразита – брандиспорозоиты). 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 инфицирование. Но, воздействуя на циркулирующие гаметоциты, препараты этой группы предотвращают инфицирование комаров при кровососании, что способствует ограничению распространения малярии, и, соответственно их назначение, является профилактическим мероприятием в полном смысле этого слова. Особенно актуально назначение 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 действием. Гаметоциты *Pl.falciparum*, в отличие от гаметоцитов других видов плазмодиев, не повреждаются этими препаратами, поэтому их можно обнаруживать в мазках крови в течение 3-х недель после окончания лечения. Относительно активный шизонтоцид - мепакрин, однако он довольно токсичен.

При неосложненных приступах, вызванных любыми плазмодиями, за исключением резистентных к хлорохину штаммов *Pl. falciparum*, для лечения больного необходимо провести стандартный пероральный курс приема хлорохина (табл. 100).

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 микросомальных ферментов печени инактивация препарата замедляется, и период полувыведения из крови удлиняется. Во время лечения хлорохином не рекомендуется назначать щелочное питье и щелочи, так как они ускоряют его выведение из организма. Кратковременное применение хлорохина внутрь обычно переносится без выраженных побочных явлений. При назначении больших доз препарата могут возникать кардиомиопатии и полная сердечная блокада. Крайне редко могут развиваться периферические невриты и нейромиопатии.

Таблица 100

## Схемы лечения больных малярией

Заболевание, возбудитель	Рекомендуемые препараты	Препараты резерва
Трехдневная малярия <i>Pl. vivax</i> , <i>Pl. ovale</i>	Хлорохин-фосфат 1 г внутрь, затем 0,5 г через 6 часов, затем 0,5 г 1 раз в сутки в течение 2-х дней + примахин фосфат 0,0263 г 1 раз в сутки 14 дней	
Четырехдневная малярия <i>Pl. malariae</i>	Хлорохин-фосфат 1 г внутрь, затем 0,5 г через 6 часов, затем 0,5 г 1 раз в сутки в течение 2-х дней	
Тропическая малярия <i>Pl. falciparum</i> чувствительные к хлорохину	Хлорохин-фосфат 1 г внутрь, затем 0,5 г через 6 часов, затем 0,5 г 1 раз в сутки в течение 2-х дней	
Тропическая малярия <i>Pl. falciparum</i> нечувствительные к хлорохину	Хинин-сульфат 0,6 г внутрь 3 раза в сутки 3-7 дней + доксициклин 0,1 г внутрь 2 раза в сутки 7 дней  Хинин-сульфат 0,6 г внутрь 3 раза в сутки 3-7 дней + клиндамицин 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 галофантрин 8 мг/кг внутрь 3 раза с интервалом в 6 часов, впервые заболевшим через 7 суток курс повторяют.  Артемизинин 0,2 г внутримышечно, затем через 6 часов 0,1 г внутримышечно, затем 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 диспепсические расстройства, проявления дерматита (красно-фиолетовые папулы, напоминающие красный лишай) и располагающиеся на разгибатель-

ной 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, затем 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 преимущественно происходит 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 организма составляет приблизительно 12 часов. 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 и 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, так как он длительное время (до двух недель) сохраняется в организме. В связи с тем, что данный препарат выделяется с молоком матери, он в определенной степени может предупреждать заболевание малярией новорожденных. Для лечения острых проявлений малярии данный препарат назначают 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 два, три приема. Длительность курса лечения составляет 3 дня. При приеме пириметамина

иногда наблюдаются диспептические явления, головная боль, головокружение, нарушения функции печени, боли в области сердца, мегалобластная анемия, лейкопения. Препарат обладает тератогенным действием.

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 и, кроме того, этот препарат менее токсичен. При использовании хлорохина требуется более короткий курс лечения. Эти два препарата не следует применять одновременно, так как 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 (5 мг/кг через каждые 12 ч), однако при этом иногда отмечаются нарушения ритма сердечных сокращений или наступает внезапная смерть.

При тяжелых формах заболеваний, вызванных предположительно хлорохинорезистентными штаммами *Pl. falciparum*, лечение следует начинать внутривенным введением дигидрохлорида хинина по вышеописанной 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 таблетки препарата; 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 *Pl. vivax* и *Pl. ovale*. Курс лечения необходимо проводить в течение 2 недель (взрослым по 15 мг 1 раз в день, детям - 0,3 мг/кг 1 раз в день). 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 часов, период полужизни составляет 3-6 часов. 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, поки-

дающих эндемические районы. Примахин не следует применять в тех случаях, когда сохраняется вероятность реинвазии и больной намерен продолжать прием химиофилактических препаратов.

#### *Химиофилактика 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 недель после отъезда из этого района. Такой длительный прием препарата гарантирует разрушение попадающих в кровь паразитов, если инвазирование произошло 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 таблице 101.

Таблица 101

Дозировка препаратов, используемых для химиофилактики 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	1/4	1/4	1/2	3/4
Фансидар (2), число таблеток за 2 недели	2	1/4	1/2	1	1,5

Примечание:

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 *Pl.falciparum* и *Pl.vivax*, циркулирующие на различных территориях (особенно в странах тропической Африки), обладают резистентностью к одному или обоим этим препаратам. Очаговая неравномерная резистентность *Pl.falciparum* к хлорохину выявлена во многих районах Азии, а также в Центральной и Южной Америке. Кроме того, резистентность *Pl.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 прогуанил.

Фансидар можно применять и для химиопрофилактики малярии, если длительность его приема не превышает 6 мес.

Наиболее целесообразно применять для химиопрофилактики малярии хлорохин, за исключением районов с выявленной или предполагаемой резистентностью *Pl. falciparum* к этому препарату. 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 месяцев применять хлорохин в более высокой дозировке, чтобы достигнуть соответствующего уровня его концентрации в крови. Следует учитывать, что хлорохин имеет длительный период полураспада в организме человека. Рекомендуемая для описанных 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-х 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 *Pl. vivax* или *Pl. ovale*, однако прием этих лекарств снижает вероятность возникновения таких рецидивов.

В последнее время появились сообщения об эффективности использования азитромицина с целью профилактики тропической малярии. При этом азитромицин начинают принимать за 14 дней до попадания в эндемичную зону: в первый день 500-700 мг, в последующие дни 250 мг в день. Прием препарата продолжают в течении 7 дней после выезда из эндемичной зоны.

#### **Профилактика:**

- уничтожение или сокращение мест выплода комаров (гидротехнические мероприятия: очистка от растительности и выравнивание берегов водоемом, приведение водоемов 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, бактерицид и др.);
- истребление взрослых комаров (имаго) в помещениях путем обработки (циперметрин, цифлутрин и др. пиретроиды), использованием 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 напа-

дения 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 двух лет после возвращения; лица с периодическими подъемами температуры, несмотря на проводимое лечение; температурающие в течение пяти дней с неустановленным диагнозом; реципиенты крови при повышении температуры тела, развившемся в течение ближайших трех месяцев после переливания крови; лица с лихорадящим заболеванием, имеющие в анамнезе заболевание малярией в течение последних двух лет; больные с анемией неясной этиологии и увеличением печени, селезенки;
- индивидуальная химиопрофилактика для выезжающих в неблагополучные по малярии районы за 1 неделю до выезда, во время пребывания и 4-6 недель 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 криптидальные и метациклические формы трипаносом. При окраске по Романовскому-Гимзе ядро, жгутик и митохондриальный аппарат розового цвета, а протоплазма - голубого. Африканский трипаносомоз вызывают *Tr. gambiense* и *Tr. rhodesiense*, американский - *Tr. Cruzi*. Морфологические различия возбудителей несущественны.

## *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 антропоноз. 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 саванных 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 пролегает примерно вдоль параллели 15° северной широты, от Сенегала на западе до южной части Сомали на востоке. На юге граница нозоареала проходит от 17° южной широты на Атлантическом побережье Анголы до 30° южной широты 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 заболевания. 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°C до 31°C ведет к увеличению процента зараженности мух, а понижение температуры до 20°C - к снижению общей зараженности переносчика. Рост зараженности трипаносомами отме-

чается 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 часов 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 подвида 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 суток.

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, то есть саму возможность контакта мух цеце с этими паразитами. При осуществлении такого контакта ряд факторов экзогенного и эндогенного характера оказывает влияние на 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 развития в них трипаносом. Все это, в свою очередь, влияет на интенсивность 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. Трипаносомы активизируют 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 недели. 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 месяца. 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 недели до нескольких месяцев. С первых дней болезни выявляется увеличение селезенки и печени.

Второй период заболевания - собственно «сонная болезнь» - соответствует проникновению возбудителя через гематоэнцефалический барьер 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 месяцев. 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 желудочно-кишечного тракта.

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 реакция непрямой флуоресценции.

### **Лечение**

Основой успеха терапии является своевременное применение этиотропных средств. На ранних стадиях африканского трипаносомоза, при отсутствии неврологических расстройств и патологических изменений в спинномозговой жидкости, 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-й, 3-й, 7-й, 14-й и 21-й дни лечения; доза для детей берется из расчета 20 мг/кг на каждую инъекцию.

Сурамин вводится только парэнтерально. При внутривенном введении создаются высокие концентрации его в плазме. Однако уровень препарата в плазме быстро снижается в течение первых четырех часов 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-х месяцев, 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. Сурамин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Последнее ограничивает применение сурамина во второй менингоэнцефалитической стадии, когда возбудитель уже проник в центральную нервную систему.

Сурамин является высокоактивным трипаноцидным средством, дает хорошие клинические результаты в профилактике и лечении ранних стадий африканского трипаносомоза. Этот препарат 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 (у 0,1-0,3% больных). Другим видом немедленных реакций являются осложнения, развивающиеся в течение 24 часов после введения препарата, такие как папулезная сыпь, парестезии, фотофобии, слезотечение, отек глаз, болезнен-

ность 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 использовать 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 центральной нервной системы, пентамидин комбинируют с трипарсамидом. Наилучшим способом введения является внутримышечное. Внутривенное введение препарата надо проводить медленно в течение 3-5 минут. Препарат является менее эффективным при *T. rhodesiense*, чем при *T. gambiense*, т.к. при последней быстрее развивается поражение центральной нервной системы. В связи с этим нецелесообразно назначать препарат больным на 3-4 неделе заболевания. Препарат может быть использован в целях профилактики трипаносомоза, преимущественно в отношении гамбийского варианта. С этой целью его вводят внутримышечно один раз в 6 месяцев в дозировке 3-5 мг/кг.

Пентамидин является активным либератором гистамина. В результате высвобождения гистамина из тканей при его назначении развиваются депрессорная реакция, головокружение, головная боль, повышение тонуса гладкой мускулатуры, слюнотечение, повышение секреции соляной кислоты, тошнота и другие симптомы. При быстром внутривенном введении помимо этого могут развиваться рвота, одышка, резкое снижение артериального давления, компенсаторная тахикардия, отеки лица и век, судороги эпилептического характера. Эти реакции обычно исчезают через 10-20 минут после окончания введения препарата. Другой тип осложнений, возникающий при применении пентамидина, связан с резким снижением содержания сахара в крови. Для предупреждения этой реакции обычно препарат внутривенно вводят на 5% растворе глюкозы. Крайне редко при введении пентамидина может развиваться парадоксальная гипергликемия.

Иногда можно проводить лечение больных африканским трипаносомозом меларсопролом. При проведении 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 цереброспинальную жидкость и проявляют губительное действие на трипаносом, находящихся в центральной нервной системе. 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 проявление побочных явлений начинается, как правило, после первого 3-4 дневного курса лечения, а затем они постепенно утихают. Дальнейшее продолжение лечения не усиливает побочные явления. Если позволяет состояние больного, необходимо сделать несколько инъекций сурамина, что снижает вероятность развития аллергических энцефалопатий. Меларсопрол вводят внутривенно в виде 3,6% раствора в полиэтиленгликоле. 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-ый день - 2,5 мл, на 5-й день - 3,5 мл, перерыв 1-2 нед, далее 3 инъекции по 5 мл с двухдневными интервалами, снова недельный перерыв и, наконец, еще три инъекции по 5 мл с двухдневными интервалами. 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 заболевания вызваны именно такими штаммами трипаносом. Трипарсамид вводят внутривенно в виде 20% свежеприготовленного раствора на воде для инъекций. Вслед за первой дозой в 1 г с интервалами 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 1 месяц. 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 том числе и трипарсамида. Поэтому унитиол может использоваться для устранения явлений интоксикации как донатор тиоловых группировок.

В последние годы успешно применяется в лечении больных африканским трипаносомозом орнидил - синтетическое соединение, обладающее широким спектром антипротозойной активности. Один из наиболее эффективных препаратов для лечения гамбийской разновидности африканского трипаносомоза. Менее токсичен, чем пентамидин, 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 минут) - 100 мг/кг каждые 6 часов в течение 14 дней, далее внутрь - по 300 мг/кг/сут в течение 3-4 недель.

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 ниже, чем в плазме, однако достаточны для трипаноцидного действия. Экскретируется почками.  $T_{1/2}$  - 1,5 суток, при почечной недостаточности возрастает. Не рекомендуется применять на ранних стадиях заболевания.

При применении препарата могут развиваться острые реакции (по типу Яриша-Герксгеймера) - лихорадка, озноб в ответ на первое введение (обусловлены распадом большого количества трипаносом, находящихся в крови), периферические полинейропатии, энцефалопатия (у 10%). Кроме того, может развиваться энцефалопатия, которая обусловлена как токсическим действием препарата, так и антигенным влиянием распавшихся трипаносом. Как правило, развивается на 3-4 день лечения, остро или постепенно. Проявляется лихорадкой, головной болью, тремором, судорогами, нарушениями речи, комой. У ряда больных при лечении арсобалом могут появляться схваткообразные боли в животе и рвота в момент внутривенного введения, аритмии, гипертензия. Препарат весьма гепато- и нефроток-

сичен. Нередко наблюдаются агранулоцитоз, гемолитическая анемия, флебиты в местах введения препарата. При попадании в ткани возможен некроз (инъекционный раствор меларсопрола содержит пропиленгликоль, усиливающий местнораздражающее действие).

Вводится внутривенно медленно - 2-3,6 мг/кг/сут в одно введение в течение 3 дней. Рекомендуется начинать (особенно у детей) с дозы 0,36 мг/кг/сут и постепенно ее увеличивать. Курс терапии повторяется 2-3 раза с интервалами в 1 неделю.

#### **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 месяцев по 3-4 мг/кг. Санитарно-просветительная работа.

#### *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 появляются лихорадка, анорексия, отек лица, нижних конечностей. В острой фазе изредка 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, боли в груди и регургитация) и мегаколон (боли 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 остром периоде заболевания применяются нифуртимокс (8-10 мг/кг в сутки внутрь в 4 приема *per os* в течение 4 месяцев) или бензнидазол (5 мг/кг в сутки внутрь в 2 приема в течение 2 месяцев). Нифуртимокс - трипаноцидный препарат, действующий одинаково активно как против трипамастиготных, так и амастиготных форм *T. cruzi*. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, но в крови и тканях концентрации препарата не бывают высокими, а содержание его в моче незначительное. 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 антитрипаносомного действия.

Препарат преимущественно применяют 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 назначением нифуртимокса достигается излечение 80% пациентов с устранением симптомов заболевания и явлений паразитемии.

Назначение нифуртимокса может сопровождаться развитием нежелательных эффектов, чаще всего связанных 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 со стороны желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системы (Wolfe M., 1973). При длительном приеме препарата у части пациентов может развиваться лейкопения и снижение количества спермы. Дети значительно лучше переносят препарат, чем взрослые.

Абсолютных противопоказаний к назначению нифуртимокса нет, так как медицина не располагает другими средствами для лечения болезни

Шагаса, способными сравниться с нифуртимоксом по эффективности. Относительными противопоказаниями являются поражения центральной нервной системы. Единственным показанием к отмене препарата является непереносимость нифуртимокса. При возникающих расстройствах желудочно-кишечного тракта необходимо проводить сочетание препарата с гидроокисью алюминия. При потере массы тела во время лечения необходимо снизить дозы 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.) обладает более узким спектром активности. Действует только на *T. cruzi*. Препарат хорошо всасывается в ЖКТ. Метаболизируется в печени, экскретируется почками.  $T_{1/2}$  - 10-13 ч, при почечной недостаточности период полувыведения не изменяется. Из нежелательных реакций при применении данного препарата встречаются: диспептические расстройства, периферические полинейропатии, сыпи, дерматиты. Бензнидазол обладает гематотоксичностью.

Назначается внутрь, взрослым пациентам - 5-7 мг/кг/сут в 2 приема в течение 1-3 месяцев, детям - 10 мг/кг/сут в 2 приема в течение 1-3 месяцев.

#### **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 (поражением нервной системы, органов ретикулоэндотелиальной системы, 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 инфицировано от 5 до 30% лиц в возрасте 10-19 лет и от 10 до 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 млекопитающих за исключением безъядерных (эритроциты) 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 часть их локализуется в скелетных мышцах, миокарде, центральной нервной системе. 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. Сроки появления ооцист в испражнениях кошки зависят от характера инфицирования и составляют от 3 до 24 дней. Экскреция продолжается от 7 до 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 ниже 4°C и выше 37°C. Ооцисты играют основную роль в передаче инфекции, они могут приводить к инфицированию как человека, так и многих других животных (свыше 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 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 недель за время жизни, так как после первичного инфицирования у животных развивается иммунитет, предохраняющий их от повторного заражения. Контакт

с промежуточными хозяевами (собаками и др. домашними животными) 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) инфекционное поражение 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 постнатальном периоде);

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% и протекает тяжело. При инфицировании в III триместре инфицированными 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 оправдано 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 желудочно-кишечный тракт, реже - поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки) токсоплазмы с током лимфы попадают в регионарные лимфатические узлы, где размножаются и вызывают развитие лимфаденита, 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 со стороны ЦНС с развитием энцефалита. Кроме того, возможно поражение других органов с развитием пневмонии, миокардита, некротизирующего хориоретинита и орхита.

### **Клиника**

По механизмам инфицирования выделяют врожденный и приобретенный токсоплазмоз. Инкубационный период длится около 2 недель (от 3 до 21 дня), но может 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, болями в мышцах, слабыми диспепсическими расстройствами. При инаппарантной форме клинические симптомы могут отсутствовать, однако могут быть обнаружены 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 ме-

нингоэнцефалита, который медленно прогрессирует с постепенным вовлечением в патологический процесс черепных (чаще зрительных) нервов. Позднее при компьютерной томографии могут выявляться кисты в веществе головного мозга. Одновременно на фоне доминирующей картины нейроинфекции, выявляются другие признаки токсоплазмоза - полилимфаденит, миокардит, гепатолиенальный синдром, артралгии и миалгии. У пациентов наблюдается повышение внутричерепного давления, в спинномозговой жидкости - 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 патогномичных 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 желудочно-кишечного тракта. Наиболее постоянный признак (у 90%) – субфебрилитет, который нередко продолжается многие месяцы, иногда носит волнообразный характер, у женщин может быть связан с менструальным циклом. У 85% больных 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 недель. Часто наблюдается поражение печени (увеличиваются ее размеры, появляется желтушность кожных покровов). Увеличиваются селезенка и периферические лимфатические узлы. При врожденном токсоплазмозе наблюдается энцефалит, поражения глаз и других органов и систем. В случаях, когда остро-

та 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.

### **Диагностика**

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 непосредственно в тканях или жидкостях пациента (крови, ликворе, биоптатах лимфатических узлов), либо опосредованно после введения их мышам или кошкам (биопроба с получением результата через 6 недель после заражения), либо на тканевых культурах.

Реакция иммунофлюоресценции (РИФ) позволяет обнаружить антигены токсоплазм в крови, спинномозговой жидкости, биоптате, патологоанатомическом материале по наличию специфического свечения. Чаще обнаруживаются эндозоиты, имеющие форму полумесяца с закругленным задним концом и размером 2-4 мкм x 4 мкм, что указывает на острую стадию токсоплазменного процесса. В головном мозге, сетчатке глаза, в мышцах можно обнаружить цисты, имеющие шарообразную или удлинённую 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 иммуноферментного анализа (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 месяцев. При инфицировании в течение последних 3-х месяцев, предшествующих тестированию, ИА определяется менее 30%. ИА от 40% до 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 два приема в течение 2-х дней, затем 0,025 г внутрь 1 раз в сутки в течение 4-5 недель;
- сульфадиазин 4-6 г в сутки внутрь в 4 приема 4-5 недель.

В последние годы рекомендуется сочетать пириметамин (в первые сутки 0,2 г, затем 0,1 г внутрь 1 раз в сутки) с клиндамицином (0,45 г внутрь 3 раза в сутки или 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 недель.

Пириметамин может вызывать побочные явления, такие, как головная боль, головокружение, боли в области сердца, диспепсические явления. Так как пириметамин является антагонистом фолиевой кислоты, могут возникать побочные явления, связанные с нарушением усвоения и обмена этого витамина (мегалобластическая анемия, лейкопения), в особенности при длительном его использовании. Применение пириметамина противопоказано при заболеваниях почек и кроветворных органов. Нельзя назначать пириметамин в первые 9 недель беременности, во избежание токсического действия на плод. В более поздние сроки беременности пириметамин также необходимо назначать с осторожностью.

В лечении больных токсоплазмозом может применяться спирамицин 1 г (3 млн ЕД) x 3 раза в сут. – 2-3 недели.

Эффективность проведенной 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 СПИД при токсоплазмозе в 50-70% случаев возникает поражение центральной нервной системы с развитием токсоплазменного энцефалита. В таких случаях назначение вышеперечисленных препаратов проводится длительнее и в больших дозировках. Пириметамин 0,2 г внутрь в первые сутки однократно, затем 0,05-0,1 г внутрь 1 раз в сутки в сочетании с сульфадиазином 1-2 г внутрь 4 раза в сутки в течение 8-9 недель. После этого для профилактики рецидивов пожизненно назначают пириметамин 0,025-0,05 г внутрь в сочетании с сульфадиазином 2-4 г 4 раза в день 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 производят исследование на специфические IgM ежемесячно. Профилактические мероприятия в очаге не проводятся. Специфической химиопрофилактики нет.

## **2.1.7. Трихомониаз**

### **Определение**

Трихомониаз – наиболее распространенная протозойная инвазия урогенитального тракта, передающаяся при половых контактах.

### **Этиология**

Трихомониаз 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 удлинённое 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 амебовидные, которые сохраняют синтез факторов адгезии и протеолитическую активность.

### **Эпидемиология**

Вероятность заражения мужчин после полового контакта с женщинами, у которых диагностирован трихомониаз, составляет 40-80%.

Девочки заражаются от своих матерей через загрязненные трихомонадами предметы обихода. Мочеполовой трихомониаз 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, бартолиновые железы, канал шейки матки. Редко трихомонады могут проникать в полость матки, маточные трубы, мочевой пузырь, почечные лоханки, околопочечную клетчатку с явлениями абсцедирования. У мужчин трихомонады вызывают чаще явления уретрита, литтреиты, лакуниты, реже простатит, везикулит, эпидидимит (табл. 102). Инфекция может персистировать асимптомно (трихомонадоносительство). Встречаются случаи трихомонадных эрозивно-язвенных поражений кожи гениталий.

Значительный научный и практический интерес представляют смешанные трихомонадные поражения мочеполовой системы (микстинфекции). Показано, что трихомонады могут фагоцитировать, кроме гонококков, стафилококки, стрептококки, хламидии, уреоплазмы 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 трихомониаза применяют микроскопию нативного и окрашенного препаратов, метод люминесцентной микроскопии, посева на питательные среды, иммунологический и экспресс-метод.

С целью уточнения давности заболевания урогенитальным трихомониазом, топографии поражений, возможных осложнений и, соответственно, лечебной тактики в практической деятельности следует учитывать нижеследующие данные (табл. 79).

Таблица 102

#### **Клинические формы урогенитального трихомониаза**

<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>
<b>Уретрит свежий передний</b> (менее 2-х месяцев):	<b>Трихомониаз свежий</b> (до 2-х месяцев):

<p>- острый, - подострый, - торпидный. <b>Уретрит хронический</b> (более 2-х месяцев). <b>Асимптомный трихомониаз</b> (трихомонадоносительство) <b>Осложнения трихомониаза</b> Инфильтративный уретрит Уретральный аденит Парауретрит Периуретральный абсцесс Периуретрит Куперит Задний уретрит Простатит Везикулит Эпидидимит <b>Осложнения со стороны мочевых путей</b> Шеечный цистит Тригонит Цисто-пиелонефрит Пиелонефрит <b>Посттрихомонадные осложнения</b> Инфильтративный уретрит Стриктуры уретры Уретральный аденит Куперит Простатит Везикулит Эпидидимит Временное бесплодие</p>	<p>- острый (вестибулит, уретрит, парауретрит, скенеит, бартолинит, вагинит, эндоцервицит), - подострый (уретрит, скенеит, парауретрит, вагинит, эндоцервицит, бартолинит), - торпидный (субманифестный уретрит, или вагинит, или скенеит, цервицит). <b>Хронический трихомониаз</b> (более 2-х месяцев) Локальное поражение уретры, парауретральных ходов, скенеевых желез; вагинит, цервицит, бартолинит. <b>Асимптомный трихомониаз</b> (трихомонадоносительство) <b>Осложнения трихомониаза</b> Эндоцервицит Эндометрит Сальпингит Аднексит <b>Осложнения со стороны мочевых путей</b> Шеечный цистит Тригонит Цисто-пиелонефрит Пиелонефрит <b>Посттрихомонадные осложнения</b> Инфильтративный уретрит Парауретрит Скенеит Гранулярный вагинит Эрозия шейки матки Цервицит Аднексит Временное бесплодие <b>Трихомониаз у девочек</b> Вульвовагинит Вульвовагинит</p>
---	--

## Лечение

Основными препаратами при лечении трихомонадных поражений урогенитального тракта являются нитроимидазолы (табл. 103). Они вмешиваются в синтез белков микротрубочек цитоскелета, жгутиков и митотического веретена и нарушают синтез бета-тубулина.

Штаммы *Tr. vaginalis* обычно чувствительны к препаратам группы имидазола. Однако в последнее время выявляется снижение чувствительности *Tr. vaginalis* к имидазолам, а также к нифурантелу (макмирору) и орнидазолу (тибералу), что затрудняет этиологическое излечение больных трихомониазом, вызывает хронизацию процесса и скрытое течение заболевания.

При осложнениях и хронических формах трихомониаза наряду с применением препаратов имидазолового ряда показано включение неспецифической терапии и местных трихомоноцидных или дезинфицирующих средств.

В упорных случаях трихомониаза женщинам назначают внутримышечные инъекции лактобациллярной вакцины “СолкоТриховак” по 1 мл

один раз в 10-14 дней №3, через год для профилактики вводится бустерная инъекция вакцины в объеме 0,5 мл.

Таблица 103

## Этиотропная терапия урогенитального трихомониаза

Клинические варианты	Рекомендуемые препараты	Альтернативные препараты
<p><b>Вагинит, уретрит:</b> - <i>острый</i></p> <p>- <i>хронический, осложненный, рецидив</i></p>	<p><b>Метронидазол</b> 2,0 г внутрь однократно после еды. Влагищные тампоны с 2,5% суспензией нитазола, обработка хлоргексидином 1:5000, влагищные шарики с осаролом, борной кислотой</p> <p><b>Метронидазол</b> (трихопол, флагил) По 0,25 г 2 раза в день в течение 10 дней; на курс 5,0 г</p> <p><b>Метрогил</b> Внутривенно капельно в течение 20 минут 3 раза в сутки на протяжении 5 - 7 дней</p>	<p><b>Тинидазол</b> (фазижин) 2,0 г на прием однократно, или по 0,5 г через каждые 15 минут в течение часа в дозе 2,0 г</p> <p><b>Эфлоран</b> 0,8 г утром, 1,2 г вечером внутрь</p> <p><b>Наксоджин</b> (ниморазол). Взрослые: внутрь 2,0 г однократно после еды</p> <p><b>Тиберал</b> (орнидазол). Взрослые: 3 таблетки (по 500 мг каждая) вечером, или 2 таблетки по 500 мг + 1 таблетка 500 мг вагинально перед сном</p> <p><b>Тинидазол</b> 2,0 г на прием 2-3 дня, или по 0,5 г 2 раза в день ежедневно в течение недели</p> <p><b>Метронидазол</b> 1,0 г 3 р/сут 3-5 дней.</p> <p><b>Нитазол</b> (аминитразол, трихолавал). По 0,1 г 3 раза в день в течение 15 дней</p> <p><b>Макмирор</b> (активное вещество нифурател). По 1 таб (200 мг) 2-3 раза в день после еды в течение 7-10 дней. По 1 свече или 2-3 г мази вводить во влагалище перед сном в течение 10 дней</p> <p><b>Клион - D</b> (метранидазол в сочетании с нитратом миконазола). Применяют в виде влагищных таблеток 1 раз в день вечером в течение 10 дней</p> <p><b>Атрикан 250</b> (активное вещество тетонитрозол). По 1 капсуле утром и вечером перорально в течение 4-х дней</p> <p><b>Наксоджин</b> (ниморазол). Взрослые: по 1 таблетке (500 мг) 2 раза в день в течение 6 дней</p> <p><b>Тиберал</b> (орнидазол). Взрослые: по 1 таблетке (500 мг) утром и вечером, или по 1 таблетке утром и вечером + 1 таблетка вагинально перед сном в течение 5 дней</p> <p><b>Солкотриховак R</b> (вакцина из штаммов лактобацилл). 3 инъекции по 0,5 мл с интервалом в 2 недели. Через год - однократно 0,5 мл (бустерная инъекция)</p> <p><b>Метронидазол</b> (в последнем триместре) 0,25 г - 0,5 г внутрь 2 р/сут в течение 7-10 дней</p> <p><b>Атрикан 250</b> (активное вещество тетонитрозол). По 1 капсуле утром и вечером перорально в течение 4-х дней</p>

- у беременных	<b>Клотримазол</b> (вагинальные таблетки) 0,1 г на ночь в течение 2 недель <b>Гиналгин</b> по 1 вагинальной таблетке ежедневно 10 дней	<b>Наксоджин</b> 15 мг/кг в день, в три приема после еды в течение 5 -7 дней. <b>Тиберал</b> 25 мг/кг массы тела однократно после еды в течение 5 дней
- у детей (преимущественно у девочек)	<b>Метронидазол:</b> 1 - 5 лет: 0,08 г 2-3 р/сут; 6 - 10 лет: 0,125 г 2 р/сут; 11 - 14 лет: 0,25 г 2 р/сут. Курс 8-10 дней	

Больные считаются этиологически и клинически излеченными, если после окончания лечения при нескольких повторных исследованиях в течение 1-2 месяцев у мужчин и 2-3 месяцев у женщин не выявляются влагалищные трихомонады и отсутствуют симптомы посттрихомонадных воспалительных процессов со стороны урогенитальной сферы.

### **Профилактика**

Выявление и лечение больных. Использование презерватива в целях индивидуальной профилактики. Соблюдение мер, исключающих возможность внутрибольничного распространения трихомониаза в гинекологических учреждениях. Санитарно-просветительная работа. Для специфической профилактики женщин применяют вакцину солкотриховак – 0,5 мл внутримышечно трехкратно с двухнедельным интервалом между введениями, ревакцинация - 0,5 мл внутримышечно однократно через год.

## **2.1.8. Криптоспоридиоз**

### **Определение**

Криптоспоридиоз - инфекционное заболевание ЖКТ, вызываемое простейшими паразитами (кокцидиями), характеризующееся 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 кишок 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 месяцев.

### **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 различными хроническими болезнями 10-20% поражаются криптоспориозом, 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, а затем полностью наблюдается их 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 недель) 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 криптоспориоза в настоящее время не разработана. У иммунокомпетентных лиц диарея, как правило, проходит самостоятельно. При иммунодефиците, особенно у больных СПИДом, назначают октреотид 50 мкг подкожно 3 раза в сутки в течение 2-х дней. При отсутствии эффекта дозу увеличивают до 500 мкг на 1 введение. Возможно также применение паромомина по 500 мг внутрь 2 раза

в сутки. В последнее время появились данные, указывающие на эффективность азитромицина, который назначается по 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-ти часовая экспозиция). Соблюдение правил личной гигиены, соблюдение гигиенических мер при уходе за животными. Использование на водоочистительных станциях систем фильтрации, задерживающих частицы размером один 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 пневмоний у лиц с ослабленным иммунитетом.

### **Этиология, патогенез**

Возбудитель - *Pneumocystis carinii* относится к типу простейших, подтип Sporozoa, класс Narpospora. Местом естественного обитания в нормальных условиях являются легкие. В альвеолярной ткани можно обнаружить 2 основные формы этого микроорганизма: мелкие одноядерные трофозоиты (1-5 мкм) и размножающиеся бинарным делением цисты (10 мкм), имеющие толстую стенку и содержащие от 2 до 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 капельками 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 многоядерные 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 недель. Заболевания развиваются только у лиц с первичными или приобретенными нарушениями иммунитета. Среди больных СПИДом пневмоцистоз является одной из самых частых оппортунистических инфекций (более 80%) и при отсутствии 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 нарушения 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, появляются бледность и цианоз носогубного треугольника, легкое покашливание. Нормальная в начале заболевания температура сменяется субфебрильной с подъемами до фебрильной. В легких появляются непостоянные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Появляются одышка (до 50-70 в 1 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 недели, а у больных СПИДом он достигает 10 недель. Постепенно появляется субфебрилитет, умеренная одышка при физической нагрузке, сухой кашель, боли в грудной клетке. Через 1-2 недели могут появиться лихорадка, одышка в покое, усиливается сухой кашель (продуктивный кашель отмечается редко). При осмотре об-

наруживается 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 двухсторонние 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 (ЖБАЛ) и трансбронхиальных биоптатов, осуществляемое при помощи фибробронхоскопии.

### **Лечение**

Основными препаратами, применяемыми для лечения пневмоцистоза, являются триметоприм/сульфаметоксазол и пентамидин. Дозы препаратов и длительность лечения 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 (900 мг внутрь 4 раза в сутки) и примахин (30 мг внутрь 1 раз в сутки) в течение 21 дня. Клиндамицин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Однако необходимо учитывать, что прием пищи замедляет всасывание клиндамицина, в связи с чем прием препарата рекомендуется проводить за 2 часа до еды. При почечно-печеночной недостаточности суточную дозу клиндамицина следует уменьшать на 1/3 или на 1/2 от обычной в зависимости от степени нарушения функции органов и удлинять интервал между введениями. При использовании клиндамицина могут наблюдаться нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, боли в животе, поносы). Возможно развитие псевдомембранозного колита, лейкопении, тромбоцитопении, аллергических реакций (крапивница, эксфолиативный дерматит, ангионевро-

тический 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 производится влажная уборка, ультрафиолетовое облучение 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 амёб входят различные виды (*Acanthamoeba castellanii*, *A. polyphaga*, *Naegleria fowleri* и др.).

### **Эпидемиология**

Обитают повсеместно в почве, воде, навозе и т. п. Размеры амёбидной 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 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 появления первых симптомов болезни. Мозговые оболочки поражены, патологический процесс наиболее выражен в поверхностном кортикальном слое серого вещества больших полушарий мозга и в базальных ганглиях. Амебы обнаруживаются также в мозжечке, менингеальном экссудате, цереброспинальной жидкости. 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, спинномозговую жидкость. Используют следующие методы: микроскопическое исследование нативных препаратов и мазков, окрашенных по Романовскому-Гимзе; культуральный метод (среда Робинсона, Кульберстона и др.); биопробы на мышцах. Серологические методы не разработаны.

#### **Лечение**

Применяемые при других заболеваниях антипротозойные препараты являются неэффективными. 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 развитие анемии и изменений 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, приготовляемых 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

При клинически выраженных формах назначают триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 160/800 внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней, затем 2 раза в сутки в течение 3 недель. Возможно также использование пириметамина 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 в дозе 160/800 3 раза в неделю или пириметамин 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, развитием анемии 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 трансовариально. 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°C. Лихорадка сопровождается резкой слабостью, прострацией, головной болью, болями 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 (пневмонией, сепсисом и т. п.).

### **Диагностика**

С целью диагностики заболевания проводят исследование мазков и толстой капли крови пациента. Применяют также реакцию связывания комплемента. При невысокой паразитемии иногда используют биологический метод, при котором кровь больного вводят спленэктомированным

хомячкам. Спустя 2-4 недели 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 600 мг внутрь 3 раза в сутки в сочетании с хинином в дозе 650 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней.

### **Профилактика**

Защита от нападения клещей (само- и взаимоосмотры, защитная одежда, рапелленты 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, эндемичный в районах жаркого, тропического и субтропического климата, характеризующийся 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 - амастиготной (безжгутиковой) - в организме позвоночного животного и человека и промастиготной (жгутиковой) - в организме членистоногого. Амастиготы имеют овальную форму и размеры 3-5 x 1-3 мкм. При окраске по Лейшману или Романовскому-Гимзе выявляется гомогенная или вакуолизированная 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 (Novi – 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, ашхабадка, 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 его 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 не характерны. 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 размеров 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-х 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 до 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 юношей 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 размерах и сливаться. Процесс длится до 5-20 лет и разрешается рубцеванием.

Прогноз для жизни благоприятный. Летальные исходы не отмечаются. Остаются косметические дефекты, иногда обезображивающие.

### **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. 104), физиотерапевтического воздействия, а также хирургические методы. Системное химиотерапевтическое лечение с включением препаратов сурьмы, общеукрепляющая и стимулирующая терапия проводится при тяжелом течении заболевания и его туберкулоидной форме.

Органические соединения пятивалентной 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.

Стибоглюконат применяется при всех формах лейшманиоза. При парентеральном введении хорошо распределяется. Накапливается в коже, клетках ретикулоэндотелиальной системы. В печени пятивалентная сурьма может частично трансформироваться в трехвалентную, которая более токсична. Экскретируется почками.  $T_{1/2}$  - 2-30 ч при внутривенном введении, до 1 месяца - 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, боли в сердце, нарушения ритма, повышение активности сывороточных трансаминаз и амилазы, панкреатит (чаще в субклинической форме). Препарат обладает нефротоксичностью. Стибоглюконат вводится внутривенно (предпочтительнее) или внутримышечно в течение 20-28 дней. Внутривенно можно вводить двумя вариантами: (1) без разведения в течение 5 минут или (2) в течение 20 минут после разведения в 50 мл 5%

глюкозы. При кожной форме инфекции возможно местное применение путем обкалывания краев язвы.

Таблица 104

Химиотерапия больных кожным и кожно-слизистым лейшманиозом

Препарат	Дозировка, схема применения
Солюсурьмин	Взрослым: 0,35 мл/кг/сут в 2 введения (утром и вечером), в/в, медленно, курсовая доза 7-8 мл/кг Детям: однократно 0,5 мл/кг/сут, курсовая доза 7,5-9 мл/кг
Стибоглюконат или меглумин-антимониат	Расчет по сурьме — 10-20 мг/кг/сут в течение 20 суток, в/в или в/м; применяется взрослым
Мономицин	Взрослым: в/м по 0,25 г в 4-5 мл 0,5% раствора новокаина каждые 8 часов в течение 10-14 дней, курсовая доза 9-12 г Детям: 4-5 мг/кг/сут в 3 приема
Доксициклин	По 0,2 г/сут внутрь после еды в течение 15 дней
Метациклин	Взрослым: 0,3 г внутрь 2 раза в день Детям: 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 по 400 мг/сут внутрь в течение 28 дней
Метронидазол	Взрослым 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	Взрослым: 0,45-0,6 г/сут Детям: 0,15-0,4 г/сут. Курс лечения 25-30 дней
Фуразолидон	Взрослым: 0,15-0,2 г 4 раза в день, курс лечения 18-20 дней
Хингамин	Взрослым: 0,25 г 3 раза в день в течение 10 дней или 0,5 г 2 раза в день в течение 7 дней + сульфален 1,0 г в первый день, затем по 0,2 г ежедневно, 10-12 дней
Рифампицин	Взрослым: 0,3 г 2-3 раза в сутки за 30-40 мин до еды Детям: по 7,5-10 мг/кг в 2 приема. Курс лечения от 7-10 до 15-20 дней

Кроме стибоглюконата, при лечении больных кожным и висцеральным лейшманиозом можно применять меглумин, являющийся также соединением пентавалентной сурьмы. Суточная доза составляет 60 мг/кг. В первый день лечения вводят глубоко в/м 1/4 указанной дозы, во второй - половину, в третий - 3/4, а начиная с четвертого дня - полную дозу. Курс лечения - 10-15 инъекций (из них 8-12 полной дозой). При необходимости повторный курс лечения проводят через 4-6 недель. При повторном курсе возможно увеличение суточной дозы до 100 мг/кг. При кожном лейшманиозе возможно местное применение. В отдельных случаях может быть повышение температуры тела, кашель, миалгии, рвота. При лечении кожного лейшманиоза возможны местные реакции. Во избежание риска развития непереносимости дозу необходимо увеличивать постепенно. При применении в высоких дозах возможны 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  $\gamma$ -интерфероном.

Местное лечение: в качестве монотерапии обычно применяют в начальных стадиях кожного лейшманиоза и его нетяжелых формах.

В очаги проводят инъекции препаратов сурьмы в сочетании с кортикостероидами. В лейшманиомы вводят 5% раствор мепокрина по 2-3 мл через 3-5 дней № 3-5. 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 дезрастворами (фурациллин, марганцевокислый 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) и диатермокоагуляция элементов.

По показаниям: хирургическое лечение язв, рубцовых изменений, в стадии бугорка - их электрохирургическое разрушение.

### **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 инвазированных москитов. Характерна летняя сезонность заболеваемости, совпадающая с летом москитов. Встречается в сельской местности. Восприимчивость всеобщая. В эндемических районах максимальная заболеваемость выявляется у детей и приезжих, так как большая часть местного населения переболевает в детстве и становится иммунной. Возможны эпидемические вспышки, повторные заболевания редки.

При антропонозном 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 антропонозном варианте. Однако лейшманиома при зоонозном лейшманиозе крупнее, иногда напоминает фурункул с воспалительной реакцией окружающих тканей, но малоблезненный. 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: нижних и верхних конечностях, лице. Через 2-6 мес начинается регенерация язвы. С момента появления папулы до формирования рубца проходит не более 6-7 мес. Часто возникают 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 зоонозном 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 антропонозном кожном лейшманиозе. Прививки живой культуры *L. major* проводят в осенне-зимний сезон (за 3 мес до выезда лиц в эндемический 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 (американский кожный лейшманиоз)**

### **Этиология**

Возбудителями кожного лейшманиоза Нового Света являются:

- *L. mexicana* (5 подвигов): *L. m. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. m. pifanoi*, *L. m. garnhami*, *L. m. venezuelensis*.
- *L. brasiliensis* (3 подвигов): *L. b. brasiliensis*, *L. b. guyanensis*, *L. b. panamensis*.
- *L. peruviana*.

### **Эпидемиология**

Большинство форм этого заболевания являются 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), обитающих в лесу на берегах 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 rifanoi*, 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. Имунитет 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. Слизистые оболочки поражаются обычно через 1-2 года после развития язв на коже. Язвенно-некротические изменения на слизистых оболочках 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 чиклеро) безболезненна, в большинстве случаев единична, у 60 % больных локализуется на ушной раковине, при прогрессировании процесса вызывая ее деструкцию. Чаше 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 месяцев 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 guayanensis*); 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. guayanensis* 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 лейшманий 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 braziliensis*). 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 болезненны. У большинства больных при отсутствии лечения кожные язвы длительно (более года) не заживают. Разруше-

ние тканей обусловлено гиперчувствительностью к антигенам лейшманий.

Наиболее тяжело заболевание протекает при одновременном поражении слизистых оболочек (в 90 % случаев) и образованием кожных язв. Значительно чаще слизистые поражаются через несколько лет после заживления кожных язв (эспундия). Прогрессирующее специфическое разрушение слизистых оболочек носа («нос тапира»), мягкого неба, 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: разрушения носовой перегородки, голосовых связок.

*Диффузный кожный лейшманиоз* (*L. m. rifanoi*) рассматривается как вариант течения заболевания, а не его отдельная форма. Встречается сравнительно редко, главным образом у людей с отягощенным преморбидным фоном, иммунологической недостаточностью.

Диффузный кожный лейшманиоз, вызываемый *L. aethiopica* (эфиопский кожный лейшманиоз), встречается в горных районах Эфиопии и Кении. Резервуар возбудителей - даманы двух родов (*Procavia* и *Heteromya*). Человек включается в эпидемический процесс редко, при нападении инвазированных москитов этих родов на территории обитания даманы.

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 антибиотик амфотерицин В.

Диффузный кожный лейшманиоз, вызываемый *L. mexicana rifanoi*, встречается в Венесуэле. Основной резервуар возбудителей - лесной грызун рода *Heteromys*. При случайном заражении человека кожные изменения сравнительно хорошо поддаются обратному развитию под влиянием пентостама.

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 чело-

веческой 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 используются РНИФ, реже ИФА.

#### **Лечение**

Наряду с общей терапией (табл. 81), применяемой при тяжелых формах кожного лейшманиоза Старого Света, обязательно включают препараты сурьмы – глюкантим (меглумин). Химиотерапия лейшманиоза с поражением слизистых оболочек не дает положительного эффекта. В необходимых случаях применяют хирургическое лечение (косметические, пластические операции).

При диффузном кожном лейшманиозе, вызываемом *L. mexicana amazonensis*, химиотерапия неэффективна, применяются симптоматические средства, частые горячие ванны на протяжении ряда месяцев.

#### **Профилактика**

Профилактические мероприятия представляют трудности, так как 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 (СМФ), расположенные в селезенке, печени, костном мозге и других органах. При этом в СМФ наряду с пролиферативными процессами 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 недель до 3 лет (чаще несколько месяцев). На месте укуса москита образуется первичный очаг - гистиоцитома, из которого лейшмании разносятся лимфой и кровью в лимфоидные органы, костный мозг. Заболевание начинается постепенно, первые проявления болезни обычно не замечают. 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, нарастают анемия, лейкопения, выявляется значительное увеличение печени (до пупочной линии) и селезенки (до полости малого таза). При исследовании 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 москитов (применение репеллентов, москитных сеток, обработка помещений эффективными инсектицидами). Уничтожение мест выщелка москитов в населенных пунктах и их окрестностях, поддержание должного санитарного порядка на территории населенных пунктов. С целью химио-профилактики возможно использование хлоридина 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 (энтеробиозом и аскаридозом), растет число больных токсокарозом, трихинеллезом; не улучшается эпидемическая обстановка в очагах распространения биогельминтозов – описторхоза, дифилоботриоза, 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, филяридозы, 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 2 основные фазы: острую – первые 2 - 3 недели после инвазии (при тяжелом течении – до 2 месяцев и более) и хроническую длительностью от нескольких месяцев до многих лет.

В остром периоде основу лечения составляют 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, лоаз). 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 является основой 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 являются взрослыми стадиями развития с довольно медленно протекающими биосинтетическими процессами. Кроме того, гельминты не могут синтезировать сложные молекулы *de novo*, а поэтому 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. Филяридозы**

Филяриидозы - группа тропических гельминтозов, вызываемых нематодами семейства Filariidae, характеризующихся 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 филяриидозы 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 филяриидозов с трансмиссивным механизмом передачи, характеризующийся 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 филяриидозами 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 инвазированность жителей эндемичных районов прогрессивно возрастает.

Естественная восприимчивость людей высокая. В эндемичных районах пораженность колеблется от 1 до 60%, клинические проявления наблюдаются только у 1-14% инвазированных.

### **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 филярий – комаров рода *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*, *Anopheles*. По терминологии, принятой Комитетом экспертов по филяриидозам ВОЗ, выделяют периодичный и субпериодичный штаммы микрофилярий. Микрофилярии *Wuchereria bancrofti* периодического штамма (*Microfilaria posturna*) 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 месяцев, но может затягиваться до года и более. Клинически разграничивают две стадии болезни: острую и хроническую.

В острой стадии заболевания появляются аллергические реакции (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, орхоэпидидимит, 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 развиваются бронхиальная астма и бронхопневмония. При длительном рецидивирующем течении фуникулита и орхоэпидидимита возникает гидроцеле. Водяно-

ка оболочек яичка в эндемичных районах регистрируется у 40-60% взрослых мужчин, инвазированных *Wuchereria bancrofti*. Общее количество больных, страдающих гидроцеле филяриидозной 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 это время в течение нескольких дней у больного отмечаются выраженные явления общей интоксикации на фоне высокой температуры тела и сильных головных болей. Часто наблюдается рвота, иногда развивается делириозное состояние. Приступ обычно заканчивается обильным потоотделением. В результате разрывов лимфатических сосудов наблюдается 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 элифантиазом, обусловленным филяриидозом. 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. Вес мошонки нередко составляет 4-9 кг, а в отдельных случаях до 20 кг. В случае 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 фиброному уплотнению. Часто параллельно развиваются так называемый лимфоскром (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 мочевого выделения. 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.

### Диагностика

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 per os диэтилкарбамазин в дозе 2-8 мг/кг, и через 30-60 минут исследуют кровь. При низкой микрофиляриемии не удастся обнаружить личинки, однако тест расценивается положительным при появлении у пациента в течение 2-24 часов после приема препарата аллергических реакций.

### Лечение

При данной патологии радикальное лечение обеспечивается применением препаратов, действующих не только на микрофилярии, но и на взрослые особи, так как 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 (син. ДЭК, дитразин, локсуран, гетразан, нотезин, баноцид). Данный препарат частично подавляет продукцию личинок при вухерериозе и бругиозе, активен при лоаозе (табл. 105). Эффективность препарата определяют по исчезновению из крови микрофилярий и клиническим проявлениям болезни.

Таблица 105

### Этиотропная терапия при филяриидозах

№	Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
1	2	3	4
1	<b>Бругиоз</b> 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 дни 2 мг/кг в день, курс 21 день.	
2	<b>Вухерериоз</b> (филяриидоз Банкрофта) Нитевидные нематоды	Диэтилкарбамазин (дитразин, гетразан, нотезин, баноцид) 1-й день 0,05 г внутрь после еды, 2-й день 0,05 г, 3-й	

	<i>Wuchereria bancrofti</i>	день 0,1 г, 4-21 дни 2 мг/кг в день, курс 21 день.	
3	<b>Лоаоз</b> 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 дни 2 мг/кг в день, курс 21 день. Для профилактики – диэтилкарбамазин 0,3 г в неделю. Взрослых гельминтов удаляют хирургическим путем.	
4	<b>Мансонеллезы:</b> <b>Мансонеллез</b> Нематода <i>Mansonella oz-zardii</i> <b>Акантохейлонематоз</b> <b>Дипеталонематоз</b> <i>D.streptocerca</i>  Мелкие филярии <i>Dipetalonema (Acanthocheilo-nema) 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 дни 2 мг/кг в день, курс 21 день.	Мебендазол 0,1 г внутрь, 30 дней.
5	<b>Онхоцеркоз</b> Нитевидный гельминт <i>Onchocerca volvulis</i>	Ивермектин (мектизан) 150 мкг/кг внутрь, повторять через каждые 6 месяцев, возможно в течение 10-15 лет.	Сурамин (антрипол, моранил, германин). Вводят внутривенно в виде 10% раствора на дистиллированной воде или физ. растворе, 10 дней. Сначала вводят 1 мл раствора. При отсутствии 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).

При применении препарата 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 размеров печени и селезенки. В связи с этим в первые дни лечения диэтилкарбамазин назначают в сниженных, постепенно возрастающих дозах и в сочетании с антигистаминными препаратами.

### 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 – 2 мг/кг три раза в день в течение одного дня один раз в год. Санитарно-просветительная работа.

### 2.2.1.1.2. Бругиоз

#### Определение

Бругиоз – антропонозный и зоонозный природноочаговый хронический биогельминтоз из группы филяриидозов с трансмиссивным механизмом передачи, характеризующийся 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 является единственным окончательным хозяином. 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 месяцев 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 месяца. Клиническая симптоматика сходна с вухерериозом. В ранних стадиях заболевания в клинической картине доминируют симптомы общей сенсibilизации и местные аллергические реакции (лихорадка, крапивница, кожный зуд, невралгия, эозинофилия, лимфангиты). В позднем периоде 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 лимфангит и лимфаденит развиваются не только на нижних, но и на верхних конечностях. Однако элевантиазом поражаются главным образом нижние конечности. Инвазирование 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 (табл. 66).

**Профилактика** такая же, как и при вухерериозе.

## **2.2.1.1.3. Лоаоз**

### **Определение**

Лоаоз – антропонозный хронический биогельминтоз из группы филяриидозов с трансмиссивным механизмом передачи, характеризующийся 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° северной широты до 5° южной широты). Наибольшая пораженность 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. Пере-

дача осуществляется слепнями рода *Chrysops*, которые вместе с кровью зараженного человека заглатывают микрофилярии.

### **Патогенез**

Патогенетические механизмы при лоаозе развиваются так же, как и при других лимфатических филяриозах.

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 месяцев. В начальной стадии болезни доминируют аллергические проявления. У больных на коже появляется уртикарная сыпь, температура тела повышается до субфебрильных цифр. Пациентов беспокоят боли в конечностях, парестезии. Передвижение паразитов в подкожной клетчатке вызывает зуд и жжение. Характерным ранним и постоянным признаком лоаоза является «калабарский отек» – 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 резкими болями. Гельминты нередко локализуются и продвигаются между конъюнктивой и склерой. Проникший в глаз паразит хорошо виден. В ряде случаев паразитов можно обнаружить и под кожей. Болезненные явления начинаются с головной боли и болезненности в области уха. Затем появляются боли в глазу – от легких покалываний до нестерпимой жгучей боли. Реакция со стороны века может быть различной интенсивности – от легкого покраснения до выраженного отека. Нередко развивается отек диска зрительного нерва, парезы ядер глазодвигательных нервов, обусловленные реакциями аллергического характера.

При попадании *Loa loa* в уретру появляются независимые от мочеиспускания боли и дизурические явления. При проникновении паразитов в центральную нервную систему появляются 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 отмечаются 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 (табл. 66). На фоне лечения диэтилкарбамазином больных лоаозом с гипермикрофиляриемией возможно развитие энцефалита. Под действием диэтилкарбамазина 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 филяриидозов, вызываемый нитевидной нематодой *Onchocerca volvulus*, характеризующийся 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 один год паразитирования в организме человека. Самка в течение года отрождает 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 ряде стран Восточной Африки (Судане, Уганде 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 заражены 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 инвазированного 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, возникает 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 месяцев.

Основными клиническими признаками заболевания являются: поражение кожи, лимфатической системы, глаз и образование узлов.

Первым клиническим проявлением онхоцеркоза является комплекс аллергических реакций (уртикарная, эритематозно-папулезная сыпь, зуд, чаще в области бедер и голеней). Нередко наблюдается повышение температуры тела до высоких цифр – 38-39°C. 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 появляются 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 размерами от 1-2 до 5-7 см. Узлы подвижны при пальпации, плотной консистенции, часто болезненны, становятся заметными на глаз через 3-4 месяца 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 филяриидозах, 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 главным образом у взрослых пациентов. Появляются симптомы хронического конъюнктивита, при этом слизистая утолщается, особенно в месте перехода роговицы в

склеру, где образуется валик гиперемированной конъюнктивы толщиной 2-3 мм. Ранним признаком поражения роговой оболочки является появление небольших серо-белых пятен в поверхностных слоях. У больных онхоцеркозом развиваются 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 (табл. 66). 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 возможно возникновение головной боли, лихорадки, болей в животе, миалгий, артралгий, болезненности лимфоузлов, зуда. Тератогенным действием данный препарат не обладает, что позволяет его использовать при беременности.

В отношении *Onchocerca volvulus* проявляет определенную активность 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 (табл. 66). При использовании сурамина для лечения больных онхоцеркозом также могут возникать 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 месяцев. Санитарно-просветительная работа.

### 2.2.1.1.5. Мансонеллез (дипеталонематоз)

#### Определение

Мансонеллез - антропонозный биогельминтоз из группы филяриидозов, вызываемый нематодами *Mansonella perstans*, *Mansonella ozzardi* и *Mansonella streptocerca*, характеризующийся 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 (40-45x0,06-0,08 мм). Микрофилярии *M.perstans* имеют две формы – длинную (165-215x4,5-5 мкм) и короткую (90-110x4 мкм). Размеры самки *M.ozzardi* - 65-81x0,21-0,25 мкм, самца - 32x0,1 мкм, микрофилярий - 173-240x4-5 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, который реализуется 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 гиперсенсibilизация 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. Характерен 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 (табл. 66).

#### **Профилактика**

Выявление, изоляция и лечение больных. Защита населения от нападения мокрецов (применение репеллентов, защитной одежды). Уничтожение мокрецов. Санитарно-просветительная работа. Специфической химио-профилактики 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 желудочно-кишечного тракта и развитием гипохромной анемии.

#### **Этиология**

Возбудители анкилостомидоза – сравнительно мелкие круглые гельминты семейства Ancylostomatidae: *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma seyonicum*, *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 30000 яиц, некатора – несколько меньше. Из попавших в почву с фекалиями яиц гельминтов при относительной влажности не ниже 70%, температуре не ниже 12-14°C 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 втором месте после аскаридоза, представляя важную проблему для многих стран.

Источником инвазии *A. duodenale* и *N. americanus* являются больные люди, *A. seylonicum* - 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 носить круглогодичный характер, 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 желудочно-кишечного тракта и диспепсию. Анкилостома и некатор локализуются в тонком кишечнике, главным образом в двенадцатиперстной и тощей кишках. Личинки анкилостом попадают в организм хозяина преимущественно через рот и развиваются в кишечнике без миграции. Личинки некатора при контакте с кожей человека сбрасывают покрывающий их тело чехлик и активно внедряются, проникают в кровеносные капилляры, мигрируют по большому и малому кругам кровообращения. Достигнув легких, через воздухоносные пути, гортань и глотку они через 3-5 дней попадают в пищевод и кишечник. В течение последующих 4-5 недель 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 вооружением ротовой капсулы. Интенсивная инвазия в детском и молодом возрасте может привести к задержке физического и умственного развития, истощению и кахексии. Большинство таких случаев заканчивается летальным исходом.

### **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. Появляется отечность тканей, эритема, папулезные и везикулезные высыпания (диаметром 1-2 мм). Кожные проявления инвазии сохраняются около 2 недель. 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 недель. 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 появляются боли в животе, слюнотечение, рвота, понос и общее недомогание. Боли в эпигастральной области у больных анкилостомидозами напоминают боли при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Они обуславливаются дуоденитом, в том числе 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, болями 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 проводимого 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. 106).

Всемирная Организация Здравоохранения 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. Должны назначаться наиболее эффективные антигельминтики 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.

Таблица 106

### Этиотропная терапия при анкилостомидозах

№	Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
1.	Анкилостомоз ( <i>Ancylostoma duodenalis</i> , <i>A. ceylanicum</i> )	Мебендазол 0,1 г 2 раза в сутки в течение 3 дней. Противопоказан при беременности, грудном вскармливании, детям до 2-х лет.	Левамизол (декарис) по 0,1 г 2 раза в сутки, 3 дня. Мебендазол (вермокс) по 0,1 г внутрь 3 дня.
2.	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-х лет.  Пирантел памоат (антиминт) 10 мг/кг внутрь, 3 дня.	Битосканат (жонит) 3 капсулы после еды однократно; нафтамон 5 г натощак за 1-2 часа до завтрака однократно.

## 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*, характеризующийся абдоминальным синдромом, лихорадкой и эозинофилией.

### **Этиология**

*Angiostrongylus costaricensis* – нематода длиной 20-33 мм, облигатный паразит крыс и других грызунов, которые являются естественными окончательными хозяевами. Промежуточными хозяевами являются пресноводные и наземные моллюски (*Vaginulus plebeius*). Резервуарными хозяевами могут быть креветки и крабы, пребывание в организме которых не обязательно 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 желудочно-кишечного тракта, инвазионные личинки развиваются во взрослых гельминтов, которые локализуются в толстом кишечнике, мезентериальных артериях, брыжеечных лимфоузлах. 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 1-4 недели. Заболевание характеризуется болями в животе с приступами аппендикулярной колики, лихорадкой (до 38-39°C, сохраняющаяся до 4-х недель), снижением аппетита, эозинофилией. У ряда пациентов появляется рвота и понос.

### **Диагностика**

Лабораторная диагностика проводится с применением гистологических исследований и обнаружения яиц, личинок и гельминтов в тканях. Применяется серологическое исследование (ИФА).

### **Лечение**

Этиотропная терапия представляет трудности. Имеются 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*, характеризующийся аллергическим синдромом в ранней фазе заболевания и нарушением функций ЖКТ в поздней.

### **Этиология**

*Ascaris lumbricoides* (аскарида человеческая) относится к раздельно-половым нематодам. Длина самки от 20 до 45 см, самца – от 12 до 25 см, толщина примерно одинакова - 3-7 мм. Размер яиц 0,050-0,106 x 0,40-0,050 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 инвазировано более 50% населения. Считается, что в мире более 1 млрд. человек заражены аскаридозом.

Резервуаром и единственным источником возбудителя является инвазированный 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 240000 яиц, которые с фекалиями выводятся во внешнюю среду. При благоприятных условиях (t- 24-30<sup>0</sup>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 ниже 12 градусов 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, и личинка второй стадии в течение нескольких часов освобождается. Эти личинки совершают миграцию, проникая через слизистую 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 - достигают половой зрелости, совершая пятую линьку. Продолжительность миграции личинок составляет 14-16 дней. Общая продолжительность паразитирования аскарид в организме человека не превышает 9-12 месяцев. 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 и в желчные ходы самой печени и даже проникая в ее ткань. Иногда вся печень оказывается густо нашпигованной паразитами. В случаях присоединения инфекции в желчном пузыре, желчных путях возникают воспалительные процессы, в частности, в виде холангитов печени. При массивной инвазии может наступать закупорка просвета кишечника клубком аскарид, в котором их насчитывают нередко де-

сятки. 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 случаи обнаружения 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. Обычно 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 (Vit C, 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 используются реакция кольцепреципитации, РНГА, РА с кармином, РУОЭ (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 использовать пробное назначение антигельминтиков.

#### **Лечение**

В последнее время в лечении больных аскаридозом применяется пирантел памоат, который вызывает нейромышечную блокаду у гельминтов и действует как на половозрелых, так и на неполовозрелых особей обоего пола (табл. 107). Препарат практически не абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Побочные действия у пирантела памоата выражены незначительно, хотя возможно развитие у ряда больных и диспептических проявлений, головной боли, головокружений, сонливости, сыпей.

Препарат противопоказан к назначению во время беременности. Повторное назначение пирантела памоата снижает риск попадания жизнеспособных яиц гельминта во внешнюю среду.

Таблица 107

## 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-х лет;  Мебендазол (Вермокс) по 100 мг 2 раза в сутки внутрь 3 дня. Противопоказан при беременности, грудном вскармливании, детям до 2-х лет;  Пирантел памоат (Антиминт) 10 мг/кг 1 раз, максимальная доза 1 грамм.	При закупорке желчных протоков и кишечной непроходимости: Пиперазина цитрат (Антепар) 75 мг/кг, максимальная доза 3,5 гр в один прием, 2 дня. Во время лечения этим препаратом больной не должен получать хлорпромазин! <u>Левамизол 120 мг внутрь однократно (детям 2,5 мг/кг), препарат выбора при массивной инвазии.</u>

Не потерял актуальность в лечении больных аскаридозом пиперазин (пиперазина адипинат). Действие препарата сходно с действием 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 возможно появление нейротоксических осложнений. Передозировка препарата вызывает тремор и мышечную слабость. Препарат противопоказан к применению у лиц с органическим поражением центральной нервной системы.

### 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% необходимо проведение ежегодных обследований 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 передачи возбудителя, характеризующийся 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 лопаются 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°C.

#### 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 недель. 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 увеличение 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 месяцев. 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 и местный некроз тканей близ головного конца паразита связаны с всасыванием токсических веществ, выделяемых паразитом после созревания, и сенсбилизацией 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 возможны орхит, эпидидимит, синовит, артрит.

### **Диагностика**

В лабораторной диагностике применяется реакция непрямой иммунофлюоресценции.

### **Лечение**

При дракункулезе метод механической экстракции гельминта путем наматывания его выступающего конца на палочку или марлевый валик остается эффективным и в настоящее время. Наматывание паразита на валик следует проводить медленно и осторожно - в течение 2-20 дней, во избежание разрыва гельминта. После удаления гельминта необходимо применение мазевых повязок с антибиотиками. Параллельно с хирургическими методами лечения больным назначается метронидазол (табл. 108).

Таблица 108

### Этиотропная терапия при дракункулезе

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Дракункулез (ришта) Нематода Dracunculus medinensis	Хирургическое удаление выявленных гельминтов	Метронидазол 0,4 г внутрь, 10-20 дней.

### **Профилактика**

Выявление и лечение больных. Наложение повязки на рикштозный пузырь с целью предотвращения обсеменения 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, характеризующийся 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 x 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 x 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 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 поколения 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 – возможность аутоинва-

зии. Данный вариант возможен при задержке стула на время, достаточное для развития личинок, когда рабдovidные 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 с высокой температурой шахтах и туннелях.

### **Патогенез**

В ранней миграционной фазе гельминтоза ведущее значение имеет сенсibilизирующее действие антигенов личинок. Взрослые паразиты, локализуясь в стенке кишки, травмируют кишечные крипты (поражаться могут все отделы желудочно-кишечного тракта), 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 и происходит массивная диссеминация личинок за пределы кишечника. Это сопровождается граммотрицательной бактериемией, менингитом и может приводить к летальным исходам.

### **Клиника**

Клинически стронгилоидоз весьма разнообразен как по характеру симптомов, так и по интенсивности болезни. 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 суток) часто возникают признаки аллергии. В последующем появляется кожный зуд, жжение, крапивница, эозинофилия, иногда «летучие инфильтраты» в легких, кашель, иногда с примесью крови в мокроте, одышка, бронхоспазм, пневмония. В поздней стадии преобладают явления гастродуоденита, энтероколита, иногда холецистита. В легких случаях течения заболевания отмечаются тошнота, тупые боли в эпигастрии. Стул, как правило, не изменен, иногда запоры или чередование запоров с легкими поносами. При выраженных проявлениях тошнота нередко сопровождается рвотой, возникают острые боли в эпигастрии или по всему животу. Периодически появляются поносы до 5-7 раз в сутки. Печень у некоторых больных увеличена и уплотнена. При тяжелых формах стронгилоидоза поносы становятся постоянными, 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 проводится из-за возможного усиления аллергических проявлений. В хронической стадии проводится лечение альбендазолом или тиабендазолом (табл. 109), эффективность лечения при их использовании составляет 80-90%.

При проведении дегельминтизации возможно развитие или обострение симптомов сенсibilизации (подъем температуры, усиление кожных высыпаний, повышение уровня эозинофилов в крови). При наличии язвенного гастродуоденита может возникнуть перфорация язвы, кровотечение. Препараты противопоказаны к применению при беременности и больным с тяжелым поражением почек. Больной считается излеченным, если при повторных исследованиях фекалий и дуоденального содержимого ежемесячно в течение 3-х месяцев личинки *S. stercoralis* не обнаруживаются. При отсутствии эффекта в ближайшие 2 недели курс лечения следует повторить.

Таблица 109

### Этиотропная терапия при стронгилоидозе

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Стронгилоидоз	Альбендазол 0,4 г в сутки, 3 дня.	Ивермектин 200 мкг/кг в день, 2 дня.
Нематоды <i>Strongyloides stercoralis</i> и <i>S. fulleborni</i>	Тиабендазол (минтезол) 25 мг/кг внутрь, 2 дня.	

### 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 известью (200 г. на порцию фекалий) на 1 час). 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-антропургический геогельминтоз из группы нематодозов с фекально-оральным механизмом передачи, характеризующийся нарушением функций желудочно-кишечного тракта и аллергизацией.

#### **Этиология**

Возбудители трихостронгилоидоза - мелкие волосовидные гельминты из семейства трихостронгилид. Для человека патогенны несколько видов трихостронгилоидид: *Trichostrongylus colabrifomis*, *T. oxei*, *T. orientalis* и др.

#### **Эпидемиология**

Заболевание распространено в Центральной Америке, Австралии, Ближнем Востоке, 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. Человек 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 недели, 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 развиваются гипохромная 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 (в дозе 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, характеризующийся лихорадкой, болями в мышцах, выраженными аллергическими проявлениями.

#### Этиология

Возбудитель трихинеллеза – мелкая, раздельнополая нематода, семейства *Trichinellidae*, включающего два вида: *Trichinella spiralis* с 4-мя 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 течение ряда лет. Механизм заражения - пероральный. Заражение людей происходит при употреблении сырого или недостаточно термически обработанного мяса.

Трихинеллез - природноочаговый 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, поедая мясо животных, инвазированное личинками трихинелл. Достигнув тонкого кишечника, под влиянием пищеварительных ферментов личинки освобождаются от капсулы, начинают линьку и уже через 1-1,5 суток 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 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 обезызвляется через один 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 месяцев 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 недели, 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 органных поражений начинается с 3–4 недели и проявляется развитием миокардита, менингоэнцефалита, пневмонии, гепатита, тромбозов 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, отек век, а иногда и лица, умеренный конъюнктивит и повышение 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, раздувающих 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 недель.

Миалгии появляются параллельно развитию отеков и бывают очень интенсивными, вплоть до развития контрактур. Чаще всего боли появляются в глазных, жевательных, икроножных мышцах. Болезненность языка может затруднять речь, могут наблюдаться охриплость и даже афония, болезненные ощущения при дыхании, боли 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 боли отсутствуют, но появляются 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 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, головные боли, нарушение сна, возбуждение.

Продолжительность болезни составляет 5-7 недель.

### **Диагностика**

Подтверждением диагноза может быть обнаружение трихинелл и характерных инфильтратов в биопсированных кусочках мышц (трапециевидная, дельтовидная, икроножная) или в остатках мяса, вызвавшего заболевание. Биопсию делают с 9-10-го дня болезни. С 2-3 недели заболевания

используются серологические реакции - реакция кольцепреципитации, реакция связывания комплемента, реакция микропреципитации на живых личинках, реакция непрямой гемагглютинации, реакция ИФА.

### Лечение

При лечении больных трихинеллезом вместе с антигельминтным препаратом в первые 3-5 дней рекомендовано назначение преднизолона до 60 мг в сутки per os (табл. 110).

Таблица 110

### Принципы лечения больных трихинеллезом

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Трихинеллез (трихиноз) Нематода <i>Trichinella spiralis</i>	Мебендазол 300 мг внутрь 3 дня, затем 500 мг внутрь 10 дней +Преднизон 40-60 мг внутрь, 3-5 дней	Тиабендазол и Альбендазол имеют равную эффективность, применяются при вспышках трихинеллеза.  Тиабендазол (Минтезол) 25 мг/кг (не более 3 г) в сутки, в 3 приема, 7-10 дней

Однако проведение такой мощной глюкокортикостероидной терапии может нарушать процесс инкапсуляции личинок трихинелл в мышцах и приводить к затяжным и рецидивирующим формам течения трихинеллеза. Поэтому безусловным показанием к назначению кортикостероидной терапии является крайне тяжелое течение инвазии с развитием угрожающих для жизни синдромов (инфекционно-токсический шок, энцефалопатия и др.), а также развитие инфекционно-аллергического миокардита.

### 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 скармливание 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 шести недель;
- санитарно-просветительная работа;
- превентивное лечение лиц, употреблявших в пищу мясные продукты, инвазированные трихинеллами: албендазол 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, характеризующийся хроническим течением с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта.

#### **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 инвазированных людей составляет около 800 млн.

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. Чаще 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 инвазивные яйца попадают в желудочно-кишечный тракт человека. В кишечнике из яйца выходит личинка, головным концом внедряется в слизистую оболочку тонкой кишки и

паразитирует здесь от 3 до 10 суток. Затем она снова выходит в просвет кишечника, сползает до слепой кишки, где своим волосовидным концом внедряется в слизистую. 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, власоглав достигает подслизистого, 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, боли в животе. Нередко отмечают 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 общем анализе крови наблюдается 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 RRS слизистая оболочка толстой кишки отечная, гиперемирована, видны внедрившиеся в нее власоглавы.

### **Лечение**

До настоящего времени терапия трихоцефалеза ограничена небольшим числом эффективных антигельминтиков (табл. 111). 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 недели после окончания курса лечения. При отсутствии эффекта повторное лечение следует проводить не раньше чем через 2-3 месяца.

## Химиотерапия трихоцефалеза

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Трихоцефалез Нематода <i>Trichocephalus trichiurus</i> (власоглав)	Альбендазол 400 мг внутрь однократно; Мебендазол (Вермокс) по 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 1 час до завтрака, при необходимости повторить через 2-3 недели.

### 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, характеризующийся 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 кишечника, а 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 тысяч яиц. Личинки в яйцах на данном этапе находятся в стадии головастика. При благоприятных условиях ( $t + 35-37^{\circ} \text{C}$ , влажность – не ниже 70%) личинка в яйце становится инвазионной через 4-5 часов и сохраняет жизнеспособность в те-

чение 3 недель. 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 одного месяца.

### **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 инвазивные яйца попадают в подногтевые пространства, затем – в ротовую полость. Наиболее часто болеют дети дошкольного и младшего возраста.

### **Патогенез, клиника**

Основной патогенеза энтеробиоза является механическое повреждение слизистой оболочки кишечника. Острицы, прикрепляясь к слизистой 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 возникновению гастрита, гастроэнтерита, энтерита, энтероколита, развитию вторичных воспалительных процессов: аппендицита, тифлита, проктита, проктосигмоидита. 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 сенсibilизацию организма с развитием аллергии. Имеются указания на образование гранулем на брюшине и слизистой 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 Грехема или метод липкой ленты. Кусок липкой ленты прикрепляют к перианальной области, снимают, накладывают липкой стороной на предмет-

ное 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. 112). 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 112

### Принципы терапии энтеробиоза

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Энтеробиоз Нематода Enterobius vermicularis (острица)	Альбендазол 400 мг внутрь, повторить через 2 недели.  Мебендазол (Вермокс) 100 мг внутрь 1 раз, повторить через 2 недели	Пирантел памоат (Антимит, Комбантрин) 11 мг/кг внутрь, 1 раз. Максимальная доза 1 грамм. Повторить 2-кратно с интервалом 2 недели.

### 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 профилактики медицинского и обслуживающего персонала детских коллективов. Санитарно-просветительная работа.

Если пораженность детей в детском коллективе составляет 20% и более, этиотропное лечение проводится всем детям (вермокс, декарис двухкратно с интервалом в 2-3 недели).

#### 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 недель.

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 от 20 до 45 лет.

Инвазированный 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. Возникают боли в животе, тошнота, рвота. Диарея может принимать упорный характер и приводить к кахексии и смерти. Продолжительность заболевания составляет 6-12 месяцев.

#### Диагностика

Лабораторная диагностика основана на обнаружении в фекалиях больных яиц паразита.

#### Лечение

Для лечения больных применяют мебендазол или альбендазол (табл. 113). 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 два раза в год работников рыбодобывающих и рыбоперерабатывающих предприятий и др. 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.

### 2.2.1.11.2. 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.

Таблица 113

#### Этиотропная терапия при капилляриозах

№	Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
1	2	3	4
1	<b>Капилляриоз кишечный</b> Нематода <i>Capillaria philippiensis</i>	Мебендазол (вермокс) 0,2 г внутрь, 30 дней.	Альбендазол 0,2 г внутрь, 10 дней.
2	<b>Капилляриоз легочный</b> Нематода <i>Capillaria aerophila</i>	Мебендазол (вермокс) 0,2 г внутрь, 20 дней.	Альбендазол 0,2 г внутрь, 10 дней.
3	<b>Капилляриоз печеночный</b> Нематода <i>Capillaria (Hepaticola) hepatica</i>	Мебендазол (вермокс) 0,2 г внутрь, 20 дней.	Альбендазол 0,2 г внутрь, 10 дней.

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. Инвазированный человек не заразен. Заболевание носит спорадический характер.

#### **Патогенез**

Личинки, попадая в желудочно-кишечный тракт, внедряются в кровеносные сосуды кишечной стенки и гематогенно заносятся в легкие, где они и превращаются в половозрелых гельминтов.

#### **Клиника**

Инкубационный период составляет около 4 недель.

Заболевание клинически проявляется трахеитом, бронхитом, трахеобронхитом, сопровождающимися лихорадкой, кашлем, в ряде случаев астматическим синдромом. При развитии пневмонии ухудшается состояние больных, 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 (табл. 113).

#### **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 гранул вокруг яиц и гельминтов.

### **Клиника**

Инкубационный период составляет около 3-4 недель.

Заболевание клинически проявляется гепатитом. У больных наблюдается увеличение печени, изменение функциональных проб печени. При длительном течении развиваются асцит и кахексия.

### **Диагностика**

Лабораторная диагностика основана на обнаружении яиц возбудителя при биопсии печени.

### **Лечение**

Для лечения больных применяют мебендазол или альбендазол (табл. 113).

### **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-антропургический биогельминтоз из группы трематодозов, вызываемый мелкой трематодой *Heterophyes heterophyes*, с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся аллергическими проявлениями, поражением кишечника и других органов.

#### **Этиология**

Возбудитель – мелкая трематода *Heterophyes heterophyes*, относящаяся к классу Trematoda, семейству Heterophyidae. Длина взрослой самки 1-1,7 мм, самца - 0,3-0,4 мм, имеют грушевидную форму, тело густо покрыто шипиками.

#### **Эпидемиология**

Гетерофиоз распространен в Китае, Японии, на Филиппинах, 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 гетерофииды достигают зрелости и начинают выделяться с фекалиями через две недели после заражения. Продолжительность жизни возбудителя в зараженном организме достигает несколько десятков лет.

### Клиника

Инкубационный период при гетерофиозе составляет 7-10 дней. Клинически проявляется на ранних стадиях лихорадкой, уртикарной сыпью, эозинофилией. В поздних стадиях характерно поражение желудочно-кишечного тракта, 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. 114), что значительно повысило эффективность специфической терапии.

Таблица 114

### 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 сенсibilизации 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, характеризующийся 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 яйцевидную 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 недели, но может укорачиваться до нескольких дней в случаях массивной инвазии.

Клинически заболевание проявляется лихорадкой (до 39°C), одышкой, болями в груди, кашлем с гнойной, кровянистой мокротой, эозинофи-

лией. Симптомы заболевания, как правило, сохраняются в течение 3-4 недель, при этом яйца паразитов в мокроте не выявляются.

При плеврорегочном 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 беспокоят боли в грудной клетке, одышка, кашель с гнойной мокротой (иногда до 300 мл/сут), которая иногда имеет примесь крови. Нередко диагностируется экссудативный плеврит.

При отсутствии лечения через 2-3 месяца развивается хроническое течение парагонимоза со сменой периодов обострений и ремиссий.

Церебральный парагонимоз проявляется отеком и набуханием головного мозга, энцефалитом, менингитом, судоргами. 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. 115), позволяющий излечивать больных в 99% случаев.

Таблица 115

#### **Этиотропная терапия при парагонимозе**

<b>Заболевание, возбудитель</b>	<b>Терапия выбора</b>	<b>Терапия резерва</b>
<b>Парагонимоз</b> Трематода Paragonimus westermani	Празиквантел (билтрицид, цесол) 25 мг/кг внутрь, 2 дня.	Битионол 30-50 мг/кг внутри, 10-15 доз.

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.

### **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, характеризующийся преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта.

### **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 размеры 0,023-0,029 x 0,014-0,018 мм с крышечкой на одном и утолщением скорлупы на другом конце.

### **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*, *Pygadus cingulatus*), дополнительными хозяевами могут быть рыбы следующих видов: уссурийский сиг, сазан, карась, конь, краснопер, чебак, пескарь, верхогляд, лещ, рыбчик, 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 глубоко внедряются в слизистую оболочку, к тканям которой прикрепляются своими присосками. Механическое раздражение, как правило, незначительное, обусловленное присутствием на теле паразита шипиков, раздражающих 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 упорные и тяжелые диареи. 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 ОАК. Через 2-4 дня развиваются симптомы энтерита. 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. 116), что значительно повысило эффективность специфической терапии. Специфическое лечение проводится после стихания острых аллергических проявлений. Побочные явления при специфической терапии связаны с усилением признаков сенсibilизации при распаде и резорбции погибших гельминтов, что вызывает необходимость назначения антигистаминных препаратов.

#### **Профилактика**

Выявление и лечение больных. Дегельминтизация животных. Предотвращение загрязнения испражнениями водоемов. Контроль инвазированной 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, характеризующийся преимущественным поражением билиарной системы и поджелудочной железы.

Таблица 116

Принципы лечения больных метагонимозом

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
--------------------------	----------------	-----------------

<b>Метагонимоз</b>  Трематода yokogawai                      Metagonimus	Празиквантел (билтрицид, цесол) 25 мг/кг внутрь однократно.	Экстракт мужского папоротника 2,5 – 3 г, повторными циклами через 2-3 недели 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.
---	--	--

### 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 x 0,012-0,0195 мм, в воде сохраняют жизнеспособность до 3 месяцев. Одна *Clonorchis sinensis* ежедневно продуцирует до 2400 яиц. Яйца *Clonorchis sinensis* отличаются от яиц возбудителей описторхоза отсутствием шифтковидного 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. В мире клонорхозом поражены 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 внутривенные желчные протоки, где через 3-4 недели 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 увеличение активности проколлаген - пролил-гидроксилазы в печени, что приводит к увеличению синтеза коллагена, и соответственно, к 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 недели. В большинстве случаев течение заболевания хроническое, с периодическими обострениями. Чаще всего в ранней стадии заболевания клинические проявления отсутствуют, только в общем анализе крови регистрируется лейкоцитоз ( $20-30 \times 10^9/\text{л}$ ), эозинофилия (20-40%) и умеренное увеличение СОЭ. В то же время необходимо отметить, что у неиммунных лиц, 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 недели 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. Развиваются хронический гепатит и панкреатит, в далеко зашедших случаях может развиваться 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 с целью обнаружения антител к *Clonorchis sinensis*.

### **Лечение**

При клонорхозе препаратом выбора является празиквантел (табл. 117). Ранее широко используемый в лечении больных хлоксил 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 хлорксиллом: двухдневная, трехдневная и пятидневная. Во всех схемах курсовая доза одинаковая - 0,3 г/кг. Однако по данным большинства врачей пятидневный курс лечения хлорксиллом является более эффективным. При такой схеме лечения полная дегельминтизация достигается у 41% через 2-6 месяцев и у 75% через 4-29 месяцев.

Таблица 117

### Принципы лечения больных клонорхозом

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Клонорхоз Трематода Clonorchis sinensis	Празиквантел (билтрицид, цесол) 25 мг/кг внутрь 1 день; или Альбендазол 10 мг/кг в день, 7 дней	Альбендазол 0,4 г в день, 7 дней. Хлорксил 5-дневным курсом, 60 мг/кг в день внутрь, в 3 приема, через 30-40 минут 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 felinus*, с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта.

#### Этиология

Возбудителями описторхоза у человека являются два вида трематод: кошачья (сибирская) двуустка (*Opisthorchis felinus*) и беличья двуустка (*Opisthorchis viverrini*). Длина *O. felinus* составляет 8-14 мм, ширина 1-3,5 мм, а *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 на 100 тыс. населения. В регионах с завозными случаями она не превышала 2,0 на 100 тыс. человек.

Окончательными хозяевами паразита являются человек, кошка, собака, пушные звери; промежуточный хозяин - пресноводный моллюск - битиния (*Vithynia 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 раннем периоде могут быть повышение температуры, 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 желче-пузырной колики. Часты головокружения, различные диспепсические явления. Выявляют резистентность мышц в правом подреберье, увеличение печени, изредка иктеричность склер, увеличение желчного пузыря, симптомы панкреатита. Наиболее часто при описторхозе развиваются явления ангиохолита, холецистита, дискинезии желчных путей, хронического гепатита и панкреатита, 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 обследования.

Данные УЗИ, холецистографии, КТ, МРТ указывают на наличие дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей, снижение выделительной функции печени, расширение желчных протоков.

В общем анализе крови наблюдаются лейкоцитоз с эозинофилией, повышение СОЭ, иногда – анемия. В биохимическом анализе часто обнаруживают повышение уровня аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, прямого билирубина.

При вовлечении в патологический процесс поджелудочной железы отмечается повышение содержания глюкозы в крови натощак, снижение содержания 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 недель после заражения. При малой инвазии целесообразно перед проведением паразитологического обследования назначать больному желчегонный препарат либо проводить слепое зондирование по Демьянову. При отрицательном результате исследования его повторяют несколько раз с интервалами в 5-7 дней.

### **Лечение**

Как и при лечении больных клонорхозом, при описторхозах препаратом выбора является празиквантел (табл. 118). В настоящее время применяются в практической деятельности три схемы лечения описторхоза хлорсилом: двухдневная, трехдневная и пятидневная. Во всех схемах курсовая доза одинаковая - 0,3 г/кг.

Хороший гельминтоцидный эффект хлорсила наблюдается у детей, что связано с отсутствием у них выраженных морфофункциональных изменений гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта, снижающих эффективность терапии хлорсилом. В связи с этим, применение хлорсила необходимо сочетать с противовоспалительной терапией, спазмолитическими и желчегонными средствами. Подобная терапия значительно снижает частоту побочных эффектов хлорсила. Через 3-4 года после курса лечения хлорсилом в сочетании с желчегонными, спазмолитическими и десенсибилизирующими средствами значительная часть больных отмечает улучшение общего самочувствия (66,8%), уменьшение интенсивности или полное исчезновение болей в эпигастрии и в правом подреберье (32,3%), улучшение аппетита (62,9%).

## Этиотропная терапия при описторхозах

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
<b>Описторхозы</b> Трематоды <i>Opisthorchis felineus</i> . <i>Opisthorchis viverrini</i>	Празиквантел 25 мг/кг внутрь, 1 день	Хлоксил 5-дневным курсом, 60 мг/кг в день внутрь, в 3 приема, через 30-40 минут 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 мало чувствительны к препарату). При недостаточной эффективности Хлоксил назначается повторно через 4-6 месяцев.

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 хлоксил действует только на половозрелых паразитов, в связи с чем проведение данным препаратом специфического лечения в ранней (острой) фазе болезни неэффективно. Хлоксил можно назначать не раньше, чем через 1,5 месяца 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 части больных в период лечения хлоксилем появляется слабость, головокружение, ухудшение зрения, сердцебиение, усиление болей в эпигастрии и в правом подреберье, тошнота. Все эти явления проходят вскоре после отмены препарата. Однако у 27,9% больных усиливались диспепсические явления, у 40,6% нарастала интенсивность болевых ощущений в правом подреберье и в эпигастрии в ближайшие месяцы после проведенной дегельминтизации. Абсолютными противопоказаниями к назначению хлоксиле больным описторхозом являются: беременность, гипертоническая болезнь II-III стадии, недостаточность кровообращения III степени, острый вирусный гепатит до 6 месяцев реконвалесценции, хронический вирусный гепатит.

### **Профилактика**

Выявление и лечение больных. Дегельминтизация животных. Предотвращение загрязнения испражнениями водоемов. Контроль инвазивности рыбы на производстве, в торговой сети. Недопущение вскармливания необеззараженной рыбы домашним животным. Соблюдение уста-

новленных 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, характеризующийся преимущественным поражением печени и желчных ходов.

#### **Этиология**

Возбудители фасциолеза - *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 - мирадии. Они внедряются в тело промежуточных хозяев - улиток (чаще всего – рода *Lymnaea*, *Succinea*, *Fossaria* и *Praticolella*). После нескольких превращений образуются хвостатые личинки церкарии, 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 (адолескария) долгое время сохраняет жизнеспособность. Человек и другие животные заражаются, выпив воду или съев траву с адолескариями. В кишечнике окончательного хозяина оболочка адолескария 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, так как яйца гельминтов выделяются лишь спустя 3-4 месяца 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 месяца от начала клинических проявлений (табл. 119). Эффективность лечения с применением антигельминтных препаратов составляет 50-60%, в связи с чем нередко возникает необходимость проведения повторных 2-4 курсов лечения с интервалом не менее 6 месяцев. Эффективность лечения оценивается путем проведения дуоденальных зондирований через 4-6 месяцев после лечения.

Таблица 119

### Этиотропная терапия при фасциолезах

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
<b>Фасциолезы</b> 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 (гексахлорпарацетил), 0,3 г/кг 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. Шистосомозы

#### Определение

Шистосомозы – хронические зооантропонозные биогельминтозы из группы трематодозов, вызываемые *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum* и *S. intercalatum*, характеризующиеся 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 на Среднем Востоке (Саудовская Аравия, Йемен, Ирак, Иран, Сирия, Ливан, Турция); *S.intercalatum* – в Камеруне, Центральноафриканской 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 1/3 яиц не завершает выход из стенки органов и вызывают в них местную воспалительную реакцию. Кроме того, значительное число яиц не проникает в стенку вены и переносится пассивно током крови, вызывая развитие патологических изменений в отдельных органах.

Во внешней среде (в воде) из яиц выходят покрытые ресничками мирадии, 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 недель они поселяются в проксимальной части портальной вены, куда проникают по кровеносным сосудам. После созревания и спаривания гельминты перемещаются вниз к дистальным отделам портальной вены.

### **Патогенез**

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 ва-

рикозно расширенных вен пищевода. Процессы в сосудах легких приводят к повышению давления в малом круге кровообращения, что способствует развитию легочного сердца.

### **Клиника**

Инкубационный период при шистосомозе составляет от 4 до 16 недель. В клинической картине заболевания выделяют раннюю (проникновение и миграция) стадию, стадию развившейся инвазии и позднюю стадию (осложнений и необратимых изменений).

Ранняя стадия при всех видах шистосомозов протекает аналогично. К начальным симптомам относится раздражение кожи (зудящий дерматит), локальная эритема, пятнисто-папулезные высыпания. У части больных наблюдается общеинфекционный синдром (лихорадка, слабость, миалгии и др.). В период прохождения личинок через легкие появляется кашель с мокротой. У большинства пациентов увеличивается печень, селезенка, лимфатические узлы. В общем анализе крови наблюдается лейкоцитоз, эозинофилия, увеличение уровня остеофазных 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 биопсированных тканях 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 мочепоолового 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. Мочепооловой 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 легочно-сердечной недостаточности.

**Кишечный шистосомоз (*S.mansoni*).** Взрослые гельминты этого вида обитают в мезентериальных венозных сплетениях ободочной кишки. Самки откладывают ежедневно по 100-300 яиц, у которых на задней поверхности имеется заметный латеральный шип. Яйца через 25-28 дней после попадания церкариев в организм хозяина проходят через стенки венул кишечника и появляются в фекалиях.

Начальный период заболевания характеризуется болями в животе, учащенным стулом, тенезмами, появлением в фекалиях примеси слизи и крови. В более позднем периоде развивается фиброз брыжейки, геморрой, выпадение прямой кишки, полипоз и изъязвления в кишечнике. У части больных наблюдается увеличение печени, 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 повздошной 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 церкариев 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 развитием асцита, отеков 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 выделяет около 300 яиц.

Клинически итеркалатный шистосомоз протекает как и 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. 120).

Таблица 120

#### Этиотропная терапия при шистосомозах

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
<b>Шистосомозы</b>		
<i>S. mansoni</i> , <i>S. haematobium</i>	Празиквантел (билтрицид, цесол) 20 мг/кг внутрь, через 4 часа, во время приема пищи, всего 2 дозы. Обе дозы необходимо принять в 1 день	<u><i>S. mansoni</i>:</u> 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. <u><i>S. haematobium</i>:</u> Метрифонат 10 мг/кг внутрь, в виде однократной дозы.
<i>S. japonicum</i> , <i>S. mekongi</i> , <i>S. intercalatum</i>	Празиквантел (билтрицид, цесол) 20 мг/кг внутрь, через 4 часа, 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. <u><i>S. japonicum</i>:</u> 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 явлений (диспепсические 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 обследования больных в течение нескольких месяцев. Можно осуществлять контроль за результатами лече-

ния и по серологическим реакциям, которые становятся отрицательными приблизительно через 3 месяца 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*, относящиеся к хроническим антропонозным биогельминтозам из группы цестодозов и характеризующие преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта.

Представители данных заболеваний относятся к отряду *Ciclophylidae*.

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 ре-

продуктивные 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 метров. Головка червя 1,5-2,0 мм в диаметре, имеет четыре присоски. Зрелые членики имеют размеры 20-30x12 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. По истечению 2,5-3 месяцев после заражения от стробилы гельминта, паразитирующего в тонкой кишке человека, периодически отрываются зрелые концевые членики, содержащие около 150000 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 месяца 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 метра и более. Головка червя 1,0 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 (головном мозгу, глазах, мышцах, в миокарде, подкожной клетчатке, печени, почках).

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 отходят нежные членики, которых больной обычно не замечает). Клиническая картина цистицеркоза зависит от локализации *Cysticercus cellulosus* и массивности инвазии. Наиболее частыми и тяжелыми формами инвазии являются цистицеркоз центральной нервной системы 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 перианальных складок (путем соскоба) на наличие яиц цепня. Диагноз цистицеркоза подтверждается с применением серологических реакций (РНГА, иммуноферментный анализ).

В последние годы в лечении больных тениаринхозом и тениозом препаратом выбора стал празиквантел (табл. 121). Однако в практической работе многие клиницисты используют фенасал и ряд других антигельминтиков.

### **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 месяца путем опроса больного (возобновление отхождения члеников цепня), исследования фекалий или анально-ректального соскоба на яйца тениид. После лечения проводится

диспансерное наблюдение больных в течение 2-х лет с контрольными опросами 2 раза в год.

Таблица 121

## Этиотропная терапия при тениаринхозе, тениозе

№	Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
1	2	3	4
1	Тениаринхоз  Цестода <i>Taeniarhynchus saginatus</i> (бычий цепень)	Празиквантел 20 мг/кг, внутри, однократно.	Никлозамид (вомесан) 1 г (2 таблетки) внутрь, разжевать, через 1 час – еще 2 таблетки (всего 2 г). Фенасал 2 г/сут внутрь однократно, без предварительной подготовки. Наиболее простой способ применения: препарат дают утром натощак, больной принимает пищевую соду (0,5 чайной ложки), через 10 минут – фенасал. Дихлосал и трихлосал 2,5–3,5 г с равным количеством сахара внутрь 1 раз в 50 мл теплой воды за 1,5 часа 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 потребляют натощак, лежа в постели, небольшими порциями в течение 1 часа. Через 3 часа 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 ужина 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 минут 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 минут. Через 1-1,5 часа дают солевое слабительное, еще через 1,5-2 часа – легкий завтрак. Если через 3 часа после приема слабительного стула нет, ставят клизму. В случае выхода паразита без головки ставят еще 1-2 клизмы.

2	<p><b>Тениоз</b></p> <p>Цестода Taenia solium (сви- ной цепень)</p>	<p>Празиквантел 5 мг/кг, внутрь, 1 раз.</p> <p><u>При нейроцистицеркозе:</u></p> <p>Албендазол 5 мг/кг, внутрь, 8-30 дней или Празиквантел 20 мг/кг внутрь, 14 дней.</p> <p><i>При вовлечении желудочно-мозговой системы назначать с осторожностью.</i></p> <p>Назначение лекарства до шунтирования может вызвать повышение внутричерепного давления. Больным с тяжелым цистицеркозным энцефалитом в остром периоде антигельминтные препараты не назначают.</p> <p><i>Цистицеркоз глаз лечить празиквантелом нельзя!</i> Эффекты кортикостероидов и антицистицеркоидных средств противоположны. Дексазон снижает уровень празиквантела плазмы на 50%. Хирургическое лечение не показано.</p>	<p>Никлозамид (вомесан) 1 г (2 таблетки) внутрь, разжевать, через 1 час - еще 2 таблетки (всего 2 г).</p> <p>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 варения, все тщательно перемешивают. Полученную смесь потребляют натощак, лежа в постели, небольшими порциями в течение 1 часа. Через 3 часа дают слабительное, еще через 30 мин – очистительную клизму. Прием пищи разрешается после получения стула.</p> <p>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 минут больной принимает всю дозу экстракта, запивая каждую капсулу 2% раствором соды.</p> <p>Детям дают в смеси с медом, повидлом, сиропом 2 порциями с перерывом 15-20 мин. Через 1-1,5 часа дают солевое слабительное, еще через 1,5-2 часа - легкий завтрак. Если через 3 часа после приема слабительного стула нет, ставят клизму. В случае выхода паразита без головки ставят еще 1-2 клизмы.</p>
---	---	--	---

### Профилактика

Выявление и лечение больных. Термическая обработка мяса крупного рогатого скота, свинины при употреблении в пищу. Проведение ветеринарной экспертизы 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). Проведение санитарного контроля за санитарным 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*, характеризующийся преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта.

#### 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 рыбакообразные 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 (*Succinea* 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 сенсибилизируют организм. Абсорбция широким лентецом витамина В<sub>12</sub> непосредственно из пищеварительного тракта ведет к гиповитаминозу В<sub>12</sub> и развитию анемии. Характерны тошнота, неустойчивый стул, выделение при дефекации обрывков стробилы. Больные иногда жалуются на слабость, головокружение, 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. 122).

Таблица 122

#### Этиотропная терапия при дифиллоботриозе

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Дифиллоботриоз Широкий лентец, <i>Diphyllobothrium latum</i>	Празиквантел 10 мг/кг внутрь, 1 раз.	Никлозамид (вомесан) 1 г (2 таблетки) внутрь, разжевать, через 1 час – еще 2 таблетки (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 посол рыбы при употреблении в пищу. Санитарно-гельминтологическая экспертиза рыбы и рыбных продуктов. Обследование два раза в год на дифиллоботриоз работников рыбодобывающих и рыбоперерабатывающих предприятий и др. 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*, характеризующийся преимущественным нарушением деятельности органов пищеварения.

#### **Этиология**

Основным возбудителем является *Hymenolepis nana* (цепень карликовый) небольших размеров (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 (ночными горшками, стульчаками 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 отмечают похудание, умеренную анемию, эозинофилию. 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. 123). После специфического лечения больной должен оставаться под наблюдением не менее 6 месяцев.

Первое контрольное исследование проводят через 2 недели по окончании основного курса лечения, а затем через 1-1,5 месяца. 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 провести 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.

Таблица 123

## Этиотропная терапия при гименолепидозах

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
<b>Гименолепидозы</b> Ленточные гельминты H. nana  H. diminuta	Празиквантел 25 мг/кг внутрь однократно.	Никлозамид (вомесан) 1 г внутрь, разжевать, через 1 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 первый день каждого цикла через 3-4 часа после приема никлозамида дают слабительное (детям до 3 лет - настой сены, более старшим и взрослым - магнезия сульфат). Принимать пищу можно через 2 часа после приема лекарства. Через 1 месяц после основного курса проводится 1 противорецидивный курс (7 дней).

**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. 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.

#### **2.2.4. Заболевания, вызванные мигрирующими личинками гельминтов животных**

Симптомокомплекс *Larva migrans* представляет собой группу заболеваний, вызываемых мигрирующими в организме человека личинками гельминтов животных, вызывающих кожные поражения и поражения внутренних органов. Возбудителями могут быть различные представители классов нематод, трематод и цестод. Попадая 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 phlebotomum*) и паразиты нутрии (*Strongyloides miropolami*). Из трематод наиболее частые заболевания у человека (шистосоматидные 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 таблице 124 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.

###### **2.2.4.2.1. Токсокароз**

Токсокароз является заболеванием, о котором, несмотря на широкое распространение и важную роль в патологии, особенно у детей, практически 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 другие.

#### **Этиология, эпидемиология**

*Toxosaga 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 активизируются и продолжают миграцию. С течением времени часть личинок инкапсулируется и постепенно разрушается внутри капсулы.

#### **Клиника**

Для клиники токсокароза характерно тяжелое, длительное и рецидивирующее течение, 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 чаще субфебрильная, повышается днем или вечером), легочным синдромом от катаральных явлений до тяжелых астмоидных состояний, стойкой и длительной эозинофилией (до 80%), увеличением размеров печени, лимфаденопатией, гипергаммаглобулинемией, болями 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 со стороны крови не так сильно выражены, как при висцеральном токсокарозе.

#### **Диагностика**

Прижизненный паразитологический диагноз токсокароза практически невозможен, поэтому ведущее место в диагностике занимают иммуно-

логические тесты. Одним из наиболее эффективных исследований является иммуно-ферментное выявление 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 недель применяют кортикостероиды. (табл. 124).

### **Профилактика**

Выявление и лечение больных, плановая дегельминтизация животных. Соблюдение правил личной гигиены, тщательная обработка овощей, фруктов, огородной зелени. Уничтожение механических переносчиков яиц токсокар – тараканов. Оборудование для выгула собак специальных мест. Борьба с привычкой к пикацизму. Санитарно-просветительная работа.

## **2.2.4.2.2. Спарганидоз**

В последние годы достаточно часто врачи сталкиваются со спарганидозом.

### **Определение**

Спарганидоз - паразитарное заболевание, вызываемое плероцеркоидами спирометры, характеризующееся 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 (кошки, собаки, волки, рыси, лисицы) у них в кишечнике развивается на 11-14 день половозрелый цепень спирометры, достигая в длину 1,5-4 метра. Эти животные являются эпидемиологически опасными в распространении возбудителя спарганидоза. 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 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 поедании инвазированного мяса лягушек, змей, других животных.

Также человек может заразиться при использовании в лечебных целях мяса или экзотических мазей из лягушек, змей, так как в этих случаях живые личинки проникают через раневые поверхности или конъюнктиву глаза. Зонами повышенного риска инвазии спарганидозом 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 так же развитием аллергической перестройки 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 отмечается формирование местной воспалительной реакции, некроза.

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 развитию резко выраженного отека 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 развитием отека, хемота, блефароспазма. В дальнейшем в конъюнктивальной оболочке формируется узел до 2 см в диаметре.

Может личинка проникнуть и в клетчатку глазницы (орбитальная форма). При этом наблюдается экзофтальм, парез глазного яблока, при тяжелом течении заболевания могут отмечаться отек глазницы и сдавление зрительного нерва. Спарганидоз 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 (табл. 124).

Таблица 124

### Принципы этиотропной терапии при *Larva migrans visceralis*

№	Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
1	2	3	4
1	<b>Ангиостронгилез</b> Нематода <i>Angiostrongylus cantonensis</i>	Мебендазол 0,1 г внутрь, 5 дней.	Тиабендазол 22 мг/кг, 3 дня.
2	<b>Анизакиоз</b> Нематода: <i>Anisakis</i> (селедочный червь); <i>Phocanema</i> (тресковый червь)	Мебендазол 0,1 г внутрь, 5 дней.	Тиабендазол 22 мг/кг, 3 дня.
3	<b>Гнатостомоз</b> Нематода: <i>Gnathostoma Gongylonema</i>	Мебендазол 0,1 г внутрь, 3-5 дней.	Тиабендазол 22 мг/кг, 3-4 дня.
4	<b>Токсокароз</b> Личинки аскарид собак <i>Toxosaga 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.  Глазная <i>Larva migrans</i> : Кортикостероиды системно (внутрь) и итракоулярно 1 мг/кг в день, 2-4 недели.	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 стероидов.
5	<b>Спарганимоз</b> Цестода <i>Spirometria erinacei</i> – <i>europaei</i>	Хирургическое удаление.	Празиквантел 50 мг/кг в три приема, 1 день.
6	<b>Дирофиляриоз</b> Нематода: <i>Dirofilaria repens</i> , <i>Dirofilaria immitis</i>	Мебендазол 0,1 г внутрь, 3-5 дней	Тиабендазол 22 мг/кг, 3-4 дня.

### Профилактика

Выявление и лечение больных, дегельминтизация животных. Соблюдение правил личной гигиены, кипячение питьевой воды. Термическая

обработка мяса при употреблении в пищу. Исключение поедания зараженного мяса домашними животными. Санитарно-просветительная работа.

### 2.2.4.2.3. Эхинококкозы

#### **Определение**

Эхинококкозы- зооантропонозные биогельминтозы, вызываемые личиночными стадиями гельминтов из группы цестод, характеризующиеся 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, содержащиеся 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 локализуются 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 появляются боли в животе, ощущение давления и тяжести в правом подреберье или эпигастрии, тош-

нота, рвота, неустойчивый стул. Печень может достигать огромных размеров, 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 вылуцивают, разделяя многослойную мембрану и фиброзную капсулу. В качестве специфической терапии при эхинококкозе применяется, главным образом, альбендозол (табл. 125).

Таблица 125

### Этиотропная терапия при эхинококкозе

Заболевание, возбудитель	Терапия выбора	Терапия резерва
Эхинококкоз  Цестоды Echinococcus granulosus, E. vogeli	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. <i>При проведении открытого хирургического лечения рекомендуется профилактика празиквантелом.</i>	Нет

### 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 часа). Проведение постоянного мониторинга эпидситуации, ветеринарного контроля. 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 мяс-

ных 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 *Alveosoccus multilocularis*, характеризующийся преимущественным поражением печени.

##### **Этиология**

Возбудителем инвазии у человека является личиночная стадия *Alveosoccus 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, а 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-аллергизирующее влияние. Наиболее часто первичные поражения отмечаются в правой доле печени, реже в левой. Альвеококкоз печени длительно, иногда многие годы протекает бессимптомно. Это обусловлено медленным ростом паразита.

##### **Клиника**

Отмечается прогрессирующее увеличение печени, появляются 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, наблюдаются потливость, лейкоцитоз, эозинофилия, повышение СОЭ. Характерны гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия. Некротизация и прорастание в нижнюю полую вену могут привести к профузным кровотечениям.

При метастазах в легкие могут возникнуть симптомы пневмонии, бронхита, 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 ультразвуковое исследование, сканирование печени, перитонеоскопию, компьютерную томографию. Пробная пункция категорически запрещается из-за опасности обсеменения других органов.

#### **Лечение**

Методом лечения альвеококкоза является хирургический.

#### **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 (0,35x0,25мм). Ротовые органы клеща несколько выступают впереди, по бокам имеется 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) имеются присоски. 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 размеры 0,15x0,1мм. Нимфы морфологически похожи на взрослого клеща, но меньше по размерам. 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, передаваемых 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.

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 месяцев. 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 уровней иммуноглобулина G, M, иммунных комплексов, уменьшение иммуноглобулина A, часто - эозинофилия. Подобные изменения характеризуются как иммуноаллергический ответ организма на продукты паразитирования клеща и его фрагменты, в том числе после противоскабиозной терапии (длительно не исчезающие постскабиозные узелки).

### **Клиника**

Инкубационный период чесотки составляет в среднем 8—12 дней.

Выделяют следующие клинические формы чесотки: типичную и атипичные.

#### *Клиническая картина типичной чесотки*

Преимущественная локализация у взрослых – боковая поверхность пальцев кистей, сгибательная поверхность лучезапястных суставов, головка полового члена, 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 (эксориации); жемчужные везикулы (экземные псевдовезикулы); пруригинозные папулы, язвы на половом члене у мужчин; скабиозные узелки (милиарные и лентикулярные папулы) в области мошонки, промежности, подкрыльцовых ямок, пупка.

У детей проявления чесотки имитируют картину детской чесотки, крапивницы, истинной экземы.

*Характерные симптомы:*

- Арди-Горчакова (наличие сухих чешуек, гнойно-кровянистых корок на разгибательных поверхностях локтевых суставов);
- “треугольника” (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).

**Диагностика**

*Исследования, подтверждающие диагноз.* Способы обнаружения клеща (забор материала с последующей микроскопией):

- извлечение иглой из слепого конца чесоточного хода;
- тонких срезов эпидермиса в области чесоточного хода или пузырька;
- соскоб глазной ложечкой свежих элементов до появления капель крови;
- “щелочного препарирования” — проводят обработку элементов сыпи 10-20 % раствором натрия гидроксида, делают соскоб глазной ложечкой;
- нанесения 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.

*Клинические формы атипичной чесотки:*

- **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.

Осложнения чесотки: пиодермия, импетиализация, экзематизация, лимфаденит (полиаденит).

Дифференциальный диагноз. Псевдочесотка (клещевой дерматит) — вызывается клещами, паразитирующими на животных. Инкубационный

период от нескольких часов до 2 суток. 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; филяритоз, анкилостомоз, шистоматоз (жаркие страны).

Дифференцируют с другими зудящими кожными болезнями: диффузный нейродермит, аллергический дерматит, почесуха.

### **Лечение**

Лечение чесотки

***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 орошая кожу из аэрозольного баллона;
- обработку кожного покрова проводят в такой 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 аллергизирующим и раздражающим действием;
- 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% концентрация 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-кродонилтолудина) - применяют для лечения новорожденных и детей;
- эсдепаллетрин (синтетический пиретрин) - применяют у новорожденных, детей и взрослых в виде аэрозоля Спрегаль;
- перметрин, 5% мазь, крем (применяют для лечения беременных, кормящих женщин, новорожденных).

Методика применения вышеуказанных препаратов (методов) и контингент пациентов приведены в таблице 126.

В ряде случаев для ликвидации эндемических вспышек чесотки ВОЗ рекомендует:

- пероральный прием тиабендазола 25 мг/кг внутрь ежедневно в течение 10 дней;
- ивермектин 20 мкг/кг внутрь однократно;
- диэтилкарбамазин внутрь по 100 мг 3 раза в день в течение 7 дней.

## Принципы применения основных препаратов в лечении больных чесоткой

Лекарственное средство	Возраст пациента	Методика применения
1	2	3
Серная мазь 33%	Взрослые и дети старше 12 лет	5-7 дней, 1 раз в день; на 6-8 день гигиенический душ с мылом, смена нательного и постельного белья
Серная мазь 10-15%	Дети старше 2 <sup>х</sup> лет	Мазь применяют только на 1-й и 4-й день
Сернистый вазелин 6%	Новорожденные и грудные дети	3-7 дней, 1 раз в день
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
Спрегаль, аэрозоль	Новорожденные, дети до 5 лет	Однократная обработка на 12 ч (затем гигиеническое купание)
Спрегаль, аэрозоль	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 день в течение 5 дней
Перувианский бальзам	Новорожденные	Смазывают 1 раз в день в течение 5 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.

#### Диагностика

Диагностика педикулеза: обнаружение вшей или гнид (яйца серовато-белого цвета, плотно прикрепленные к волосам) в участках поражения *ad oculus* или с помощью лупы.

**Головной педикулез** вызывают головные вши (*Pediculus capitis*). Локализация: волосистая часть головы, чаще височные и затылочные области, брови, ресницы, прилегающие участки гладкой кожи. Источник за-

ражения: 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, папуло-уртикарные 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 seruleae*), обнаруживаются вши и гниды, прикрепленные к волосам.

Для лечения педикулезов предложены различные химические препараты (табл. 127).

Таблица 127

## Педикулоцидные препараты

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 карболовой кислоты	Фенотрин (раствор)
Пиретрум	Порошок пиретрума
γ-Изомер гексахлорциклогексана (хлорсодержащий углеводород)	Линдан, якутин, лорексан, гамексан (лосьон, шампунь)

• Пиретрин + пиперонила бутоксид	Спрей-пакс (аэрозоль)
• Перметрин + малатион + пиперонила бутоксид	Пара-плюс (аэрозоль)
• Тетраметрин+ пиперонила бутоксид	Педиллин (эмульсия)
Борная мазь	Борная кислота
Бензилбензоат	Эмульсия бензилбензоата, мазь бензилбензоата

## Лечение

### Методика лечения различных форм педикулеза

- *Головной педикулез:* 20% эмульсия бензилбензоата (у детей 10%) - втирают в кожу в/ч 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 хлопчато-бумажной 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 волосистую 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 «Меди-фокс» (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 душ.

При явлениях импетигнизации местно противомикробные и антисептические 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 про-витамином В<sub>5</sub>) – 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% эмульгирующийся концентрат карбофоса (используют в случаях отсутствия других педикулоцидных 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.

## Глава 3

# 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. 128).

Таблица 128

Вирусы вызывающие заболевание у человека

Семейство	Подсемейство	Род	Вид
1	2	3	4
Poxviridae	Chordopoxvirinae	Orthopoxvirus	Вирусы оспы, осповакцины, обезьяньей оспы, коровьей оспы
		Parapoxvirus	Вирус орфа (инфекционного пустулезного дерматита), вирус псевдооспы коров (узелков доильщиц)
			Неклассифицированные поксвирусы: вирус

			контагиозного молоска, вирус Яба, вирус Тана
Iridoviridae			Возбудители заболеваний у человека не обнаружены
Herpesviridae	Alphaherpesvirinae	Simplexvirus Varicellavirus	Вирусы 1 и 2 типов Вирус ветряной оспы/ опоясывающего лишая
	Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	Цитомегаловирус
	Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	Вирус Эпштейн-Барр
Adenoviridae		Mastadenovirus	Аденовирусы человека от h1 до h37
Papovaviridae		Papillomavirus	Девять вирусов папилломы человека (вирусы бородавок)
Hepadnaviridae			Вирус гепатита В
Parvoviridae		Parvovirus	Вирус Норуок, вирус алеутской болезни норок, вирус гастроэнтерита
Reoviridae		Reovirus Orbivirus	Реовирусы 1, 2 и 3 Вирус колорадской клещевой лихорадки, вирус Орунго, вирус Кемерово
		Rotavirus	Ротовирусы
Birnaviridae			Возбудители заболеваний у человека не обнаружены
Togaviridae		Alphavirus	Вирус восточного энцефалита лошадей, вирус западного энцефалита лошадей, вирус венесуэльского энцефалита лошадей, вирус Чикунгунья, вирус О'Ньонг-Ньонг, вирус Росс-Ривер, вирус Майаро
		Flavivirus	Вирус желтой лихорадки, вирус денге, вирус Западного Нила, вирус энцефалита Сан-Луи, вирус Росио, вирус японского энцефалита, вирус энцефалита долины Мюррей, вирус клещевого энцефалита
		Rubivirus	Вирус краснухи
Coronaviridae		Coronavirus	Вирусы - возбудители ОРВИ, пневмонии, гастроэнтерита
Paramyxoviridae		Paramyxovirus	Вирусы парагриппа типов 1,2,3,4, вирус паротита
		Morbillivirus	Вирус кори
		Pneumovirus	Респираторно-синцитиальный вирус
Rhabdoviridae		Vesiculovirus	Вирусы везикулярного стоматита Индиана, Нью-Джерси и Кокал, вирус Чандипура, вирус Пири, вирус Исфаган
		Lyssavirus	Вирус бешенства, вирус Мокола, вирус Дувенхаге

Filoviridae			Вирусы Марбург и Эбола
Orthomyxoviridae		Influenzavirus	Вирусы гриппа А и В Вирус гриппа С
Bunyaviridae		Bunyavirus	Вирус Буньямвера, вирус Бвамба, вирус Орибока, вирус калифорнийского энцефалита, вирус Ла Кросс, вирус Тягиня
		Phlebovirus	Вирус неапольской москитной лихорадки, вирус лихорадки долины Рифт
		Nairovirus	Вирус крымской геморрагической лихорадки
Arenaviridae		Arenavirus	Вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус Ласса, вирус Мачупо, вирус Хунин
Retroviridae			Т-лимфоцитарные вирусы человека (HTLV-I, II, III)
Picornaviridae		Enterovirus	Полиовирусы типов 1, 2 и 3, вирусы Коксаки А 1-22, 24 и В 1-6, вирусы ЕСНО типов 1-9, 11-27 и 29-34, энтеровирусы типов 68-71, вирус гепатита А
		Rhinovirus	Риновирусы человека типов 1-113
Caliciviridae		Calicivirus	Вирус Норуок 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 многие вирусные инфекции протекают без внешних симптомов. Кроме того, многие из вирусов 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 смертельной. 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, и для

их выявления применяют различные серологические тесты (реакция нейтрализации, связывания комплемента, реакция задержки гемагглютинации, иммуноферментные тесты). 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 1 и 2 типов вируса герпеса. Изготавливая антитела к моноклональным антителам, получают чрезвычайно специфический антигеноподобный 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, так как 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 потом-

ства 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 оставляет желать лучшего;
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 являются продуктами новейших многолетних разработок известных фирм, производство их высокотехнологично, и, вследствие этого, 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 (СПИДа).

#### **Этиология**

Вирус иммунодефицита человека 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 в особенности антигены

его оболочки, характеризуются значительной изменчивостью. Вскоре после первичного заражения в организме инфицированного уже присутствует более 100 миллиардов 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% населения земного шара». Примерно через каждые 8-10 месяцев число больных СПИДом удваивается, из них половина умирает в течение 5 лет. По данным ВОЗ, ежедневно около 8500 человек заражаются ВИЧ (3/4 из них - при гетеросексуальных контактах). Около 1000 из них - дети младше 5 лет. Почти все остальные - это молодые люди в расцвете сил.

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 при анальном и орогенитальном сексе, а также доказанным фактом проникновения ВИЧ через неповрежденную слизистую 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 месяцев). 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 (ЛАС) или персистирующая генерализованная лимфоаденопатия;
- синдром, ассоциированный со СПИДом (пре-СПИД), или СПИД-ассоциированный комплекс (САК);
- синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Период инкубации может длиться от 6 недель 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 недель с момента заражения. Его клиническими и морфологическими признаками являются высокая и длительная лихорадка (38-39°C) с поражением лимфатических узлов или выступающая на первый план шейная лимфаденопатия, сопровождающаяся кожной сыпью (рис. 23) 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%; пальмоплантарное шелушение - 15%; синдром мононуклеоза и плазмоцитоза в формуле крови - 70%; печеночный цитолиз - 20%.

Необходимо подчеркнуть, что серологические изменения могут быть зарегистрированы только на 17-43 день после появления первых клинико-морфологических признаков.

Период персистирующей генерализованной лимфоаденопатии характеризуется стойким, в течение 3 и более месяцев, увеличением различных групп лимфатических узлов. В основе лимфоаденопатии 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 преСПИД, развивается на фоне умеренного иммунодефицита и характеризуется снижением массы тела до 20%, развитием лихорадки, диареи, прогрессирующей полилимфоаденопатии, повторных острых вирусных респираторных инфекций, например, опоясывающего лишая. Этот период длится несколько лет.

Период синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) сопровождается резкой потерей массы тела, вплоть до кахексии, развитием деменции. В финале развивается резкое угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что проявляется в клинике развитием оппортунистических инфекций (вирусных, бактериальных, грибковых) и злокаче-

венных опухолей (злокачественных В-клеточных лимфом и саркомы Капоши).

Повреждения, наблюдаемые при инфицировании вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), очень полиморфны, имеют разнообразную локализацию и природу. Тем не менее, они могут быть классифицированы следующим образом:

- поражения лимфоузлов;
- повреждения, обусловленные оппортунистическими инфекциями;
- развитие злокачественных опухолей.

Изменения в лимфоузлах 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 лимфоузлов схематично развиваются в 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 или 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 людей 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 размерах, в них выявляются отдельные нейтрофильные полиморфноядерные лейкоциты и закономерно появляются крупные одноядерные 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 клеток. 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 неровны 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 плазмоциты 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 лимфоузла. 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, плазмоцитов, 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 развития заболевания. На последней стадии лимфоузел состоит из одной стромы; отмечается резкое расширение синусов, переполненных крупными одноядерными клетками, нередко - с фагоцитированными эритроцитами. Лимфоузлы становятся маленькими, склерозированы, со значительным уменьшением числа лимфоидных элементов и сохранением лишь некоторых плазмоцитов и иммунобластов. Подобные лимфоузлы 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 том числе - в червеобразном отростке. Происходит постепенная атрофия лимфоидной ткани этих органов, отчетливо определяемая уже макроскопически.

Помимо описанных повреждений, в лимфоузлах могут выявляться изменения, соответствующие оппортунистическим инфекционным заболеваниям или опухолям, особенно типа саркомы Капоши или лимфомы.

Повреждения, связанные с оппортунистическими инфекциями, имеют самую различную локализацию и природу: бактериальную, грибковую, паразитарную или вирусную. Оппортунистическими называют инфекции, вызываемые условнопатогенными (маловирулентными) возбудителями, заражение которыми у здорового человека не сопровождается патологическими изменениями. Такими возбудителями инфекции являются:

- простейшие (пневмоцисты, токсоплазмы, криптоспоридии);
- грибы (рода *Candida*, криптококки);
- вирусы (цитомегаловирусы, герпетические вирусы, 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 слущиванием, 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* (jirovesi), сопровождаются поражением обоих легких по типу интерстициальной пневмонии (рис. 24) с наличием внутриальвеолярных паразитов, хорошо выявляемых импрегнацией серебром по Гроккоту. Диагноз *in vivo* основан на выявлении паразитов в содержимом альвеолярного лаважа. Легочная патология, обусловленная инфицированием цитомегаловирусом, часто сочетающаяся с инфицированием пневмоцистами, также проявляется в виде интерстициальной пневмопатии. Диагноз подтверждает выявление внутриклеточных цитомегаловирусных включений в содержимом альвеолярного лаважа. Другие легочные поражения наблюдаются реже, к ним относятся гистоплазмоз, криптококкоз, кандидоз, паразитарные поражения (токсоплазмоз), банальные бактериальные или микобактериальные инфекции.

Центральная нервная система 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 цитомегаловирус, реже - вирус герпеса или микобактерии. Развивается ВИЧ-ассоциированный подострый энцефаломиелит. Изменения развиваются 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 найдены 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, может иметь место прогрессирую-

щий мультифокальный лейкоэнцефалит, фокальные мозговые поражения, в особенности связанные с токсоплазмозом и проявляющиеся в виде множественных или единичных абсцессов (рис. 25а, б). Часто также наблюдается повреждение мозговых оболочек в виде вялотекущего негнойного лептоменингита, возбудителем которого чаще всего является *Cryptococcus neoformans*. Диагноз подтверждается выявлением паразитов в спинномозговой жидкости. 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.

Повреждения пищеварительного тракта представляют третью локализацию оппортунистических инфекций. Чаще всего встречается кандидозный эзофагит. На уровне тонкой и толстой кишок могут наблюдаться другие оппортунистические инфекции, проявляющиеся обычно диареей. Здесь речь может идти о криптоспориidioзе, или о вирусных поражениях типа герпеса 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, 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 «волосковой 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-Барра, 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 выявляется 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 людей 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 неба, лимфоузлов, 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, желудочно-кишечного тракта, легких и других внутренних органов.

- злокачественные неходжкинские лимфомы, наблюдаемые при СПИДе, - лимфомы типа В, часто располагающиеся вне лимфоузлов, поражающие центральную нервную систему, пищеварительный тракт, верхние дыхательные пути, костный мозг. Речь идет о высокозлокачественных лимфомах иммунобластического типа или типа Беркитта.

СПИД всегда заканчивается летально.

В 2002 году ВОЗ предложила клиническую классификацию ВИЧ-инфекции у взрослых и у детей, которая наиболее приемлема для проведения эффективной антиретровирусной терапии (табл. 129, 130). С конца 80-х годов XX века 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 антиретровирусная терапия представляет собой комплекс проблем, которые связаны с возможностью побочных эффектов, комплаентностью, 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 129

Клиническая классификация ВИЧ у взрослых (ВОЗ, 2002)

Клинические стадии	Клинические проявления
I стадия	Асимптомная Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

<b>II стадия</b>	<p>Снижение веса менее чем на 10% массы тела</p> <p>Минимальные кожно-слизистые проявления (себорейный дерматит, онихомикоз, ангулярный хейлит, рецидивирующий афтозный стоматит)</p> <p>Герпес Зостер (в течение последних пяти лет)</p> <p>Периодически повторяющиеся инфекции верхних дыхательных путей (в т.ч. бактериальный синусит).</p>
<b>III стадия</b>	<p>Снижение веса более чем на 10% массы тела</p> <p>Немотивированная диарея более 1 месяца</p> <p>Немотивированная лихорадка (постоянная или интермиттирующая) более 1 месяца</p> <p>Оральный кандидоз</p> <p>Лейкоплакия языка</p> <p>Легочный туберкулез, диагностированный в течение последнего года</p> <p>Тяжелые бактериальные инфекции (например, пневмония, пиомиозит).</p>
<b>IV стадия</b>	<p>ВИЧ-кахексия (немотивированная потеря более 10% массы тела в сочетании либо с хронической (более 1 месяца) диареей, либо с хронической слабостью и длительной (более 1 месяца) лихорадкой)</p> <p>Пневмоцистная пневмония</p> <p>Токсоплазмоз мозга</p> <p>Криптоспоридиоз с диареей более 1 месяца</p> <p>Криптококкоз внелегочный</p> <p>Цитомегаловирусная инфекция (с поражением не только печени, селезенки или лимфоузлов)</p> <p>Герпетическая инфекция: с кожно-слизистыми проявлениями более 1 месяца, или висцеральными любой продолжительности</p> <p>Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия</p> <p>Любой диссеминированный эндемический микоз (гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиоидомикоз)</p> <p>Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких</p> <p>Атипичный микобактериоз (диссеминированный)</p> <p>Сальмонеллезная (нетифоидная) бактериемия</p> <p>Внелегочный туберкулез</p> <p>Лимфома</p>

	Саркома Капоши ВИЧ-энцефалопатия
--	-------------------------------------

### 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 ниже 200 в мкл (профилактика пневмоцистной пневмонии, криптококковой и другой грибковой инфекции, цитомегаловирусной инфекции, туберкулеза);
5. Вторичная профилактика этиотропными средствами для предупреждения рецидивов болезни.

В основу назначения противовирусных препаратов при ВИЧ-инфекции положено воздействие на механизмы репликации вируса (табл. 131). Обладая тропизмом к CD4+ рецепторам, вирус прикрепляется к эпитомам 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 130

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей, ВОЗ 2002 г.

Клинические стадии	Клинические проявления
<b>I стадия</b>	1. Бессимптомное течение 2. Генерализованная лимфаденопатия
<b>II стадия</b>	3. Необъяснимая хроническая диарея 4. Тяжелый персистирующий или рецидивирующий кандидоз после неонатального периода 5. Потеря веса или отставание в физическом развитии 6. Постоянная лихорадка

	7. Тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции
<i>Окончание таблицы 88</i>	
III стадия	<p><b>8. Оппортунистические инфекции – СПИД:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких</li> <li>• Диссеминированный кокцидиоидоз (вне легких, прикорневых и шейных лимфоузлов)</li> <li>• Внелегочный криптококкоз</li> <li>• Криптоспоридиоз или изоспориаз с диареей, продолжающейся дольше месяца</li> <li>• Цитомегаловирусная инфекция у ребенка старше 1 месяца (вне печени, селезенки и лимфатических узлов)</li> <li>• Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса: герпетические язвы кожи и слизистых, не заживающие в течение месяца, или герпетические бронхит, пневмония, эзофагит любой продолжительности у ребенка старше 1 месяца</li> <li>• Диссеминированный гистоплазмоз (вне легких, прикорневых и шейных лимфоузлов)</li> <li>• Диссеминированный или внелегочный туберкулез, вызванный <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> <li>• Диссеминированная микобактериальная инфекция, вызванная <i>Mycobacterium spp</i>, кроме <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (вне легких, кожи, прикорневых и шейных лимфоузлов)</li> <li>• Диссеминированная инфекция, вызванная <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> или <i>Mycobacterium kansasii</i> (вне легких, кожи, прикорневых и шейных лимфоузлов)</li> <li>• Пневмоцистная пневмония (<i>Pneumocystis carinii</i>)</li> <li>• Церебральный токсоплазмоз у ребенка старше 1 месяца</li> </ul> <p><b>9. Выявленная задержка физического развития.</b> В отсутствие других заболеваний, способных привести к аналогичным симптомам, наблюдаются:</p> <p><b>а)</b> упорная потеря веса на &gt;10% исходного, или</p> <p><b>б)</b> снижение кривой «вес/возраст» с пересечением, по крайней мере, двух процентилей (например, 95-го, 75-го, 50-го, 25-го, 5-го процентилей) диаграммы у ребенка 1 года и старше, или</p> <p><b>в)</b> сохранение в течение 30 дней и более кривой «вес/рост» на уровне 5-го процентиля, или</p> <p><b>а)</b> хроническая диарея (т. е. жидкий стул не реже 2 раз в сутки в течение 30 дней и более) или</p> <p><b>б)</b> постоянная или периодическая лихорадка в течение 30 дней и более (по данным регулярных измерений температуры тела)</p> <p><b>10. Прогрессирующая энцефалопатия</b></p> <p>В отсутствие других заболеваний, способных привести к аналогичным проявлениям, в течение 2 и более месяцев наблюдается и прогрессирует, по крайней мере, один из следующих симптомов:</p> <p><b>а)</b> задержка психомоторного развития или утрата ранее приобретенных навыков, умственная отсталость (по стандартным шкалам оценки развития или нейропсихологическим тестам);</p> <p><b>б)</b> задержка развития головного мозга, приобретенная микроцефалия (по данным измерений окружности головы) или атрофия коры головного мозга (по данным КТ или МРТ, которые показаны детям младше 2 лет);</p> <p><b>в)</b> приобретенное симметричное двигательное расстройство, проявляющееся, по крайней мере, 2 из следующих нарушений: парез, патологические рефлекс, атаксия или нарушения походки.</p> <p><b>11. Злокачественные новообразования</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Саркома Капоши</li> <li>• Первичная лимфома ЦНС</li> <li>• Лимфома Беркитта (лимфома из мелких клеток с нерасщепленными ядрами) или</li> </ul>

диффузная В-крупноклеточная лимфома (иммунобластная, диффузная гистиоцитарная) или лимфома неизвестного иммунологического фенотипа <b>12. Рецидивирующая септицемия</b>
--

При этом необходимо учитывать, что ВИЧ-инфекция характеризуется длительным периодом вирусоносительства, ввиду чего затруднена ранняя диагностика и терапия. Вирус проникает через гематоэнцефалический барьер и повреждает головной мозг, инфицируя микроглию, что вызывает необходимость применять лекарственное вещество, способное также проникать через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, ВИЧ весьма изменчив, быстро формируются мутантные штаммы, резистентные к ранее используемым препаратам. Применяемые лекарства должны быть минимально токсичными для клеток организма. В настоящее время разработано большое количество препаратов для проведения антиретровирусной терапии, относящихся к четырем группам: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы протеазы ВИЧ и ингибиторы слияния (фузии) ВИЧ с рецепторами клеток-мишеней (табл. 132).

Таблица 131

### Механизмы репликации ВИЧ

Этапы	Процесс
1	Адсорбция, для которой необходимо прикрепление антигена вирусной оболочки gp120 к CD4 –рецептору клетки-хозяина. Эти рецепторы присутствуют на Т-4 лимфоцитах, макрофагах, клетках ЦНС и ряде других клеток.
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 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.

Наилучшим критерием для выбора времени начала терапии является наличие клинической картины 3 или 4 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. 133) являются вспомогательными. В то же время динамика изменения вирусной нагрузки является важным показателем эффективности терапии. Пороговая концентрация ВИЧ находится на уровне 1000-10000 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 инфекции ВИЧ у конкретного пациента.

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.

Таблица 132

## Классификация антиретровирусных препаратов

Группы препаратов	Представители
<b>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTIs)</b>	Зидовудин (ZDV, азидотимидин AZT, ретровир); диданозин (ddI, видекс); зальцитабин (ddC, хивид); ставудин (d4T, зерит); ламивудин (3ТС, эпивир); абакавир (ABC, зиаген); адефовир (ADV); тенофовир (TFV, виреад); комбивир (зидовудин+ламивудин); тризивир (зидовудин+ламивудин+абакавир).
<b>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTIs)</b>	Делавердин (DLV, рескриптор); невирапин (NVP, вирамун); ифавиренц (EFV, суства или стокрин).
<b>Ингибиторы протеазы (PI)</b>	Саквинавир (ингибитор SIV-1, 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).
<b>Ингибиторы слияния (фузии)</b>	Энфувиртид (Фузеон)

Поэтому антиретровирусная терапия, приводящая к снижению вирусной нагрузки, является важнейшим компонентом профилактики развития СПИД, а определение величины вирусной нагрузки является, с одной стороны, прогностическим фактором развития СПИД и смерти пациентов, инфицированных ВИЧ, а, с другой стороны, критерием оценки эффективности проводимого лечения. При назначении комбинированной терапии необходимо учитывать следующие моменты:

1. Лечение должно начинаться до развития фатального иммунодефицита.
2. Начальная терапия должна включать комбинации не менее чем из трех препаратов разных групп (обычно 2 НИОТ и ИП или ННИОТ) (табл. 134).
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 133

Рекомендации по началу терапии ВИЧ-инфекции  
(Carpetner C. et al.)

Клиническая категория	Уровень CD4 лимфоцитов (в 1 мкл)	Уровень вирусной нагрузки (РНК ВИЧ/мл плазмы)	Рекомендации
<i>Наличие симптомов ВИЧ-инфекции</i>	Любые показатели	Любые показатели	Терапия рекомендуется
<i>Отсутствие симптомов</i>	CD4 ниже 500 в мкл	РНК ВИЧ неизвестна или более 10000 в мл	Продолжить лечение
<i>Отсутствие симптомов</i>	CD4 ниже 500 в мкл	РНК ВИЧ более 20000 в мл	Настойчиво предлагать лечение
<i>Отсутствие симптомов</i>	CD4 более 500 в мкл	РНК ВИЧ менее 20000 в мл	Большинство экспертов воздерживаются от лечения

В настоящее время большинство врачей для проведения антиретровирусной терапии (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 клеток/мм<sup>3</sup>.

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 клеток/мм<sup>3</sup>

Необходимо отметить, что уровень CD4 менее 200 клеток/мм<sup>3</sup> 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, оппортунистических инфекций и других заболеваний, сопутствующей терапии. При этом необходима «тройная» антиретровирусная терапия, включающая 2 ингибитора обратной транскриптазы и ингибитор протеазы. Неэффективность терапии является основани-

ем 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 антиретровирусной терапии 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 стёрто, подостро или субклинически, и состояние больного объективно ухудшается. Такая «парадоксальная» реакция организма на проведение антиретровирусной терапии получило название **«синдром восстановления иммунной системы»**.

По той же причине при тяжелом течении любых оппортунистических инфекций антиретровирусная терапия 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 антиретровирусная терапия включает в себя применение 3- или 4-х компонентных схем. Такая схема может включать: три или два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ + один или два препарата из группы ингибиторов протеаз; два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ + один препарат из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ; один препарат из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ + один препарат из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ + один препарат из группы ингибиторов протеаз.

Таблица 134

Рекомендуемые схемы высокоактивной антиретровирусной терапии  
(выбирается одна строчка из колонки А  
и одна строчка из колонки В)

<b>ВААРТ выбора</b>	<b>Колонка А</b> Индинавир Ифавиренц Нелфинавир Ритонавир+Индинавир Ритонавир+Саквинавир	<b>Колонка В</b> Зидовудин+Диданозин Зидовудин+Ламивудин Диданозин+Ламивудин Ставудин+Диданозин Ставудин+Ламивудин
<b>Альтернативные</b>	<b>Колонка А</b> Абакавир Ампренавир	<b>Колонка В</b> Зидовудин+Зальцитабин

<b>схемы</b>	Невирапин Нелфинавир+Саквинавир Ритонавир Саквинавир	
--------------	---	--

При этом необходимо также учитывать то, что, с одной стороны, назначенные препараты могут способствовать селекции резистентных штаммов ВИЧ, а с другой стороны - за счет имеющихся побочных эффектов обострять течение сопутствующих соматических заболеваний у пациентов (табл. 135).

Таблица 135

## Характеристика антиретровирусных препаратов

<b>Группы препаратов</b>	<b>Характеристика</b>
1	2
<b>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</b>	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 рекомендуются 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.
<b>Ингибиторы протеазы</b>	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 СПИДа. У ВИЧ-инфицированных больных, получающих ингибиторы протеазы, 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 может быть повышение активности печеночных трансаминаз, 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 антиретровирусной терапии у детей (табл. 136). Главным фактором, определяющим необходимость начала АРТ, является тяжесть ВИЧ-инфекции на момент наблюдения и существующий риск ее прогрессирования.

Таблица 136

## Показания к назначению антиретровирусной терапии у детей

(ВОЗ, 2002)

Данные о числе лимфоцитов CD4	Возраст	Данные тестов на ВИЧ-инфекцию	Показания к АРТ
Имеются	<18 месяцев	Выявлен ВИЧ прямым методом (положительная ПЦР на ДНК или РНК ВИЧ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• III стадия ВИЧ-инфекции (СПИД) по классификации ВОЗ, независимо от уровня лимфоцитов CD4 ***</li> <li>• I (бессимптомная) или II стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ и доля лимфоцитов CD4 &lt;20% ***</li> </ul>
		Выявить ВИЧ невозможно; присутствуют антитела к ВИЧ или ребенок рожден ВИЧ-инфицированной женщиной *	III стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ (СПИД) и доля лимфоцитов CD4 <20%
Получить невозможно	>18 месяцев	Выявлены антитела к ВИЧ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• III стадия ВИЧ-инфекции (СПИД) по классификации ВОЗ, независимо от уровня лимфоцитов CD4 **</li> <li>• I (бессимптомная) или II стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ и доля лимфоцитов CD4 &lt;15% ***</li> </ul>
		Выявлен ВИЧ прямым методом (положительная ПЦР на ДНК или РНК ВИЧ)	III стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ**
Получить невозможно	<18 месяцев	Выявить ВИЧ невозможно; присутствуют антитела к ВИЧ или ребенок рожден ВИЧ-инфицированной женщиной	АРТ не рекомендуется ****
		Выявлены антитела к ВИЧ	III стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ **

Примечание:

\* Для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции необходимо повторно определить антитела к ВИЧ в возрасте 18 месяцев.

\*\* 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), похудании, лихорадке или тяжелых рецидивирующих бактериальных инфекциях, независимо от уровня лимфоцитов CD4.

\*\*\* Принимая решение о начале АРТ, следует учитывать степень сокращения уровня лимфоцитов CD4.

\*\*\*\* Многие симптомы II и III стадий ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ не специфичны для ВИЧ-инфекции. В связи с этим детям младше 18 месяцев, 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 антиретровирусная терапия проводится в следующих случаях:

1. При наличии клинических симптомов, связанных с ВИЧ-инфекцией.

2. При умеренной или выраженной иммуносупрессии, проявляющейся уменьшением абсолютного или относительного содержания CD4+ Т-лимфоцитов.

3. Детям старше 1 года антиретровирусную терапию 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 младших детей) вызывает необходимость проведения лабораторного обследования (с измерением уровня CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки плазмы крови) для определения необходимости назначения терапии. В ряде случаев антиретровирусная терапия может быть назначена без лабораторного обследования, на основании только клинических критериев (наличие СПИД-индикаторных заболеваний, III-IV стадия по классификации ВОЗ 2002 г.).

Выбор препаратов и режимы проведения антиретровирусной терапии у детей осуществляется по общим правилам с учетом имеющейся сопутствующей патологии (табл. 137, 138).

Оценка результатов терапии проводится, прежде всего, по снижению уровня плазматической РНК ВИЧ. Этот уровень должен снижаться на один десятичный логарифм (в 10 раз) в течение первых 8 недель и быть ниже предела измерения метода (< 50 копий/мл) через 4-6 месяцев после начала лечения. При этом необходимо учитывать клиническую симптоматику и иммунологические показатели (табл. 139).

Неэффективность терапии (т.е. уровень РНК ВИЧ в плазме более 50 копий/мл через 4-6 месяцев) 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, необходимо произвести их замену. Рекомендуется замена, по крайней мере, двух препаратов на препараты, к которым не предполагается перекрестной резистентности.

Таблица 137

## 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

Примечание:

\* Схемы АРТ с зидовудином противопоказаны детям с анемией.

\*\* Ифавиренц используется у детей старше 3-х лет.

\*\*\* Критерии выраженной анемии у детей: для ребенка младшего детского возраста (6 месяцев – 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 месяца интенсивной противотуберкулезной терапии. Если ситуация позволяет, АРТ лучше отложить до завершения полного курса противотуберкулезной терапии. Это позволяет избежать негативных последствий взаимодействия рифампицина с АРВ 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 138

### Режимы антиретровирусной терапии у детей

1	2	3	4
Препарат	Доза	Особенности приема	Основные побочные эффекты
Зидовудин	Новорожденные <4 недель: по 2 мг/кг 4 раза в день каждые 6 часов или 20 мг/м <sup>2</sup> /час; 4 недели - 13 лет: по 180 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день; подростки: 200 мг 3 раза в день или 300 мг 2 раза в день.	Старшие дети плохо переносят большой объем сиропа; препарат лучше принимать с пищей	Анемия, гранулоцитопения, нейтропения; миопатия при длительном использовании; преходящие головная боль, слабость и тошнота в начале лечения; редко лактацидоз и/или стеатоз печени
Ламивудин	<30 дней: по 2 мг/кг 2 раза в день; >30 дней, но <60 кг: по 4 мг/кг 2 раза в день; >60 кг: по 150 мг 2 раза в день или 300 мг 1 раз в день	Хорошо переносится; может приниматься с пищей	Редкие: головная боль, слабость, бессонница; периферическая нейропатия; панкреатит; сыпь; редко нейтропения и тромбоцитопения; редко лактацидоз и/или стеатоз печени
Невирапин	15-30 дней: по 5 мг/кг 1 раз в день в течение 2 недель, затем по 120 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день в течение 2 недель, затем по 200 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день; 30 дней - 13 лет: по 120 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день в течение 2 недель, затем по 200 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день;	Может приниматься с пищей	Сыпь (у 10-20% пациентов); редко - системные реакции и синдром Стивенса-Джонсона, требующие отмены препарата; манифестный гепатит (включая фульминантный гепатит); миалгии; депрессия

	>13 лет: по 200 мг 1 раз в день в течение 2 недель, затем по 200 мг 2 раза в день		
Ифаверенц	>3 лет: капсулы 15 мг/кг/сут (дозы препарата в сиропе приведены в скобках): 10-15 кг: капсулы 200 мг (сироп 270 мг = 9 мл) 1 раз в день; 15-20 кг: 250 мг (300 мг = 10 мл) 1 раз в день; 20-25 кг: 300 мг (360 мг = 12 мл) 1 раз в день; 25-33 кг: 350 мг (450 мг = 15 мл) 1 раз в день; 33-40 кг: 400 мг (510 мг = 17 мл) 1 раз в день; >40 кг: 600 мг 1 раз в день	Натошак или с пищей (но не жирной, которая повышает абсорбцию препарата на 39-79%); следует принимать на ночь (особенно в первые 2 недели) для предупреждения побочных эффектов со стороны ЦНС	Нарушения ЦНС (головокружение, рассеянность, тревога, дисфория, ночные кошмары); сыпь; гепатит; диарея
Абакавир	назначается с 3 месяцев; <16 лет или <37,5 кг: по 8 мг/кг 2 раза в день; >16 лет или >37,5 кг: по 300 мг 2 раза в день	Сироп хорошо переносится; таблетки могут быть измельчены; может приниматься с пищей	Реакции гиперчувствительности (в том числе фатальные) у 1-3% в первые 6 недель приема, требующие отмены препарата; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль
Нельфинавир	<1 года: по 40-50 мг/кг 3 раза в день или по 65-75 мг/кг 2 раза в день (у детей до года фармакокинетические параметры непостоянны, поэтому для них требуются такие высокие дозы); 1-13 лет: по 55-65 мг/кг 2 раза в день; >13 лет: по 750 мг 3 раза в день или по 1250 мг 2 раза в день	Принимаются с жирной пищей (повышение сывороточной концентрации в 2-3 раза)	Диарея и другие гастроинтестинальные симптомы; гипергликемия, дислипидемия, липодистрофия; кровоточивость у больных гемофилией; гепатит
Лопинавир/ритонавир	6 месяцев - 13 лет: по 225 мг/м <sup>2</sup> LPV + 57,5 мг/м <sup>2</sup> RTV 2 раза в день; или дозирование в зависимости от веса: 7-15 кг: по 12 мг/кг LPV + 3 мг/кг RTV 2 раза в день; 15-40 кг: по 10 мг/кг LPV + 5 мг/кг RTV 2 раза в день; >40 кг: по 400 мг LPV + 100 мг RTV (3 капсулы или 5 мл) 2 раза в день	жидкая форма имеет низкий объем, но горький вкус; капсулы имеют большой размер, следует принимать с едой (так как даже пища с умеренным содержанием жира повышает биодоступность препарата в капсу-	Диарея (обычно умеренная), тошнота; кожные сыпи; головная боль, слабость; гепатит; гипергликемия, дислипидемия, липодистрофия; кровоточивость у больных гемофилией; раствор для приема внутрь содержит 42% этилового спирта

		лах на 48%, в растворе на 80%)	
Диданозин	<3 месяцев: по 50 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день; 3 месяца - 13 лет: по 90 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день или 240 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в день; >13 лет или >60 кг: по 200 мг 2 раза в день или 400 мг 1 раз в день	Принимать за 1 час до или 2 часа после еды, так как снижается биодоступность на 55%	Боль в животе, диарея (связанная с антацидами, входящими в состав препарата, реже возникает при использовании капсул с кишечнорастворимыми гранулами); панкреатит и периферическая нейропатия; лактатацидоз и/или стеатоз печени, повышенный риск развития лактатацидоза у беременных

Таблица 139

## Критерии эффективности антиретровирусной терапии

Пациент ранее не получал антиретровирусную терапию	Пациент ранее получал антиретровирусную терапию
Улучшение клинической картины, отсутствие новых симптомов ВИЧ-инфекции	Улучшение клинической картины, отсутствие новых симптомов ВИЧ-инфекции
Повышение абсолютного числа CD4-клеток до и более 30% исходного уровня через 4 месяца лечения	Любое повышение числа CD4-клеток от исходного уровня к 6 месяцам лечения
Снижение вирусной нагрузки в 10 раз (lg1) и более через 4 недели лечения	Снижение вирусной нагрузки в 3 раза (lg0,5) и более через 4 недели лечения
Снижение вирусной нагрузки в 1 тыс. раз (lg3) и более через 4 месяца лечения	Снижение вирусной нагрузки в 100 раз (lg2) и более через 4 месяца лечения
Снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (менее 50 копий РНК ВИЧ в 1 мл) через 6 месяцев лечения	Снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (менее 40-50 копий РНК ВИЧ в 1 мл) через 6 месяцев лечения

Идеально было бы произвести полную замену 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 произвести замену только того препарата, к которому обнаружена резистентность ВИЧ.

У детей эффективность антиретровирусной терапии оценивают по клиническим, иммунологическим и вирусологическим критериям (табл. 140). При установлении неэффективности антиретровирусной терапии у ребенка производят замену назначенных препаратов (табл. 141).

У большинства пациентов, получающих антиретровирусную терапию, наблюдаются побочные эффекты препаратов. В ряде случаев из-за

возникающих тяжелых поражений (табл. 142) необходимо отменить назначенные препараты и перейти на другую схему лечения.

### **Профилактика**

Специфическая иммунопрофилактика не разработана (табл. 143, 144, 145).

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 всюду, 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 эритроцитарной массы только при тяжелой анемии, криоплазмы – только при выраженных явлениях ДВС-синдрома и т.д.), во всех остальных случаях, требующих экстренного восполнения ОЦК – 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, нарукавников, перчаток, очков-консервов для профилактики попадания биологических жидкостей больных на кожу и слизистые,
7. Использование процедурными медсестрами фартуков, перчаток, очков при заборе крови на анализ и выполнении любых парентеральных манипуляций,

8. Использование врачами-хирургами, помимо обычных операционных костюмов, кольчужных (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 контакта (попадание биологических материалов ВИЧ-инфицированного больного на слизистые либо кожные покровы медперсонала – 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 >60 кг или по 125 мг внутрь 2 раза в сутки при массе тела <60 кг в течение 4 нед).

При использовании любой схемы *постконтактной профилактики* можно дополнительно назначить ингибитор протеазы 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 >50.000 копий/мл, поздняя стадия ВИЧ-инфекции либо он ранее принимал один или оба вышеупомянутых нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы.

Прием антиретровирусных препаратов должен быть начат не позднее 3 суток с момента контакта (лучше - в течение первых 2 часов с момента биологической аварии); после данного срока проведение медикаментозной постконтактной профилактики нецелесообразно.

Некоторые специалисты по ВИЧ-инфекции в качестве стандартной предлагают трехкомпонентную схему профилактической антиретровирусной терапии. 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 нуклео-

зидных ингибиторов обратной транскриптазы репликация ВИЧ подавляется менее эффективно, чем при лечении тремя препаратами.

Лица, подвергшиеся риску заражения, необходимо обследовать на присутствие в крови антител к вирусу ВИЧ на 1, 3 и 6 месяцы после возможного инфицирования.

Таблица 140

## Оценка эффективности антиретровирусной терапии у детей

Критерии	Показатели
Клинические критерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>– отсутствие или недостаточная прибавка в весе и росте, несмотря на обеспечение адекватного питания ребенка и при отсутствии других причин;</li> <li>– Отставание в психомоторном развитии, либо появление признаков энцефалопатии;</li> <li>– рецидивы инфекций на фоне АРТ, либо развитие оппортунистической инфекции, либо прогрессирование ВИЧ-инфекции (переход II клинической стадии в III).</li> </ul>
Иммунологические критерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>– уровень лимфоцитов CD4 возвращается к уровню, зарегистрированному до начала АРТ, или опускается ниже его;</li> <li>– количество лимфоцитов CD4 падает более чем на 30% от максимальной, зарегистрированной через 6 месяцев и более от начала АРТ.</li> </ul>
Вирусологические критерии (при доступности обследования; решение о неэффективности схемы АРТ принимается по данным 2 и более измерений)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- после 8-12 недель терапии не достигнуто более чем десятикратное (<math>1,0 \log_{10}</math>) снижение уровня РНК ВИЧ от изначального;</li> <li>- отсутствие снижения уровня РНК ВИЧ до неопределяемого после 4-6 месяцев АРТ;</li> <li>- повторное появление определяемого уровня РНК ВИЧ у детей, ранее имевших неопределяемый уровень в ответ на проводимую АРТ;</li> <li>- повторное повышение уровня РНК ВИЧ у детей, развивших весомый ответ по снижению РНК ВИЧ, но сохраняющих низкие сывороточные уровни РНК ВИЧ; такое повышение будет требовать изменения схемы терапии, если достигнутый пик вирусной нагрузки превышает начальный ее уровень более чем в 3 раза (<math>&gt;0,5 \log_{10}</math>) у детей старше 2 лет и более чем в 5 раз (<math>&gt;0,7 \log_{10}</math>) у детей младше 2 лет.</li> </ul>

Таблица 141

## Принципы замены антиретровирусной терапии у детей при установлении неэффективности назначенных препаратов

Применявшаяся терапия при установленном факте ее неэффективности	Рекомендуемая терапия
Зидовудин + ламивудин + невирапин или ифавиренц	Абакавир + диданозин + лопинавир/ритонавир или Абакавир + диданозин + нельфинавир
Зидовудин + ламивудин + нельфинавир или зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир	Абакавир + диданозин + невирапин или абакавир + диданозин + ифавиренц

## 3.2. Вирусные гепатиты

Вся история становления учения о вирусных гепатитах представляет длинный путь от унифицированных представлений о моноинфекции к пониманию их полиинфекционной природы. основополагающими вехами этого пути явились 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 необходимость дальнейшего поиска. В более ранний период они получили наименование гепатитов ни-А, и-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 эпиданамнеза, 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 ниша больных гепатитами ни А-Е достаточно велика. Так, в США, по данным Центра контроля и предупреждения болезней, она достигает 1/4 миллиона в год. В Англии среди жителей Лондона индекс заболеваемости криптогенным гепатитом составляет 15/100000. Согласно контрольным исследованиям, проведенным в лаборатории Abbott, в США гепатиты ни А-Е среди больных хроническими гепатитами регистрируются в 20-25%, 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 у 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, ГЦК, замедление прогрессирования болезни.

Противовирусная терапия при острых вирусных гепатитах пока не нашла широкого применения в лечении острых вирусных гепатитов. Этио-

тропное лечение острого вирусного гепатита В нецелесообразно, так как в подавляющем большинстве случаев наступает спонтанное выздоровление. Исключение составляет гепатит С, в связи с высокой частотой хронизации. При данной форме заболевания назначение интерферонов  $\alpha/\beta$  рекомендуется уже на ранних стадиях заболевания. Применение альфа-ИФН при остром ВГС в течение первых 3-4 месяцев 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 месяцев.

Таблица 142

## Тяжелые побочные эффекты АРТ, требующие отмены препаратов

Побочный эффект	Ведение пациентов
Острый гепатит (практически все препараты, но чаще всего нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – невирапин, реже ифавиренц; ингибиторы протеаз – чаще ритонавир и индинавир)	Определение функциональных печеночных тестов ежемесячно; в начале терапии с использованием невирапина и ИП – каждые 2 недели; 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 (у 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 нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы заменить на не обладающий панкреатотоксичностью (зидовудин, абакавир)
Лактатацидоз, возможно в сочетании со стеатозом печени (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)	При появлении клинической симптоматики - отмена АРТ, патогенетическая терапия; при возобновлении АРТ назначается комбинация из ингибиторов протеаз, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (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 нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, при исключении невирапина переходят на схемы, основанные на ИП или НИОТ
Выраженная сыпь /синдром Стивенса-Джонсона	Наблюдение, при появлении невыраженной сыпи в начальный период приема дозировка невирапина не повышается до ее ку-

<i>(невирапин, ифавиренц)</i> . В первые 2-4 недели лечения; назначение невирапина в низких дозах в течение первых 2 недель приема снижает вероятность развития сыпи	пирования; если сыпь более выраженная, но не сочетается с поражением слизистых и системными проявлениями, может быть назначен другой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (замена невирапина на ифавиренц - нет перекрестной токсичности); если сыпь сочетается с системными проявлениями (лихорадка, выраженная сыпь с вовлечением слизистых или уртикарными элементами, синдром Стивенса-Джонсона) – АРТ отменяется до исчезновения симптомов, и лечение возобновляется другими препаратами
Выраженная периферическая полинейропатия <i>(диданозин, ставудин, ламивудин)</i>	Устранение дополнительных факторов риска (дефицит витамина В12, сахарный диабет, нейротоксические препараты); Используемый ранее нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы заменяется на не обладающий нейротоксичностью (зидовудин, абакавир); симптомы обычно исчезают через 2-3 недели

Таблица 143

## Выбор схемы профилактики парентерального заражения ВИЧ

Тип повреждения	Отсутствие клиники, вирусная нагрузка менее 1500 копий/мл	Наличие клинических проявлений, СПИД, высокая вирусная нагрузка	Неизвестно
<b>Чрезкожное повреждение</b>			
Нетяжелое: тонкая игла, поверхностное поражение	Базисный режим	Расширенный режим	Базисный режим
Тяжелое: толстый бор, глубокое проникновение, видимая кровь, игла находилась в артерии или вене	Расширенный режим	Расширенный режим	Базисный режим
<b>Измененные кожные покровы, слизистые оболочки (дерматит, ссадины, раны)</b>			
Небольшой объем инфицированной жидкости (капля)	Базисный режим	Базисный режим	Базисный режим
Большой объем (струя)	Базисный режим	Расширенный режим	Базисный режим

В 1994 году в Лос-Анджелесе была принята классификация хронических гепатитов (табл. 146), 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.

В связи с тем, что виремия, 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 противо-

вирусной 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 2 генотипов вируса гепатита С (чаще всего 1b и 3a одновременно) и микствирусной инфекции, целесообразно использовать 2 или 3 препарата с разной направленностью воздействия на вирус.

Таблица 144

### Алгоритмы действия для профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции

Варианты	Алгоритм действия
ВИЧ-инфицированная беременная женщина, ранее не получавшая антиретровирусную терапию	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проводят химиопрофилактику зидовудином.</li> <li>2. Для женщин с клиническими, иммунологическими или вирусологическими показаниями, рекомендованными для начала антиретровирусной терапии, или при концентрации РНК ВИЧ более 100 тыс. копий/мл – рекомендуется, кроме химиопрофилактики зидовудином, назначить антиретровирусную терапию.</li> <li>3. У женщин со сроком беременности менее 12 недель возможна отсрочка начала химиопрофилактики до 14-й недели гестации.</li> </ol>
ВИЧ-инфицированная беременная женщина, получающая антиретровирусную терапию	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Позже I триместра- должны продолжать антиретровирусную терапию. Проводят химиопрофилактику перинатальной передачи ВИЧ зидовудином.</li> <li>2. При выявлении беременности в I триместре - необходимо обсудить с женщиной возможность отмены антиретровирусной терапии. Проводят химиопрофилактику перинатальной передачи ВИЧ зидовудином.</li> </ol>
ВИЧ-инфицированная беременная женщина в родах, не получавшая ранее антиретровирусную терапию	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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 их окончания + ламивудин 0,15 г внутрь при начале родовой деятельности, затем по 0,15 г каждые 12 ч до их окончания.</li> <li>2. В послеродовом периоде проводят стандартное клиническое, иммунологическое и вирусологическое обследование и принимают решение о проведении антиретровирусной терапии.</li> </ol>
Ребенок, родившийся от ВИЧ-инфицированной матери, не получавшей антиретровирусную терапию во время бере-	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ребенку проводят профилактику зидовудином.</li> <li>2. Зидовудин применяют как можно раньше, желательно в первые 6-12 ч жизни.</li> <li>3. В послеродовом периоде проводят стандартное клиническое, иммунологическое и вирусологическое обследование и прини-</li> </ol>

менности и родов	мают решение о проведении антиретровирусной терапии.
------------------	--

Определенное значение в лечении больных хроническими вирусными гепатитами имеет интерферонотерапия. Используются преимущественно интерфероны  $\alpha/\beta$ , обладающие противовирусной активностью. Противовирусный эффект интерферонов 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 интерферонов, присущее главным образом интерферону  $\gamma$ , обусловлено усилением экспрессии антигенов HLA на клеточных мембранах, усилением активности цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров.

Таблица 145

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-й недели 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
Послеродовый период	Ребенку 8-12 ч жизни зидовудин в сиропе 2 мг/кг внутрь каждые 6 ч в течение 6 недель. При невозможности перорального введения зидовудин назначают в/в из расчета 1,5 мг/кг каждые 6 ч

Динамичное развитие технологии рекомбинантных ДНК привело в конце 70-х гг. к возможности клонирования человеческих генов, определяющих продукцию интерферонов, в частности ИФН-а, в культуре *E.coli*. В настоящее время известно, по меньшей мере, 16 различных подтипов ИФН-а. ДНК-секвенирование проведено для большинства известных молекул ИФН-а. Три из них - альфа-2а, альфа-2b и альфа-2с (отличающиеся последовательностью аминокислот в 23-й и 34-й позиции), выделены в качестве наиболее перспективных, разработана технология высокой степени их очистки. ИФН-а2b состоит из 165 аминокислот, имеет молекулярную массу 19.300 дальтон и изоэлектрическую точку около 6.0.

Установлено, что рекомбинантный ИФН-а2b отличается от рекомбинантного ИФН-а2а 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-а2b. Частота обнаружения нейтрализующих антител, рецидивов заболевания и клиническая резистентность к лечению существенно выше у больных хроническим гепатитом С, получавших лечение рекомбинантным ИФН-а2a, по сравнению с больными, у которых применяется рекомбинантный ИФН-а2b. Предполагается, что высокий уровень нейтрализующих антител может обуславливать резистентность к выбранному типу рекомбинантного ИФН-а и требует смены препарата ИФН.

Таблица 146

Классификация хронических гепатитов, 1994,  
Лос-Анджелес, США

Критерии	Формы
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 другие). Лекарственный.
По степени активности	Минимальная. Слабо выраженная. Умеренно выраженная. Выраженная.
Стадии	0 - без фиброза. 1 - слабовыраженный перипортальный фиброз. 2 - умеренный фиброз с портальными септами. 3 - выраженный фиброз с портальными септами. 4 - цирроз печени, степень тяжести которого определяется выраженностью портальной гипертензии и печеночной недостаточности.
При вирусных гепатитах выделяются	А - фаза репликации. Б - фаза интеграции.

**Примечание:**

Аутоантитела - маркеры аутоиммунного синдрома и гепатита:

AMA - antimitochondrial antibody (анти M2 - средние темпы прогрессии ХГ, анти M 4,6,8 - прогрессирующие формы, анти M9 - наиболее доброкачественная форма ХГ)

ANA - antinuclear antibody, наиболее характерны для ХВГ С

ALKM - anti liver-kidney microsome: I типа, II типа 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

### 3.2.1. Гепатит А

#### Определение

Гепатит А - острая циклическая болезнь с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи, характеризующаяся поражением пе-

чени и проявляющаяся синдромом интоксикации, увеличением печени и нередко желтухой.

### **Этиология**

Возбудитель - вирус гепатита А - энтеровирус типа 72, относится к роду Enterovirus семейства Picornaviridae, диаметр 28 нм. Геном вируса представлен однонитчатой РНК. Предполагается существование двух серотипов и нескольких вариантов и штаммов вируса.

Вирус гепатита А устойчив в окружающей среде: при комнатной температуре может сохраняться несколько недель или месяцев, а при 4<sup>0</sup>С - несколько месяцев или лет. Вирус инактивируется при температуре 100<sup>0</sup>С в течение 5 мин., при 85<sup>0</sup>С - в течении 1 мин. Чувствителен к формалину и УФО, относительно устойчив к хлору, не инактивируется хлороформом и эфиром.

### **Эпидемиология**

Источником инфекции являются больные с безжелтушной, субклинической инфекции или больные в инкубационном, продромальном периодах и начальной фазе периода разгара болезни, в фекалиях которых обнаруживаются вирус гепатита А или антигены вируса гепатита А. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют пациенты со стертыми и безжелтушными формами гепатита А, количество которых может в 2-10 раз превышать число больных желтушными формами, а выявление требует применения сложных вирусологических и иммунологических методов, мало доступных в широкой практике.

Ведущий механизм заражения гепатитом А - фекально-оральный, реализуемый через водный, пищевой и контактно-бытовой пути передачи. Особое значение приобретает водный путь передачи инфекции, обеспечивающий возникновение эпидемических вспышек гепатита А. Возможен "кровь-контактный" механизм передачи вируса гепатита А в случаях нарушения правил асептики при проведении парентеральных манипуляций в период вирусемии у больных гепатитом А. Наличие воздушно-капельного пути передачи точно не установлено.

Восприимчивость к гепатиту А всеобщая. Наиболее часто заболевание регистрируется у детей старше 1 года (особенно в возрасте 3-12 лет) и у молодых лиц. Гепатиту А 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 гепатитом А встречаются редко и связаны, вероятно, с заражением другим серологическим типом вируса.

### **Патогенез**

Гепатит А - острая циклическая инфекция, характеризующаяся четкой сменой периодов. После заражения вирус гепатита А из кишечника проникает в кровь, возникает вирусемия, обуславливающая развитие ток-

сического синдрома в начальный период болезни, с последующим поступлением в печень. В результате внедрения и репликации вирус 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 том числе и вирусоносительство, при гепатите А развиваются крайне редко.

### **Клиника**

Гепатит А характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Различают следующие формы степени выраженности клинических проявлений: субклиническую, стертую, безжелтушную, желтушную. По длительности течения: острую и затяжную. По степени тяжести заболевания: легкую, средней тяжести, тяжелую.

В желтушных случаях болезни выделяют следующие периоды: инкубационный, преджелтушный (продромальный), желтушный и реконвалесценции.

Инкубационный период гепатита А 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-диспепсический" вариант, для которого характерны острое начало с повышением температуры тела до 38 - 40<sup>0</sup>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 (у 10-20% больных) селезенки, пальпация которых весьма чувствительна. При биохимическом обследовании выявляют повышение активности аланиновой аминотрансферазы (АлАТ). Затем наступает период разгара болезни, продолжающийся в среднем 2-3 недели (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 гепатита А.

В развитии желтухи различают фазы нарастания, максимального развития и угасания. В первую очередь приобретает желтушное окрашивание 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 астенизация больных, тенденция к брадикардии и гипотензии, глухость сердечных тонов, обложенность языка, увеличение печени, край которой закруглен и болезнен при пальпации. В 1/3 случаев отмечается небольшое увеличение селезенки. В этот период наиболее выражены потемнение мочи и ахоличность кала. Лабораторное обследование выявляет характерные признаки синдромов цитолиза, холестаза и мезенхимально-воспалительного, закономерно определяются антитела к вирусу гепатита А - 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, восстанавливаются размеры 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 развиваются обострения болезни, проявляющиеся ухудшением клинических и лабораторных показателей. Рецидивы могут возникать в период реконвалесценции через 1-3 месяца после клинического выздоровления. Больные затяжными формами гепатита А 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 гепатита А обычно благоприятный. Полное выздоровление отмечается у 90% больных, в остальных случаях отмечаются остаточные явления. У отдельных больных наблюдается синдром Жильбера, характеризующийся повышением в сыворотке крови уровня свободного билирубина и неизменностью остальных показателей. Развитие хронического гепатита А 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 гепатитом А или пребывания в неблагополучном районе в период, соответствующий инкубации

гепатита А), клинических показателей и результатов лабораторных исследований. Применяются методы обнаружения антител к вирусу гепатита А, в частности, иммуноферментный анализ.

### **Лечение**

Терапевтические мероприятия в большинстве случаев ограничиваются назначением щадящей диеты с добавлением углеводов и уменьшением количества жиров (стол 5), 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 гепатита А подлежат диспансерному клинико-лабораторному обследованию, продолжительность которого колеблется от 3-6 до 12 месяцев 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 гепатита А регионы производится вакцинами Навгix-А (Хаврикx-А) фирмы SmithKline Beecham, Аваxim (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 Хаврикx А производятся двукратно с интервалами 6-12 мес. Доза прививки для детей – 0,5 мл (720 ед. ELISA), для взрослых – 1,0 мл (1440 ед. ELISA).

Вакцина Вакта вводится детям с двухлетнего возраста двукратно, с интервалом 6-18 мес. Прививочная доза для детей – 0,5 мл (25 АЕ), для взрослых – 1,0 мл (50 АЕ).

Вакцина Аваксим также вводится детям с двухлетнего возраста двукратно, с интервалом 6-18 мес., ревакцинация показана каждые 10 лет.

Вакцина Геп-А-ин-Вак используется для вакцинации детей с трехлетнего возраста. иммунизация производится трижды – в 0, 1 и 6 мес. Доза вакцины для детей – 0,25 мл, для взрослых – 0,5 мл.

В РБ плановая вакцинация против ВГА не включена в календарь профилактических прививок.

## 2. Экстренная:

Проводится нормальным человеческим иммуноглобулином лицам, находившимся в тесном контакте с больным гепатитом А в срок до 2 недель 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 – 3,0 мл. Повторно иммуноглобулин вводят не ранее чем через 2 мес., допускается до 4 введений.

При вакцинации лиц, выезжающих в очаг заболевания либо эндемические 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 уровень трансаминаз. При выявлении клиники заболевания контактные лица госпитализируются.

### 3.2.2. Гепатит Е

Гепатит Е (ГЕ) 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 году академиком М.С.Балаяном. HEV представляет собой вирусоподобную частицу сферической формы диаметром 27 нм.

#### Эпидемиология

ГЕ неравномерно распределен в различных регионах мира. Эпидемии ГЕ регистрируются в развивающихся странах с жарким климатом (Индия, Непал, Бирма, Средняя Азия, Латинская Америка и др.). Отмечены случаи ГЕ в Европе. В России описана вспышка ГЕ 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 ГЕ.

ГЕ имеет следующие эпидемиологические характеристики. Частая заболеваемость ГЕ отмечается на фоне высокого уровня коллективного иммунитета к ГА, то есть у лиц с антиHAV. Сезонность совпадает с периодами подъема заболеваемости ГА (осенне-зимний период; в жарких странах - сезон дождей), при этом нередко отсутствует синхронность в динамике заболеваемости ГЕ и бактериальными кишечными инфекциями, распространяемыми преимущественно водным путем (брюшной тиф, острая дизентерия Флекснера), что связано со способностью вирусов, в отличие от бактерий, профильтровываться в грунтовые воды через верхние слои почвы.

В отличие от ГА, основная масса заболевших приходится на возраст 15-40 лет, и только около 30 % составляют дети. Отмечено, что среди взрослого населения GE чаще болеют мужчины, чем женщины. Однако среди женщин, особенно беременных, наблюдается больше летальных исходов. Для GE характерен водный характер передачи. Но возможны пищевой и контактно-бытовой пути инфицирования. GE проявляется чаще при эпидемиях, но встречаются и спорадические случаи. Высокая заболеваемость GE в большинстве эндемичных стран локализуется в сельской местности и небольших городах. При этом отмечена невысокая контагиозность в семьях больных GE. Некоторые авторы считают, что GE менее контагиозен, чем ГА.

Источником инфекции является больной острым GE с желтушным или безжелтушным вариантом болезни. Хронического носительства HEV и хронических форм GE 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 GE близок к ГА. 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 регистрируются слабость, недомогание, снижение аппетита, у трети больных - тошнота, рвота. У большинства больных имеются боли в эпигастрии и правом подреберье, причем они иногда достигают значительной интенсивности, а в ряде случаев являются первым симптомом заболевания. Повышение температуры тела бывает довольно редко, обычно не больше 38<sup>0</sup>С. Боли в суставах и уртикарная сыпь не характерны. Желтушный период в неосложненных случаях длится 1-3 недели, 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 трансаминаз. С появлением желтухи, в отличие от ГА, симптомы интоксикации не исчезают. Больные по-прежнему жалуются на слабость, плохой аппетит, боли в эпигастрии и правом подреберье, может быть субфебрилитет, зуд кожи. Период реконвалесценции длится 1-2 месяца, происходит постепенная нормализация клинико-биохимических показателей. В ряде случаев возможно затяжное течение болезни. Характерной особенностью тяжелых форм GE является гемоглобинурия в результате гемолиза эритроцитов с развитием острой почечной недостаточности и геморрагический синдром. Гемоглобинурия наблюдается у 80% больных тяжелыми формами GE и практически у всех больных с острой печеночной энцефалопатией. Геморрагический синдром проявляется желудочно-кишечными, маточными и другими кровотечениями, причем довольно зна-

чительными. 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 суток, что имеет большое прогностическое значение.

В большинстве случаев ГЕ протекает в легкой и среднетяжелой формах и заканчивается выздоровлением. Однако важной особенностью является то, что у части больных, особенно взрослых, ГЕ может протекать в тяжелых и фульминантных формах с развитием острой печеночной энцефалопатии и заканчиваться летально. Общая летальность от ГЕ 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 ГЕ.

Клиническими особенностями фульминантных вариантов ГЕ у беременных являются: поздние сроки беременности (не ранее 24 недель); резкое ухудшение состояния накануне родов (выкидыша) или сразу после них: бурное развитие острой печеночной энцефалопатии с прекоматозными изменениями в течение первых двух недель болезни и переходом к глубокой печеночной коме на протяжении ближайших 1-2 суток; выраженный геморрагический синдром с повышенной кровоточивостью в родах; частая антенатальная гибель плода; развитие печеночно-почечного синдрома.

Неблагоприятное течение заболевания наблюдается также при суперинфицировании вирусом гепатита Е больных хроническим вирусным гепатитом В; в таких случаях летальность может достигать 75-80 %.

Больные ГЕ подлежат лечению в инфекционных стационарах и отделениях. В инфекционном отделении, куда помещаются беременные, необходимо оборудовать помещение по типу малой операционной для проведения родов и аборт.

#### **Диагностика**

В настоящее время разработаны диагностические тест-системы для выявления антител к вирусу гепатита Е методом ИФА. Наличие антиHEV JgG свидетельствует о ранее имевшемся контакте с вирусом гепатита Е.

#### **Лечение**

Больных легкими и среднетяжелыми формами ГЕ лечат по общепринятой схеме - диета, лечебно-охранительный режим, при необходимости - дезинтоксикационные средства; назначение кортикостероидов не показано. Лечение тяжелых форм ГЕ организуется в отделениях интенсивной терапии. Дезинтоксикационная терапия включает внутривенное введение гемодеза, 5-10%-ного раствора глюкозы, изотонического раствора хлористого натрия в сочетании с препаратами калия и магния. Назначаются ингибиторы протеаз. Для профилактики и лечения геморрагического син-

дрома используется трентал, дицинон, переливание свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы и т.д.

Принципы акушерской тактики при ГЕ 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 (боли в пояснице, в низу 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 ГЕ из стационара и диспансерное наблюдение реконвалесцентов рекомендуется проводить, как при ГА.

#### **Профилактика**

Специфическая иммунопрофилактика не разработана.

Неспецифическая профилактика – как при гепатите А (см. выше).

### **3.2.3. Гепатит В**

Вирусный гепатит В - 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, гепатокарцинома) и смертностью как от острых, так и от хронических форм инфекции.

#### **Этиология**

Вирус гепатита В (HBV) относится к семейству гепадновирусов (hepar - печень, DNA - ДНК, то есть 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 двуничатой 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 кодирует HBeAg/HBcAg, P-ген кодирует ДНК-полимеразу и ген X, который кодиру-

ет Х-протеин, не вовлеченный в репликацию HBV, но регулирующий процессы гепатоканцерогенеза.

HBV существует в нескольких биологических вариантах, называемых мутантными формами. Чаще всего обнаруживается мутант HBV – HBeAg-негативный вариант вируса. Образование данной мутантной формы вируса происходит в результате мутаций в пре-ядерном 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 «а»-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 гепатитом В и вирусоносители. Механизм передачи инфекции - кровно-контактный. Он реализуется искусственными и естественными путями передачи - парентеральным, половым, от матери к плоду. Реализация этих путей передачи способствует такая особенность HBV- инфекции, как продолжительная и интенсивная вирусемия у источников 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 безигольными 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 постнатальном периоде. 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) вируса гепатита В в настоящее время представляется следующим. HB-вирус проникает в гепатоцит, где более короткая по сравнению с наружной внутренней цепью 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 пре-геном). 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 гепатит В. 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 HB-вируса влияет и состояние иммунной системы макроорганизма. Повышение уровня трансаминаз 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 HB-вируса (HBcorAg, 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, артралгий, 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, тупые боли в эпигастриальной области и правом подреберье, боли в суставах. Через 2-3 нед (иногда раньше) темнеет моча, обесцвечивается кал, появляется желтуха на фоне нарастания диспептических расстройств, слабость, головные боли. Затем желтуха становится интенсивной. Печень увеличена. В тяжелых случаях печень уменьшается в размерах, развиваются 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 гепатита В.

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. Длительное HBV - инфекция является фактором риска развития первичной гепатоцеллюлярной карциномы.

*Острый гепатит В.* Острый ГВ имеет циклическое течение: инкубационный период продолжается от 1 до 6 месяцев; 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 месяца; он характеризуется слабостью, тошнотой, снижением аппетита, иногда болями в правом подреберье, появлением сыпи, часто - мышечно-суставными болями. Желтушный период продолжается от 1-3 недель до месяца и более; он характеризуется постепенным нарастанием желтухи, наличием симптомов интоксикации, повышением активности трансаминаз, гипербилирубинемией. Период реконвалесценции длится от 2 до 12 месяцев; происходит постепенное исчезновение клинических, биохимических и морфологических симптомов заболевания.

Острый ГВ может протекать как с клиническими проявлениями (желтушный и базжелтушный варианты), так и без них (инаппаратный вариант). Соотношение желтушных и безжелтушных форм составляет 1:20 - 1:10. После острого ГВ в 5-10 % случаев развивается хронический гепатит В, 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 ГВ, протекавшего в клинически выраженной или субклинической форме, и гепатита дельта (ГД). Хронический ГВ характеризуется сохраняющимся воспалительным процессом в печени свыше 6 месяцев от начала острого заболевания. Основной причиной хронизации являются нарушения в иммунной системе, не обеспечивающие элиминацию возбу-

теля из организма больного. Чаще ХГВ формируется у лиц, перенесших легкую и среднетяжелую формы острого ГВ, для которых характерно вялое начало, стертое течение желтушного периода с умеренной ферментемией.

Хронический гепатит В характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, что нередко удается установить по жалобам при активном опросе больного врачом. Наблюдается астено-вегетативный синдром, вторичные печеночные знаки (рис. 26). Необходимо отметить, что у детей раннего возраста астенический синдром и вегетативные нарушения не выявляются. У данной группы пациентов крайне редко появляется диспепсический синдром и абдоминальный синдром (в виде периодически возникающих слабо выраженных болей в животе, чаще в эпигастральной области, реже в правой половине живота).

У большинства больных ХГВ размер печени более чем 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 гамма-глобулинов. Определяются HBsAg, HBeAg, у всех больных - антиHBs<sub>core</sub> IgM как маркер активной репликации HB-вируса.

Клиника ХГВ определяется степенью активности процесса. При минимальной степени активности воспалительного процесса (индекс гистологической активности Кноделля 1-3 балла, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы увеличены в 1,5-2 раза выше нормы) и при низкой активности хронического гепатита (индекс гистологической активности Кноделля 4-8 баллов, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы увеличены в 2-2,5 раза выше нормы) состояние больных удовлетворительное, у некоторых больных 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, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы увеличены в 5-10 раз выше нормы) у больных появляется адинамия, ухудшение аппетита, боли 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, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы увеличены более чем в 10 раз выше нормы) клиника ХГВ выражена отчетливо. У больных отмечается астения, быстрая утомляемость при физической нагрузке, выраженные симптомы интоксикации, снижение аппетита, боли 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.

Гепатоцеллюлярная карцинома развивается как правило после 20-40 лет течения ХГВ. Чаще всего она формируется у лиц старше 40 лет, обычно имеющих цирроз печени и коинфекцию вирусами гепатитов С и Д. У 30-50% больных гепатоцеллюлярная карцинома развивается при отсутствии цирроза. У некоторых больных отмечается трансформация HB-вирусного цирроза в фокальную нодулярную гиперплазию, прогрессирующую в рак. В механизме канцерогенеза существенная роль отводится Х-протеину HBV как трансактиватору скорости транскрипции онкогенов. Не меньшее значение имеет интеграция ДНК HBV в геном гепатоцитов с последующими хромосомными делециями и транслокациями генов-супрессоров опухоли на 17 хромосоме. Первичная гепатоцеллюлярная карцинома встречается в 4-6 раз чаще у мужчин, чем у женщин. В детском возрасте гепатоцеллюлярная карцинома главным образом регистрируется 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 обследования.

### **Диагностика**

Основой лабораторной диагностики HBV - инфекции является определение серологических маркеров инфицирования HB- вирусом: HBsAg, ДНК-HBV, ДНК - полимеразы, антиHBsog класса IgM и IgG, HBeAg, анти-HBe и антиHBs. Выявление серологических маркеров инфицирования вирусом гепатита В необходимо для лабораторной диагностики и выбора тактики лечения острого и хронического гепатита.

В настоящее время основным методом обнаружения HBsAg является иммуноферментный анализ, позволяющий выявлять антиген в концентрации до 0,05 нг/мл. Для обнаружения антител к HBsAg также применяется иммуноферментный анализ, использование которого в последние годы значительно увеличилось в связи с программой широкой вакцинации против гепатита В. Для количественной оценки концентрации анти-HBs разработан международный стандарт, выраженный в мили-международных единицах на миллилитр.

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, так как свидетельствует об активной репликации HBV. Для обнаружения HBeAg и антител к нему применяются различные варианты твердофазного иммуноанализа (иммуноферментный, радиоиммунный, химиolumинисцентный).

Система HBeAg анти-HBe была открыта шведским исследователем Ларсом Магниусом в 1972 году. В настоящее время обнаружение HBeAg и антител к нему является крайне важным в связи с существованием мутантных форм HBV. Появление HBeAg в крови больных гепатитом В указывает на активную репликацию HBV, а исчезновение его и появление антител обычно соответствует окончанию репликативной активности при инфицировании HBeAg-позитивным («диким») штаммом вируса. Отсутствие HBeAg при наличии других маркеров репликации (ДНК HBV) и повышение аланиновой трансаминазы указывает 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  $4 \times 10^2$  копий в 1 мл. «Real-time RT PCR» 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 хронического гепатита В являются: обнаружение в крови HBsAg более 6 месяцев, положительный результат по обнаружению ДНК вируса методом ПЦР в сыворотке крови, постоянно или периодически повышенный уровень трансаминаз 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 хроническим гепатитом В применяются два препарата: альфа-ИФН и ламивудин (табл. 147). Кроме указанных препаратов, начато применение энтекавира, фамцикловира, адефовира. Показанием для проведения противовирусной терапии служит активный хронический гепатит В (репликативная форма). Данная клиническая форма заболевания диагностируется при обнаружении HBeAg, ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови, при повышенном уровне сывороточных трансаминаз, при имеющихся морфологических признаках по данным пункционной биопсии печени. У пациентов, в сыворотке крови которых обнаруживаются антитела к HBeAg, значительно реже выявляется репли-

кация вируса гепатита В и активный воспалительный процесс в печени. В то же время, при такой же клинической ситуации у некоторых больных может продолжаться репликация вируса гепатита В, и, соответственно, 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 хронический гепатит В.

При применении интерферонотерапии в лечении больных хроническим гепатитом В можно использовать несколько схем (табл. 148). Необходимо отметить, что полный ответ (нормальный уровень аланиновой аминотрансферазы и отсутствие ДНК вируса гепатита В 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 неделями от начала терапии альфа-ИФН может отмечаться повышение уровня сывороточных трансаминаз 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 альфа-ИФН у больных хроническим гепатитом В, 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 147

## Рекомендации по лечению хронического гепатита В

HBeAg	HBV ДНК	Аланино- вая ами- нотранс- фераза	Тактика лечения
+	+	< 2 верхних границ нормы	Низкая эффективность альфа-ИФН и ламивудина. Наблюдение пациента, назначение терапии при повышении уровня аланиновой аминотрансферазы.
+	+	> 2 верхних границ нормы	Препарат выбора - альфа-ИФН. При отсутствии ответа на альфа-ИФН и при противопоказаниях к применению альфа-ИФН - ламивудин.
-	+	> 2 верхних границ нормы	Препарат выбора ламивудин.
-	-	Выше нор- мы менее чем в 2 раза	Лечения не требуется
+/-	+	Цирроз пе-	Компенсированный: предпочтительнее терапия ла-

		чени	мивудином, терапия альфа-ИФН требует тщательного наблюдения. Декомпенсированный: терапия ламивудином. Оптимальная продолжительность лечения не установлена.
+/-	-	Цирроз печени	Компенсированный: наблюдение пациента. Декомпенсированный: трансплантация печени.

При использовании препаратов интерферона необходимо обращать внимание на особенности хранения. Препараты должны храниться при температуре от 2°C до 8°C. Приготовленные растворы из порошка могут храниться при комнатной температуре не более 2 часов, а в холодильнике - не более 24 часов. При неправильном хранении препараты интерферона в значительной степени теряют активность.

Стандартный курс терапии ламивудином проводится в течение 12 месяцев. 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 эффективности (табл. 149), а также критериев Европейской группы по изучению печени (табл. 150).

При наличии у больного хроническим гепатитом В ВИЧ-инфекции в терапевтическую схему, помимо других препаратов, необходимо включать ламивудин (0,15 г 1 раз в сутки в течение 12 месяцев). Кроме ламивудина, активностью против вируса гепатита В обладает также абакавир. Необходимо отметить, что у таких пациентов эффективность терапии альфа-ИФН недостаточно высокая.

Таблица 148

Режимы дозирования препаратов, применяемых для терапии вирусных гепатитов

Препарат	Хронический гепатит В	Хронический гепатит С	Хронический гепатит D	Острый гепатит С
Рекомбинантный альфа-ИФН	10 млн МЕ 3 раза в неделю или 5 млн МЕ/сут в течение 16-24 нед. Суммарная доза интерферона - 30-35 млн МЕ/нед	3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 48 нед	5 млн МЕ/сут или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 нед	5 млн МЕ/сут в течение 4 недель, затем 5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 20 нед
Пегилированный альфа-ИФН	Схема не разработана	0,5-2,0 мкг/кг п/к 1 раз в неделю в течение не менее 6 мес	Не применяется	Не применяется

Ламивудин	0,1 г/сут в течение 12 мес	Не применяется	Не применяется	Не применяется
Комбинированная терапия рибавирин + альфа-ИФН	Не применяется	Рибавирин 1,0 г/сут (масса тела до 75 кг) и 1,2 г/сут (масса тела более 75 кг) + альфа-ИФН - 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 48 нед	Рибавирин 1,0 г/сут (масса тела до 75 кг) и 1,2 г/сут (масса тела более 75 кг) + альфа-ИФН - 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 48 нед	Не применяется

## Профилактика

*Неспецифическая профилактика* – как при ВИЧ-инфекции: использование презервативов при половых контактах, отказ от рискованного сексуального поведения, применение одноразового медицинского инструментария всюду, где это возможно, надежная централизованная стерилизация многоразового инструментария сухим жаром либо автоклавированием; внутривенным наркоманам 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 Hbs-Ag. 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 нерпрорезаемые (кольчужные) перчатки при производстве парентеральных вмешательств.

При частых и тесных внутрисемейных контактах с больными ОБГВ и ХВГВ – использование здоровыми членами семьи индивидуальной посуды, полотенец, гигиенических средств (зубных щеток, приборов 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<sub>II</sub>). Согласно календарю прививок Республики Беларусь, первую прививку выполняют в первые 24 часа после рождения ребенка, вторую – в возрасте 1 мес., третью – в возрасте 5 мес. Можно также прививать подростков и взрослых (в первую очередь относящихся к группам риска – имеющих постоянный контакт с больными ОБГВ либо ХВГВ;

постоянных реципиентов крови либо препаратов крови, например, гемофиликов; пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе; врачей и медсестер хирургических специальностей, работников медицинских лабораторий; доноров крови; студентов медицинских факультетов университетов; проституток, наркоманов, гомосексуалистов и др.). В этом случае вакцинация производится троекратно по схеме 0 – 1 – 6 месяцев. Считается, что стойкий иммунитет после полного курса вакцинации сохраняется у большинства вакцинированных (92%) в течение 7-10 лет; вследствие этого каждые 10 лет после проведенного полного курса вакцинации рекомендуется однократная ревакцинация.

Вакцинация в инкубационном периоде ВГВ не предотвращает развитие клинической картины заболевания; вакцинация в периоде ремиссии ХВГВ 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 РБ, Украины, США, Австралии.

### 3.2.4. Гепатит Д

Син. Дельта-вирусная инфекция.

#### **Определение**

Гепатит Д (ГД) - антропонозная вирусная инфекционная болезнь с парентеральным механизмом передачи возбудителя, обусловленная вирусом гепатита Д и характеризующаяся преимущественным поражением печени.

#### **Этиология**

Вирус гепатита Д (НДV) впервые был обнаружен в 1977 году. Он не принадлежит ни к одному из известных семейств вирусов, представляет собой сферическую частицу, в центре которой находится сферический антиген (НД-Аg), содержащий РНК. Наружная оболочка частицы образована поверхностным антигеном вируса гепатита В - НВs - антигеном (НВsАg). НДV не может существовать без репликации НВ- вируса, поэтому его называют вирусом - паразитом, или вирусом - саттелитом. Вирус гепатита В выполняет при этом хелперную функцию, то есть роль помощника для размножения НДV. Поэтому НДV - инфекция протекает всегда вместе с НВV- инфекцией. НДV располагается в основном в ядрах гепатоцитов и изредка в цитоплазме.

#### **Эпидемиология**

Гепатит Д широко распространен в мире. Интенсивность циркуляции вируса в различных регионах мира значительно колеблется, но в целом повторяет ситуацию при ГВ, хотя и не абсолютно точно. При острых гепатитах антитела к вирусу гепатита Д выделяются в различных регионах у 2-7% больных, а при хронических гепатитах - у 9-50% больных. На террито-

рии стран СНГ среди “здоровых” носителей HBsAg наибольшая частота (10-20%) обнаружения антител к вирусу гепатита Д 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 гепатитом Д, вирусоносители, а также носители антител к вирусу гепатита Д, так как известно, что у таких лиц одновременно можно обнаружить РНК вируса гепатита Д. Передача инфекции происходит так же, как и при ГВ (парентеральным, половым путем, от матери плоду).

К дельта -инфекции восприимчивы носители HB- вируса («здоровые» носители HbsAg) и больные хроническим ГВ. Дельта- инфекция возникает как спорадически, так и в виде вспышек.

### **Патогенез**

Инфекционный процесс, обусловленный вирусом гепатита Д, проявляется прежде всего появлением HD-Ag в крови. Дельта -антигенемия может быть кратковременной или продолжительной, в зависимости от того, как происходило инфицирование и имеется ли интегрирование HB- вируса в геном гепатоцита.

### **Клиника**

Различают острое, затяжное и хроническое течение дельта- инфекции. Характер ее течения лимитируется продолжительностью HBs-антигенемии: по мере ее истощения прекращается и синтез вируса гепатита Д и завершается дельта- зависимый патологический процесс.

Дельта- инфекция развивается в виде коинфекции или суперинфекции. При коинфекции происходит одновременное заражение вирусом гепатита В и вирусом гепатита Д у лиц, не болевших ранее HBV - инфекцией (не имеющих до инфицирования маркеров HBV - инфекции). В этом случае развивается острый (ГВ+ГД) 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 ГВ, у больных хроническим ГВ. При этом развивается клиника острого вирусного гепатита дельта, сопровождающегося появлением антител к дельта- антигену. При суперинфекции течение дельта- инфекции определяется продолжительностью персистенции HBV. Поскольку при хронической HBV - инфекции (у носителей HBsAg, больных хроническим ГВ) в клетках печени постоянно нарабатывается большое количество HBsAg, вирус гепатита Д 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, так как при диффузном поражении гепатоцитов HB- вирусом наслаившийся дельта- вирус может быстро поразить всю па-

ренхиму печени с развитием массивного некроза печени в результате прямого цитопатического действия НДV на гепатоциты.

Во-вторых, у больных хроническим ГВ при наслоении НДV очень велика вероятность прогрессирования патологического процесса в печени с быстрым развитием хронического активного гепатита и цирроза печени. При суперинфекции выявляют маркеры острой НДV - инфекции и маркеры HBV- инфекции в зависимости от ее стадии. Следует отметить, что дельта- вирус может оказывать супрессивное (подавляющее) действие на репликацию HBV, поэтому титр HBsAg и других маркеров HBV - инфекции может снижаться, в том числе и до не выявляемого с помощью используемых в практическом здравоохранении методов уровня.

Принято считать, что все случаи острого ГД клинически выражены и протекают тяжелее, чем ГВ. Инкубационный период при коинфекции может составлять всего 4-5 дней, при суперинфекции он длится 3-7 недель. Клинические проявления преджелтушного периода при ГД подобны ГВ, но он обычно короче, чем при ГВ, 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 трансаминаз, гипербилирубинемией.

Для острого ГВ+ГД - гепатита, то есть для коинфекции, характерно бифазное течение заболевания с двумя пиками повышения уровня трансаминаз, билирубина и клиническим ухудшением. Первая волна связана с активной репликацией и экспрессией HB- вируса. Вторая волна связана с началом репликации НДV. Интервал между этими волнами составляет 15-32 дня. Соответственно, первая волна будет сопровождаться появлением маркеров активной репликации HB- вируса, вторая волна - маркерами репликации НД- вируса.

При остром ГД, развивающемся у носителей HBV, то есть при суперинфекции, симптоматика желтушного периода подобна ГВ, что создает трудности в клинической диагностике. Характерны гепатоспленомегалия, ранние признаки хронизации, нарушение белково-синтетической функции печени. Период реконвалесценции длительнее, чем при ГВ. В течение нескольких месяцев сохраняются слабость, утомляемость.

Исходы коинфекции: полное выздоровление при остром циклическом течении ГВ+ГД- гепатита с полной элиминацией вирусов; фульминантный гепатит с развитием печеночной комы на 4-5 -й день желтухи и летальным исходом; развитие хронического ГВ+ГД - гепатита (в 1-3 % случаев).

Исходы суперинфекции: развитие хронического ГД у 70-80 % переболевших с быстрым прогрессированием в цирроз; развитие фульминантного гепатита (в отличие от ВГВ+ВГД-гепатита, развитие печеночной ко-

мы при этом не всегда приводит к летальному исходу); полное выздоровление (редко).

Хронический дельта-гепатит 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 до 38-39°C 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 части больных возможна длительная клинико-лабораторная стабилизация процесса.

Имеются различия в течении и исходах хронического гепатита дельта 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 ГД 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 ГД являются декомпенсация цирроза печени с развитием поздней печеночной комы, кровотечение из варикозно расширенных вен, цирроз-рак.

Механизм хронизации дельта-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 действием. В результате этого процесс в печени принимает тяжелое прогрессирующее течение вплоть до развития массивного некроза печени и быстрого развития цирроза.

### **Диагностика**

При остром ГД антиген вируса циркулирует в крови недолго, хотя в гепатоцитах может продолжаться его синтез. При хроническом ГД антигены вируса могут быть выявлены как в гепатоцитах (при биопсии), так и в сыворотке крови в течение длительного времени.

РНК вируса гепатита Д определяется в гепатоцитах и сыворотке крови параллельно с антигеном вируса и некоторое время после его исчезновения. Обнаружение РНК-НДV в крови больных ГД свидетельствует об активной репликации вируса и коррелирует с наличием дельта- антигена в печени.

Антитела к дельта- вирусу класса IgM (также маркер активной репликации НДV) впервые обнаруживаются в остром периоде на 10 - 15-й день заболевания и сохраняются в течение последующих 2,5 - 3 месяцев. В период обострения хронического ГД регистрируется повышение титров антиНДV IgM ( $1:10^5$ - $1:10^6$ ), а в периоды ремиссий - их снижение.

Антитела к дельта - вирусу класса IgG (анти-НДV IgG) при острой дельта- инфекции появляются на 5 - 9-й неделе заболевания, циркулируют в течение нескольких месяцев. При коинфекции титр анти-НДV (суммарных антител) обычно не превышает  $1:10^3$ , тогда как при суперинфекции анти - НДV обнаруживается в более высоких титрах. Этот показатель является одним из лабораторных критериев дифференциации ко- и суперинфекции дельта- вирусом. У больных хроническим ГД анти-НДV выявляются постоянно в высоких титрах.

### **Лечение**

Лечебная тактика при ГД такая же, как и при ГВ, в зависимости от тяжести течения и стадии болезни. В связи с прямым цитопатическим действием дельта- вируса применение кортикостероидов противопоказано. Лечение препаратами интерферона сдерживает прогрессирование дельта-инфекции. В лечении данной категории больных целесообразно использовать высокие дозы альфа-ИФН до достижения нормализации уровня аланиновой аминотрансферазы и затем продолжить терапию в течение 12 месяцев. К концу терапии биохимический и вирусологический 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 ГВ, одновременно ограничивает распространение ГД. Скрининг донорской крови на HBsAg сводит к минимуму риск посттранфузионного гепатита дельта, однако полностью его не исключает. Антитела к HBsAg (антиHBs), образовавшиеся в результате вакцинации против ГВ или результате перенесенной ранее HBV - инфекции, предохраняют от дельта- 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 ОВГВ либо ХВГВ вирус гепатита Д не может развиваться.

## **3.2.5. Гепатит С**

### Определение

Гепатит С (ГС) - антропонозная вирусная инфекционная болезнь с парентеральным механизмом передачи возбудителя, обусловленная вирусом гепатита С, характеризующаяся преимущественным поражением печени и внепеченочными проявлениями.

### Этиология

Вирус гепатита С (НСV) явился первым вирусом, который удалось идентифицировать на основе характеристики последовательности нуклеотидов, задолго до его электронно-микроскопической визуализации. НСV представляет собой мелкий вирус с однонитчатой линейной РНК. Геном вируса кодирует структурные и неструктурные белки. К структурным, наряду с белками сердцевины, относят и гликопротеины 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 НСV к семейству Flaviviridae, представляя в нем третий самостоятельный род, отличный от первых двух (пестивирусы, флавивирусы). Существенной особенностью характеристики НСV 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 НСV регистрируется в Африке и Юго-Восточной Азии. Это косвенно подтверждает существование НСV в этих регионах уже в течение нескольких столетий. Допускают, что в Европе и Северной Америке НСV появился позже, чему и соответствует существенно меньшее число разных генотипов.

Для клинической практики достаточно разграничивать 5 генотипов НСV: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a. Установлены существенные географические различия в распространении разных генотипов. Так, в Японии, на Тайване, частично в Китае, регистрируются преимущественно генотипы 1b, 2a, 2b. Тип 1b даже называют "японским". В США преобладает 1a - "американский" генотип. В Европейских странах преобладает генотип НСV 1a, в Южной Европе заметно возрастает доля генотипа 1b. В Республике Беларусь и России чаще регистрируется генотип НСV 1b, далее с убывающей частотой - 3a, 1a, 2a.

Таблица 149

#### Оценка эффективности противовирусной терапии хронических гепатитов

Параметры эффективности	Показатели
Первичные	Уровень аланиновой аминотрансферазы сыворотки крови (при отсут-

	ствии его нормализации через 12 недель после начала терапии дальнейшего лечение нецелесообразно).
Вторичные	Наличие виремии (определение HCV-RНК либо HBV-ДНК методом цепной полимеразной реакции, а также HBeAg) Генотип вируса гепатита С. Положительная динамика гистологической картины печени, определенная методом парных биопсий с применением полуколичественного индекса активности.

### 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 том числе - 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.

Существуют 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 гепатита С обусловлено несоблюдением санитарно-гигиенических правил наркоманами, вводящими наркотики внутривенно (повторное использование нестерильных шприцев и игл, нестерильная фильтрация вводимых препаратов и др.). Вполне вероятно возможность передачи HCV во время выполнения татуировки, при акупунктуре и любых повреждениях целостности кожных покровов нестерильными инструментами.

Описано несколько случаев профессионального заражения гепатитом С у медицинских работников с передачей HCV при случайных уколах использованными иглами, хотя такие случаи наблюдаются весьма редко по сравнению, например, с профессиональным заражением медработников вирусом гепатита В. Серологическое наблюдение за врачами и медсестрами, с которыми произошли такие несчастные случаи, показало, что сероконверсия при заражении ГС 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 вирусу гепатита С, к новорожденному ребенку. Принято считать, что хронический гепатит С может развиваться примерно у 10% де-

тей, 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 пренатальном периоде, во время родов или в постнатальном периоде. 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 гепатита С среди половых партнеров людей, инфицированных вирусом гепатита С (ГС).

### **Клиника**

Отличительной особенностью ГС является многолетнее торпидное, латентное или малосимптомное течение, большей частью остающееся нераспознанным, в дальнейшем бурно финиширующее с развитием цирроза печени и первичной гепатоцеллюлярной карциномы. 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 - острую, латентную и реактивации.

*Острый гепатит С.* Острый гепатит регистрируется в 10-20% случаев. Инкубационный период составляет 7 - 8 недель с возможными колебаниями от 3 - 4 недель до 4 - 6 месяцев и больше. 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 недель после заражения фиксируется первый пик повышения аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), знаменующий окончание инкубации. Сероконверсия с появлением в крови специфических антител наступает позже. Сроки первичного выявления варьируют в широких пределах от 5 до 50 недель после заражения, в среднем - через 15-20 недель. Это определяет значительную частоту отрицательных результатов индикации анти-HCV - до 10% у больных ГС с подтверждением диагноза обнаружением HCV-РНК.

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 неба, легкое окрашивание кожных покровов, транзиторная холурия и ахолия). Признаки интоксикации выражены незначительно, течение болезни легкое. Закономерно повышается АлАТ, чаще с повторными пиками, реже постоянно. Степень повышения большей частью зна-

чительная с превышением нормы в 5-10 раз и больше. При желтушной форме гипертрансаминаземия сочетается с незначительным увеличением общего содержания билирубина и его прямой фракции. Методом ПЦР в крови обнаруживается HCV-РНК при нередко еще отрицательных результатах индикации анти-HCV.

Острый HCV, латентный или клинически манифестный, может закончиться выздоровлением с элиминацией вируса. Однако, нередко гиперферментемия сохраняется и после исчезновения HCV-РНК. И, наоборот, нормальный уровень АлАТ необязательно свидетельствует о прекращении вирусемии. Поэтому нормализация АлАТ сама по себе, при отсутствии контроля за HCV-РНК, не характеризует окончание инфекционного процесса. Динамика антител к вирусу в этом отношении также малоинформативна. Истинных реконвалесцентов после острого ГС немного. У значительно большей части больных острая фаза сменяется латентной с многолетним персистированием инфекционного процесса.

Фульминантный гепатит регистрируется преимущественно на Дальнем Востоке (Япония, Тайвань), в Европе и США крайне редко, что, по видимому, связано с генотипическими различиями HCV. Несколько чаще регистрируется субфульминантный вариант ГС. При использовании ПЦР обнаруживается HCV-РНК в сыворотке крови и ткани печени.

Таблица 150

Оценка эффективности противовирусной терапии  
хронических гепатитов (Eurohep, 1996)

Параметры эффективности	Показатели
<i>Первичная ремиссия</i>	Нормализация аланиновой аминотрансферазы в ходе лечения, подтвержденная не менее чем двумя последовательными анализами с интервалом в месяц, независимо от того, сохранилась ли ремиссия до конца лечения.
<i>Стабильная ремиссия</i>	Нормальный уровень аланиновой аминотрансферазы в ходе первых 6 месяцев после лечения.
<i>Длительная ремиссия</i>	Стабильная нормализация аланиновой аминотрансферазы на протяжении 24 месяцев после окончания терапии.
<i>Отсутствие ремиссии</i>	Случаи, при которых спустя 3 месяца после начала терапии положительная динамика аланиновой аминотрансферазы отсутствует.
<i>Рецидив</i>	Повторное повышение аминотрансферазы в ходе лечения или в ближайшие 6 месяцев после окончания терапии
<i>«Ускользание»</i>	Повторное повышение аланиновой аминотрансферазы еще в ходе лечения

*Хронический гепатит С (ХГС).* Хронический гепатит представляет основную клиническую форму. Регистрируется преимущественно у взрослых. Хронизация после острого ГС регистрируется более чем у половины больных, но может достигать 75 - 80%. Преимущественно формирование хронического ГС установлено у алкоголиков, особенно при инфицировании вирусом гепатита С генотипа 1b. Хронический гепатит нередко прояв-

ляется гиперферментемией, стабильной или, чаще, перемежающейся, при отсутствии клинических, субъективных или объективных, проявлений болезни. В большинстве случаев ХГС имеет бессимптомное или мягкое течение вплоть до поздних стадий, когда развивается цирроз печени и тяжелые осложнения хронического заболевания печени; желтуха при этом является плохим прогностическим признаком. У некоторых больных клинические проявления наблюдаются только при развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Несмотря на это, качество жизни (все категории: работа, сон, отдых, развлечения), связанное со здоровьем и физическим статусом, у больных хроническим гепатитом С существенно ниже, чем в общей популяции.

В ряде случаев для хронического гепатита С характерны признаки астении. Больные предъявляют жалобы на быструю утомляемость, слабость, недомогание, прогрессирующее снижение трудоспособности, нарушение сна. При этом характерны также ухудшение аппетита, похудание. 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, инфекции НВV и ВИЧ. Уровень аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) имеет тенденцию к значительным колебаниям в течение многих месяцев и лет (от 2 до 8 верхних пределов нормы), наблюдаются и более высокие, и нормальные значения. Колебания АЛТ коррелируют с уровнем вирусемии. В фазу ремиссии содержание АЛТ снижается. Однако даже в отсутствие повышения активности АЛТ может наблюдаться прогрессирование поражения печени (в присутствии HCV).

В клинической картине хронического гепатита С имеют место многочисленные внепеченочные проявления. ГС 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 ГС, а при гистологическом контроле биоптатов печени - у 50%. В США число больных циррозом печени, вызванным HCV, составляет примерно 15000 в год, что существенно больше, чем при хроническом НВV. По меньшей мере у 20% больных хроническим гепатитом в течение примерно 20 лет развивается цирроз печени, ассоциируемый с повышенным риском развития ГЦК. К циррозу печени может привести хронический HCV, вызванный

разными генотипами. Установлена преимущественная частота развития цирроза при ГС, 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 anti-HCV и/или HCV-РНК. Наличие HCV РНК 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 не активный, 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 гепатокарциномы. Причем в некоторых регионах мира доля HCV инфекции в этом отношении является ведущей, достигает 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 определяет 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 большей части больных свидетельствуют о наслоении HBV на предшествовавшую HCV-инфекцию или о сочетанном заражении. При HCV/HBV микст-гепатите у небольшой части больных выявляются и маркеры HDV. Клинические проявления при микст-гепатите в основном соответствуют HBV-моноинфекции. При хроническом течении микст-гепатита 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 приводить к развитию эссенциальной смешанной криоглобулинемии (ЭСК). У больных ЭСК в сыворотке с высокой частотой обнаруживаются anti-HCV и HCV РНК, вирионы HCV и комплексы HCV-антиген-антитело в криопреципитатах.

### **Диагностика**

В отличие от гепатита В, в диагностике которого учитываются антигенные и антительные маркеры, при гепатите С методом ИФА улавливаются только антитела. Антигены вируса гепатита С, если и попадают в кровь, то в количествах, которые практически не улавливаются. Это существенно ограничивает возможности оценки течения и активности инфекционного процесса. Антигены вируса гепатита С могут быть обнаружены в биоптатах печени при использовании иммуногистохимических методов исследования. Недавно появились указания о разработке нового подхода к индикации антигенов вируса гепатита С 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 ГС.

Антитела к антигенам вируса гепатита С (анти-HCV) в своем большинстве (за исключением антител к coreAg класса М) 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-HCV донора, при однократной индикации не обязательно свидетельствующие о посттрансфузионном заражении ГС. Индикация анти-HCV в основном решает задачу этиологического диагноза, но не характеризует течение инфекции (острое, хроническое) и не решает задачу прогноза.

Антитела образуются к каждому из вирусных белков, расположенных в структурной и неструктурной области вируса гепатита С. Этим определяется их неодинаковая специфичность и, соответственно, разная диагностическая информативность. Для скрининговой индикации анти-HCV используют метод ИФА, а в качестве подтверждающего референс-тест-метод иммуноблота (RIBA). Информативность исследований существенно повышается при комплексной оценке широкого спектра анти-HCV, обязательно в условиях динамического контроля. Такая система наблюдения позволяет уловить изменения соотношения антител к разным антигенам вируса гепатита С. 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 ГС от хронической.

В латентную фазу анти-НСV класса IgM практически не улавливаются. Они вновь появляются во время обострений, большей частью в сочетании с повышением АлАТ. При НCV-инфекции динамический контроль за АлАТ существенно дополняет оценку динамики анти-НСV и является важным критерием характеристики течения болезни. Обнаружение в крови НCV-РНК является основным арбитражным критерием, характеризующим вирусемию, свидетельствующую о продолжающейся активной репликации НCV. В связи с малым содержанием РНК для контроля может быть использован только метод ПЦР. Определение НCV-РНК в крови называют "золотым стандартом" диагностики и разграничения разных вариантов течения ГС. Только на основе определения НCV-РНК стало возможным генотипирование вируса, существенно повысившее информативность лабораторного исследования. РНК выявляется в крови уже через 1-2 недели 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 НCV в формировании гепатоцеллюлярной карциномы. У данной категории больных НCV-РНК иногда регистрируется и при отсутствии анти-НСV в крови. Больным с подозрением на хронический ГС рекомендуется проведение биопсии печени. Наиболее целесообразным является выполнение биопсии при лапароскопии или трансвенозным путем. Характерными морфологическими признаками хронического ГС 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 лимфоидноклеточные инфильтраты внутри долек, жировая дистрофия гепатоцитов (у 3/4 больных). Гистохимический анализ позволяет выявить антиген вируса гепатита С в ткани печени, с помощью ПЦР обнаруживают НCV РНК. Чем выше содержание НCV в печени, тем более выражены признаки воспаления. Высокие концентрации вируса выявляются в поздних стадиях хронического заболевания печени.

Таким образом, наиболее частыми морфологическими признаками ХГС являются: мягкий хронический гепатит, лимфоидные фолликулы, лобулярные некрозы и лимфоидные инфильтраты, жировая дистрофия, ацидофильные тельца, НCV-антиген в ткани печени (гистохимическое свечение), НCV-РНК (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 (табл. 146), основана на определении степени активности (оценка тяжести) и стадии (оценка прогрессирования) заболевания.

Для оценки тяжести хронического гепатита наиболее широко используется индекс гистологической активности Кноделя, имеющий четыре компонента, каждый из которых оценивается по балльной системе (табл. 151). На основании суммарного индекса, полученного при оценке трех первых компонентов, выделяется "мягкий", "умеренный" или "тяжелый" хронический гепатит. Четвертый компонент (отсутствие или наличие фиброза, цирроз) в действительности характеризует стадию заболевания (табл. 152), коррелируя с другими методами оценки фиброза.

Таблица 151

## Оценка индекса гистологической активности

Компоненты индекса	Пределы баллов
1. Перипортальные некрозы с или без мостовидных некрозов	0-10
2. Внутريدольковая дегенерация и фокальные некрозы	0-4
3. Портальное воспаление	0-4
4. Фиброз	0-4

Таблица 152

## 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 гепатитом С, является интерферон. В настоящее время принято считать, что положительный эффект ИФН у больных хроническим гепатитом С 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 применяется 4 варианта лечения больных хроническим гепатитом С, которые можно рассматривать в порядке эффективности при конкретных ситуациях:

- монотерапия альфа-ИФН;
- альфа-ИФН + рибавирин;
- монотерапия пег-ИФН;
- пег-ИФН + рибавирин.

В настоящее время в большинстве случаев рекомендуется проводить комбинированную терапию у больных хроническим гепатитом С, включающую в себя альфа-ИФН и рибавирин. Монотерапия проводится в случае противопоказаний к применению рибавирина, а также у больных, ин-

фицированных вирусом гепатита С 2 или 3 генотипов, при наличии умеренной степени активности процесса и минимального фиброза по данным биопсии печени, при невысоком уровне РНК вируса (менее  $2 \times 10^6$  копий/мл), при низком уровне активности аланиновой аминотрансферазы (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 пег-ИНФ.

Необходимо отметить, что у ряда больных хроническим гепатитом С невозможно применять этиотропную терапию, что, главным образом, связано с сопутствующей патологией (табл. 153).

Оценка эффективности альфа-ИФН в лечении хронического гепатита С проводится на 12-й неделе терапии, в случае отсутствия эффекта альфа-ИФН отменяется в связи с низкой вероятностью вирусологического ответа на терапию. В отличие от хронического гепатита В, при интерферонотерапии хронического гепатита С цитолитический криз не наблюдается, что связано с различиями в патогенезе этих заболеваний. Необходимо подчеркнуть, что повышение дозы и/или продолжительности применения альфа-ИФН у больных хроническим гепатитом С 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 (нормальный уровень аланиновой аминотрансферазы и отсутствие РНК вируса гепатита С в крови на протяжении 6 месяцев и более после завершения терапии) достигается у 10-30% пациентов. При возникновении рецидива после монотерапии последующая комбинированная терапия (альфа-ИФН + рибавирин) позволяет получить полный ответ у 30% больных хроническим гепатитом С (генотип 1) и у 73% пациентов, инфицированных вирусом С, не относящемуся к генотипу 1.

Комбинированная терапия позволяет достигать стабильной ремиссии у 30-65% больных хроническим гепатитом С (28 - 31% при генотипах вируса 1, 4, 5, 6, и 64-66% при генотипах 2 или 3). Лечение с применением пег-ИНФ проводят в течение 1 года. Однако, если через 6 месяцев терапии не происходит элиминации РНК вируса гепатита С из сыворотки, терапию отменяют. У больных хроническим гепатитом С на фоне компенсированного цирроза печени применение пег-ИНФ позволяет получить полный ответ у 26% пациентов, стойкий вирусологический ответ - у 34%, гистологический - у 54%.

**Противопоказания к применению этиотропных препаратов при лечении больных хроническим гепатитом С**

<b>Препараты</b>	<b>Противопоказания</b>
Альфа-ИФН	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, ИБС. Беременность. Заболевания периферических сосудов. Пациенты, находящиеся на гемодиализе. Подагра.

Особую группу представляют больные хроническим гепатитом С, у которых диагностируется ВИЧ-инфекция. В этих случаях терапия хронического гепатита С проводится при достаточно высокой комплаентности 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. 154). При назначении монотерапии предпочтение лучше отдать пег-ИФН.

#### **Профилактика**

Нерешенность проблемы терапии ГС 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 ГС особенно актуальны мероприятия, направленные на предупреждение пострансфузионного заражения. К ним относятся, прежде всего, неукоснительное выполнение предусмотренной системы отбора доноров. Факторами передачи ГС могут явиться гемоконцентраты - VIII и IX факторы свертывания крови, столь необходимые больным гемофилией. Нарушение технологии их приготовления и недостаточная инактивация вирусов нередко приводят к заражению. Обязательное тестирование на анти-НСV препаратов крови в значительной мере блокировало возможность пострансфузионного заражения.

Таблица 154

Тактика терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов

<b>Антиретровирусная терапия</b>	<b>Содержание CD4, 10<sup>9</sup>/л (1/мкл)</b>	<b>Состояние ВИЧ-инфекции</b>	<b>Тактика лечения</b>
----------------------------------	---	-------------------------------	------------------------

<b>пия</b>			
Ранее не проводилась	> 0,35 или 0,20-0,35 (350 или 200-350) при уровне РНК ВИЧ < 20000 копий/мл		Курс терапии хронического гепатита С, затем антиретровирусная терапия
Ранее не проводилась	< 0,2 (200)	Стабильное	Терапия как ВИЧ-инфекции, так и хронического гепатита С. Начинать с антиретровирусной, спустя 2-3 мес. лечения (после увеличения числа CD4-клеток) проводить терапию хронического гепатита С.
Ранее не проводилась	< 0,2 (200)	Нестабильное	Начинать антиретровирусную терапию, стабилизировать состояние по ВИЧ-инфекции, затем проводить терапию хронического гепатита С
Проводится		Стабильное	Начать курс терапии хронического гепатита С
Проводится		Нестабильное	Добиться стабилизации ВИЧ-инфекции, затем назначить терапию хронического гепатита С
Антиретровирусная терапия, в составе которой есть гепатотоксичные препараты			Приостановка антиретровирусной терапии, проведение курса терапии хронического гепатита С, затем возобновление антиретровирусной терапии

*Неспецифическая профилактика* – как при ВГВ и ВИЧ-инфекции (см. выше). Особое внимание необходимо обращать на профилактику данного заболевания среди внутривенных наркоманов (частота ХВГС и ХВГВ у них соотносится как 19-20 : 1).

*Специфическая профилактика* – не разработана.

### 3.2.6. Гепатит G

#### Этиология

В конце XX века удалось выделить из крови больных сывороточными гепатитами ни А-Е еще один вирус семейства флавивирусов. С 1995 года его стали именовать вирусом гепатита G (HGV). Таксономический анализ выявил принадлежность HGV к семейству флавивирусов (как и HCV).

HGV представляет собой мелкий вирус с однонитевой 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 полимеразы. Различают несколько генотипов HGV. 1а и 1б регистрируются в Африке, 2а и 2б - в Америке и в Европе, 3 - в Юго-Восточной Азии.

### **Эпидемиология**

Вирус гепатита G распространен повсеместно, маркеры выявляются у 18% всей популяции. Для некоторых регионов, прежде всего Западной Африки, HGV-гепатит - весьма распространенная инфекция. Эпидемиологическая характеристика гепатита HGV в значительной мере близка к ГС. Это относится к источникам заражения и путям передачи. В США среди безвозмездных доноров крови с нормальными показателями АлАТ HGV-РНК выявлялась в 1-2%, при повышенных показателях АлАТ - в 4%, а среди доноров плазмафереза - в 13%. Соответственно, существенную группу риска, как при ГВ и ГС, 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 "щприцевого" 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 HGV ближе всего к ГС. Его и называют HCV-подобным гепатитом. Как и при ГС, преобладают субклинические, безжелтушные, сглаженные формы инфекции. Острая фаза в основном подтверждается увеличением АлАТ. Это особенно наглядно выявляется при динамическом контроле за лицами с посттрансфузионным заражением. Причем степень повышения АлАТ существенно меньшая, чем при ГС.

Обращает внимание, что при гепатите G высокому уровню вирусемии соответствует существенно меньшее повышение АлАТ. Это позволяет допустить относительно меньшее значение цитолиза гепатоцитов в патогенезе этого вида гепатита. Более высокий уровень АлАТ отмечают при со-

четанной инфекции HGV и HCV. Острая фаза, как и при ГС, перерастает в длительную многолетнюю персистенцию вируса.

При сочетании HGV и HCV характерно прогрессирование процесса с последующим развитием хронического гепатита, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы.

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 развития 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 HGV основывается на исключении сывороточных гепатитов с обязательным использованием всех доступных клинических и лабораторных критериев. Верификация диагноза требует индикации HGV-РНК 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 интерферону. Высказывается также предположение о том, что присоединение HGV к HCV инфекции определяет преимущественную рефрактерность больных к интерферону. По другим данным, HGV хорошо отвечает на интерферонотерапию.

#### **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, относящимися к семейству *Herpesviridae*. Свое название герпесвирусы получили от греческого herpes - ползучий. В настоящее время известно более 80 представителей семейства вирусов герпеса, из которых 8 патогенны для человека (табл. 155).

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 ин-

фицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Латенция обеспечивает пожизненное сохранение герпесвирусов в неаявной, 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 инфицированы 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, "раздевание вириона" – расщепление оболочки и капсида, инфильтрация вирусной ДНК в ядро клетки-мишени, формирование и созревание "дочерних" вирионов путем почкования на ядерной мембране.

Таблица 155

Заболевания человека, вызываемые герпетическими вирусами

Тип вируса	Первичные заболевания	Рецидивирующие заболевания
I тип	Поражение кожи, слизистой оболочки ротовой полости, поражение глаз, поражение ЦНС, поражение внутренних органов	Оральный герпес, кератоконъюнктивит, энцефалит
II тип	Поражение слизистых оболочек гениталий, неонатальный герпес, диссеминированный герпес	Генитальный герпес
III тип (Varicella-Zoster virus)	Ветряная оспа, диссеминированная ветряная оспа	Опоясывающий лишай, постгерпетическая невралгия, язвенно-некротическая форма опоясывающего герпеса; СПИД – индикаторная инфекция
IV тип (вирус Эпштейн)	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркита, назофарингеальная карцинома	

– Барра)		
V тип (цитомегаловирус)	Врожденные аномалии, мононуклеозоподобный синдром, интерстициальная пневмония, гастроинтестинальные расстройства, гепатиты, цитомегалия при иммунодефиците	Осложнения после трансплантации органов и костного мозга: ретинит, колит или нейроинфекции при СПИД
VI тип	Фатальные интерстициальные пневмонии и инфекционные розеола новорожденных	Системные болезни после трансплантации
VII тип	Эритема новорожденных, лимфопролиферативные заболевания	Синдром хронической усталости
VIII тип	Вирус выделен из биоптата больного саркомой Капоши, ассоциирован с лимфопролиферативными заболеваниями	

После инфицирования клетки, например, вирусом простого герпеса 1 или 2-го типов, 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 свойственен 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 миллионов вирусных частиц. Вновь сформированные вирионы покидают клетку, разрушая ее оболочки, и частично адсорбируются на клетках ок-

ружающих 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, лимфу и другие биологические среды) примерно через 18 ч. Это легко оценить в клинической практике при неконтролируемых процессах (например, при ветряной оспе, опоясывающем герпесе, генерализации цитомегаловирусной 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 суток.

Уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов человека являются тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Персистенция представляет собой способность герпесвирусов непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Латенция герпесвирусов – это пожизненное сохранение вирусов в неяркой, морфологически и иммунохимически видоизмененной форме, в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения герпесвируса) ганглиев чувствительных нервов. Штаммы герпесвирусов обладают неодинаковой способностью к персистенции и латенции и чувствительностью к противогерпетическим препаратам в связи с особенностями их ферментных систем. У каждого герпесвируса имеется свой темп персистенции и латенции. Среди изучаемых наиболее активны в этом отношении вирусы простого герпеса, наименее – вирус Эпштейн-Барра.

### **3.3.1. Герпетическая инфекция, вызванная вирусами 1 и 2 типов (herpes simplex)**

#### **Эпидемиология**

Инфицирование ВПГ I типа у 70-90% детей происходит в возрасте 3-5 лет. Источник инфекции- больной или вирусоноситель. Пути передачи при ВПГ1 – воздушно-капельный, контактно-бытовой, реже половой (орально-генитальный контакт), возможно внутриутробное заражение, при ВПГ2 - 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 регулируется 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 ганглиотриггерная и кожнотриггерная 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.

Кожнотриггерная 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 -

фазу локализации вируса на ограниченной анатомической площади и фазу 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 вирусами герпеса I или II типа возможны следующие клинические формы:

1. Поражения кожи: герпес гениталий (кожа полового члена, промежности), герпес губ (рис. 27), носа, век, лица, рук и др. участков кожи, герпетическая экзема Капоши (рис. 28);

2. Поражения слизистых: гингивит, стоматит, тонзиллит, поражение слизистых 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 том числе и нетипичные: диссеминированную, мигрирующую, геморрагическую, некротическую, зостериформную, эрозивно-язвенную, отечную, abortивную. 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 боли). Отечная форма простого герпеса чаще развивается на участках тела, богатых рыхлой клетчаткой: на веках, губах, мошонке. 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 больного локализации герпеса без развития элементов сыпи.

#### *Генитальный герпес*

Локальная репликация ВПГ, наблюдаемая в эпителиальных клетках, продолжается 1-3 недели. 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 сосочками, 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 среди больных с рецидивирующими формами кожно-слизистого герпеса, в последнее время, у 69% обнаруживаются антитела к первому и второму типам вируса простого герпеса, что указывает на микст-инфекцию. Как правило, у таких больных рецидивы заболевания встречаются значительно чаще и более продолжительны по времени. У таких больных эффективность терапии 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 матки, труб и придатков. Продолжительность рецидива значительно меньше. Они могут заключаться в ощущении легкого покалы-

вания за 30 мин. – 48 час. до клинических проявлений, а могут заключаться в появлении стреляющих болей в ягодицах, ногах, за 1-5 дней до рецидива. Лихорадка, головная боль, недомогание, миалгии 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 и 4,9% при атипичной форме инфекции на слизистой 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 операции кесарева сечения. Однако в последнее время уходят и от этого и таким 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, менингеальные явления, 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 судоргах больные длительно остаются в состоянии оглушения,

которое может переходить в сопор и кому. В этом периоде 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-Бьюсси (описан американскими исследователями Н. Кливвер и Р. Вису после операций по удалению обеих височных долей), характеризующийся грубыми гностическими расстройствами (невозможностью оптически или тактильно опознать предметы), склонностью брать все предметы (даже опасные) в рот, гиперметаморфозом (отвлечением внимания любым раздражителем), гиперсексуальностью, исчезновением чувства страха и стыда, деменцией. Отдаленный этап перенесенного герпетического энцефалита характеризуется резидуальными 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 при отсутствии 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 небе, языке, щеках, губах, переходных складках (рис. 29).

Характерно диффузное поражение десен - острый катаральный гингивит, более выраженный со стороны неба. Некротизированные участки десны желтовато-белого цвета, не снимаются при обработке. Процесс захватывает лишь узкую кайму по краю десны, которая покрыта гнойным налетом. Контур десны сохраняется. 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 эпителизации афт. Нередко поражаются красная кайма губ и окружающие участки кожи, возможно вовлечение в процесс кожи кистей рук. Изменяются и другие слизистые оболочки, в первую очередь желудочно-кишечного тракта.

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 развитию язвенно-некротического стоматита.

#### *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 могут обнаруживаться кисты после размягчения геморрагических очагов. Для проведения вирусологической идентификации герпетического поражения ЦНС применяются метод флюоресцирующих антител и исследование мозговых клеток в культуре ткани. При КТ-исследовании 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 выявления вируса простого герпеса (ВПГ) и вирусных частиц в роговичной ткани, указывает на различную частоту встречаемости ВПГ и его частиц: от 10 до 100% случаев стромальных ГК. Это свидетельствует о том, что роговица наряду с тройничным узлом является резервуаром нахождения вируса простого герпеса. 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, так как 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. 156), антисептические средства: растворы бриллиантового зеленого и перманганата калия. В период угасания сыпи с целью ускорения эпителизации пораженные участки смазывают маслом шиповника, облепиховым маслом, витамином А. Также применяются пероральные противовирусные препараты (табл. 157). Одновременно назначаются 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: индукторами интерферона, иммуномодуляторами.

Кроме местных препаратов, применяются пероральные и парентеральные противовирусные (табл. 158) и иммуномодулирующие (табл. 159) препараты для купирования рецидивов кожно-слизистого герпеса. Наиболее эффективным из этиотропных средств является ацикловир (виролекс, зовиракс). Механизм действия препарата связан с тормозящим влиянием на вирусную ДНК-полимеразу. Ацикловир применяется при всех формах ВПГ-инфекции.

Его назначают или внутривенно капельно на физиологическом растворе в дозе 5-10 мг/кг массы через каждые 8 часов 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 генноинженерный интерферон 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 начало противогерпетического лечения - назначение ацикловира, кортикостероидных препаратов, а также симптоматических психотропных средств (с большой осторожностью). На фоне назначения нейролептиков у таких 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 день циклами по 5 дней с перерывами 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 день, витамины, особенно С и Р. При тяжелой форме заболевания, если оно осложнилось фузоспириллезом, назначают внутрь метронидазол или антибиотики широкого спектра действия. По показаниям назначают сердечнососудистые 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 препараты 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-И-2 - дезоксиуридин в виде капель и мази и целый ряд других препаратов. Необходимо отметить, что в лечении герпетических кератитов появился оптимисти-

ческий 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, к деструкции роговицы. У этой группы больных лечение должно быть многоплановым, с оптимальной комбинацией противогерпетических, противовоспалительных и др. средств. Герпетический кератит является одной из основных причин для проведения кератопластики с лечебной целью.

Таблица 156

## Местные противогерпетические средства

№ п/п	Название	Механизм действия	Способ применения
1.	<b>Ацикловир</b> Ви-ролекс, Зовиракс (мазь, крем) <b>Медовир</b> (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 часа, продолжительность лечения 5 дней, может быть увеличена до 10 дней
2.	<b>Бонафтон</b> (мазь)	Обладает противовирусной активностью против вируса герпеса.	На очаги поражения наносят 0,5% мазь 2-3 раза в день. В области гениталий делают 4-6 аппликаций в день.
3.	<b>Гевизош</b> (эпервудин) (мазь, содержащая 80 мг эпервудина).	Встраивается в ДНК инфицированной клетки-хозяина и препятствует репликации ДНК вирус простого герпеса.	Пораженные участки смазывают тонким слоем 3-5 раз в сутки в течение от 3-5 до 6-12 дней. После нанесения возможно легкое, быстро проходящее жжение. Следует избегать попадания на слизистые рта и глаз.
4.	<b>Фоскарнет</b> <b>натрий</b> (мазь)	Подавляет ДНК-полимеразу вируса.	Назначается местно 6 раз в сутки на пораженные участки.
5.	<b>Тромантадин</b> (мазь)	Эффективна при ВПГ 1 и 2 типов. Показана при поражении кожи и слизистых оболочек	Наносить на пораженные участки, слегка втирая, 3-5 раз в день (при необходимости можно и чаще). Если в течение 2 дней нет улучшения, препарат отменяется. Противопоказан в стадии образования пузырьков и эрозий.
6.	<b>Аллизарин</b> (мазь)	Подавляет репродукцию вируса на ранних этапах его развития, индуцирует продукцию $\gamma$ -интерферона, проявляет умеренное бактериостатическое действие в отношении Грам <sup>+</sup> и Грам <sup>-</sup> бактерий, простей-	Применяется 4-6 раз в сутки 5% мазь взрослым, 2% мазь детям и на слизистые.

		ших, микобактерий туберкулеза.	
7.	<b>Риодоксол</b> (мазь)	Обладает противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса.	Наносят на очаги поражения тонким слоем 1-3 раза ежедневно.
8.	<b>Тebroфен</b> (мазь)	Обладает вирусоцидным действием.	Применяют 2% мазь, смазывая пораженные участки 3-4 раза в день.

Таблица 157

**Пероральные противовирусные препараты в лечении больных рецидивирующей герпетической инфекцией**

№ п/п	Название	Механизм действия	Способ применения
1.	<b>Ацикловир</b> (Виролекс 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 1,0-1,6 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.
2.	<b>Валацикловир</b> (Валтрекс)	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.
3.	<b>Магниферин</b> (Алпизарин)	Подавляет репродукцию вируса на ранних этапах его развития, индуцирует продукцию $\gamma$ -интерферона.	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 -1 таб. 2-3 раза в сутки.
4.	<b>Фамцикловир</b> (Фамвир)	Трансформируется в организме в активное противовирусное 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 г - 0,5 г 3 раза в сутки в течение 7 дней.
5.	<b>Флакозид</b>	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 суток.

### **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 недели после купирования рецидива (при офтальмогерпесе – не менее чем через 3 недели). По 0,2 мл официального раствора вакцины вводится внутривенно в кожу плеча 1 раз в 4 дня, всего выполняется 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 типа (herpes varicella zoster)**

#### **3.3.2.1. Ветряная оспа**

##### **Определение**

Ветряная оспа - вирусное заболевание, характеризующееся умеренно выраженной общей интоксикацией, доброкачественным течением, везикулезной экзантемой, длительной персистенцией вируса в виде латентной инфекции, при активизации которой (чаще после 60 лет) протекает в виде опоясывающего лишая.

##### **Эпидемиология**

Ветряная оспа распространена во всех регионах мира. Источником инфекции является человек, больной ветряной оспой или опоясывающим герпесом. Заразный период начинается за 1-2 суток до появления сыпи и заканчивается через 4 дня после появления последних ее элементов. Пути передачи инфекции: воздушно-капельный, контактный, трансплацентарный. Индекс контагиозности для неиммунных лиц 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 от 5 до 9 лет (около 50%). Около 10% заболеваний приходится на лиц старше 15 лет.

##### **Патогенез**

Воротами инфекции являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Выраженных изменений в области ворот инфекции не от-

мечается. 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. В большинстве случаев продромальный период остается незамеченным. У отдельных больных в это время может появляться розеолезная или пятнисто-папулезная сыпь (реш), которая сохраняется в течение нескольких часов.

Период высыпания характеризуется повышением температуры до 38-38,5<sup>0</sup>С. Реже возможно повышение температуры до 39-40<sup>0</sup>С, в некоторых случаях заболевание может протекать на фоне нормальной температуры. Как правило, повышенная температура 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.

Таблица 158

### Иммуномодулирующие препараты и индукторы интерферона в лечении кожно-слизистых форм герпетической инфекции

№ п/п	Название	Механизм действия	Способ применения
1	2	3	4
1.	<b>Полудан</b>	Препарат индуцирует интерферон- $\alpha$ и $\gamma$ -типов.	Вводится внутримышечно по 2 мл (200 мкг в 1 мл) ежедневно в течение 10 дней.
2.	<b>Ларифан</b>	Препарат индуцирует $\alpha/\beta$ -тип ИФН, максимальное значение ИФН регистрируется в крови через 6-8 часов и достигает 60-120 МЕ/мл через 24 часа. Обладает выраженным иммуностропным действием: стимулирует специфические и неспецифиче-	Выпускается в ампулах по 10 мг лиофилизированного стерильного порошка; в виде мази 0,05% в тубах по 25 г.

		ские звенья иммунитета.	
3.	<b>Ридостин</b>	Высокомолекулярный индуктор ИНФ природного происхождения. Индуцирует в организме ранний $\alpha/\beta$ -интерферон. Максимум накопления в сосудистом русле отмечен через 6-8 часов 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.
4.	<b>Неовир</b>	Активность препарата связана с его способностью индуцировать в организме высокие титры эндогенных интерферонов, в особенности интерферона альфа. Пик активности интерферонов в крови и тканях наблюдается через несколько часов после внутримышечного введения неовира и сохраняется в течение 16-20 часов после введения. 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 часов. Продолжительность 10-15 дней. Доза может быть повышена до 0,5 г через 18-36 часов. Курсовая доза уменьшается или увеличивается в зависимости от клинической ситуации. При длительном и профилактическом применении рекомендуется интервал между введениями 3-7 суток.
5.	<b>Циклоферон</b>	Препарат влияет на показатели Т-клеточного иммунитета и макрофагально-фагоцитарную систему, а также на индукцию в организме $\gamma$ -интерферона.	Вводится в/м по 0,25 г (2 мл) ежедневно (с интервалом 24 часа), затем 0,25 г через 48 часов. Затем 0,25 г раз в неделю. Повторный курс назначается через 6-12 мес.
6.	<b>Интерлок</b>	Содержит не менее 5 000 МЕ $\alpha$ -интерферона, который подавляет размножение вируса простого герпеса.	Вводится 500 000 МЕ ежедневно внутримышечно в течение 2 недель.
7.	<b>Тактивин</b>	Является иммуномодулятором. Нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета. Стимулирует продукцию лимфоцитов, интерферона, 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 159

### Противовирусные препараты, применяемые в лечении больных офтальмогерпесом

№ п/п	Название	Механизм действия	Способ применения
1	2	3	4
1.	Ацикловир	Белок тимидинкиназы инфицированных вирусом клеток преобразует ацикловир в трифосфат ацикловира, который угнетает репликацию вирусной ДНК, по-	Ацикловир (глазная мазь) 5 раз в сутки, столбик мази длиной 10 мм закладывается в нижний конъюнктивальный мешок, лечение продолжают минимум 3 дня после исчез-

		давления репликацию вируса. Препарат эффективен в лечении поверхностных и глубоких кератитов.	новения местных проявлений.
2.	Бонафтон	Обладает противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса. Препарат может применяться как при поверхностных, так и при глубоких формах герпетического кератита.	Назначают взрослым внутрь по 0,1 г 3-4 раза в день, детям по 0,025 г от 1 до 4 раз в зависимости от возраста. Одновременно закладывают за веки 0,05% глазную мазь 3-4 раза в день. При поверхностных герпетических кератитах применяют только мазь – 0,05% 3-4 раза в день в течение 7-10 дней.
3.	Флореналь	Препарат эффективен при поверхностных формах герпетического кератита, менее - при глубоких.	При кератоконъюнктивите и кератите, вызванном вирусом простого герпеса, закладывают за веки 0,5% мазь вначале 3 раза в день, а к концу лечения 1-2 раза в день. 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.
5.	Идоксуридин	Применяют в офтальмологической практике как местное противовирусное средство при кератитах, вызванных вирусом простого герпеса. Вызывает изменение процесса синтеза ДНК, что приводит к нарушению репродукции вируса Herpes simplex. Препарат показан при поверхностных формах герпетического кератита типа "древовидного", профилактике герпетического кератита в раннем послеоперационном периоде (после лечебной кератопластики).	Закапывают по 2 капли 0,1% раствора в конъюнктивальный мешок каждый час в течение дня и через каждые 2 часа ночью. При улучшении состояния - по 1 капле каждые 2 часа днем и каждые 4 часа 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.
6.	Госсипол	Препарат обладает химиотерапевтической активностью в отношении различных штаммов вируса простого герпеса. Применяют при герпетическом кератите.	Закапывают 0,1% раствор госсипола (в 0,07% раствор натрия бората) в конъюнктивальный мешок глаза по 1 капле 5-6 раз в день в течение 11-15 дней.
<b>Интерфероны</b>			
7.	$\alpha 2\beta$ -интерферон	Эффективен при поверхностных формах герпетического кератита.	Используют раствор для закапывания при вирусных заболеваниях глаз.

Общее количество элементов сыпи у отдельных больных существенно различается, чаще колеблется от 20 до 70 элементов. Каждое появление сыпи сопровождается подъемом температуры, обеспечивая тем самым неправильный характер температурной кривой.

Характерным для экзантемы при ветряной оспе является распространение сыпи на лицо после появления сыпи на туловище и конечностях, распространение сыпи на волосистую часть головы и ее обычное отсутствие на ладонях и подошвах. Одновременно с кожными высыпаниями у  $\frac{1}{4}$  части больных появляется сыпь на слизистых оболочках (энантема). Энантема располагается на слизистых полости рта, конъюнктиве, у девочек даже на слизистых оболочках половых органов. Элементы сыпи на слизистых оболочках быстро прорываются, образуются небольшие поверхностные язвочки (эрозии) (рис. 30).

#### **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 в дозе 20 мг/кг 4 раза в сутки, что способствует сокращению сроков заболевания. При тяжелых формах заболевания возможно назначение ацикловира внутривенно в дозе 5-12 мг/кг 3 раза в день на физиологическом растворе в течение 5-7 дней.

#### **Профилактика**

*Неспецифическая профилактика* ветряной оспы – как при респираторной инфекции: больные ветряной оспой изолируются до 5 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 до 21 дня с момента контакта (преимущественно - изолируются на дому).

*Специфическая профилактика* не разработана.

### **3.3.2.2. Опоясывающий лишай**

#### **Эпидемиология**

Опоясывающий лишай (герпес зостер) возникает у людей, ранее перенесших ветряную оспу. Наиболее часто болеют лица пожилого возраста, заболеваемость среди людей в возрасте 60-80 лет составляет 0,5-1%. У детей младше 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 лишая, характеризующемуся интенсивным болезненным зудом в месте характерной везикулезной сыпи, охватывающей несколько участков тела. Локализация болей 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 до 0,8 г внутрь 5 раз в сутки в течение 7-10 суток, или метисазон 20 мг/кг в 3 приема после еды в течение 6-7 дней. Для ускорения регресса высыпаний и профилактики импетигнизации, 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 типа (инфекционный мононуклеоз)**

#### **Определение**

Инфекционный мононуклеоз представляет собой группу заболеваний, вызываемых вирусом Эпштейн-Барра, характеризующихся лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, гепатоспленомегалией, характерными изменениями гемограммы, протекающих в острой и латентной форме.

#### **Этиология**

Вирус Эпштейн-Барра обладает тропизмом к В-лимфоцитам человека. В настоящее время доказана этиологическая роль вируса Эпштейн-Барра в развитии инфекционного мононуклеоза, лимфомы Беркита, 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 Эпштейн-Барра, 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 являются рото- и носоглотка. При попадании со слюной вирус Эпштейн-Барра 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 др. 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, умеренно выраженных симптомов интоксикации, болей в горле, сопровождающихся увеличением шейных лимфатических узлов, затруднением носового дыхания. К концу первой недели наблюдается развертывание полной клинической картины заболевания: к нарастающим симптомам поражения рото- и носоглотки присоединяется гепатоспленомегалия, полилимфаденопатия, изменения в общем анализе 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 лимфоузлов (рис. 31), поражение носоглоточной и небных миндалин, гепатомегалия, спленомегалия, гематологические изменения.

Поражение рта и глотки является постоянным симптомом инфекционного мононуклеоза и наблюдается уже на 2-3 день болезни. Небные миндалины значительно увеличиваются в размерах, почти соприкасаясь между собой. При осмотре определяется их яркая гиперемия. Поверхность небных миндалин покрыта рыхлыми, бугристыми налетами, которые со-

храняются до 1-1,5 недель. 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 дню от начала заболевания, и сохраняется от 1 до 2-3 месяцев. Гепатомегалия сопровождается повышением (в 1,5-2 раза) уровня активности aminотрансфераз, 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. 32).

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 недель 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 проявления: длительное повышение температуры, головная боль, общая слабость, быстрая утомляемость, нарушения сна, миалгии, лимфаденопатия, пневмония, увеиты, фарингиты, диарея, гепатитоспленомегалия, экзантема.

Помимо инфекционного мононуклеоза, вирус Эпштейн-Барра вызывает злокачественные новообразования, являющиеся самостоятельными нозологическими формами. К таким болезням относится лимфома Беркита и назофарингеальная карцинома.

**Лимфома Беркита** - 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 Эпштейн-Барра связывают и ряд лимфоидных новообразований у лиц с ослабленным иммунитетом и ВИЧ-инфицированных («волосатая» лейкоплакия языка, ряд других лимфоидных образований полос-

ти рта, карцинома околоушной железы, рак тимуса, эпителиальный рак печени, карцинома шейки матки).

#### **Диагностика**

Диагноз заболевания устанавливается при наличии характерных признаков заболевания: лихорадки, поражения ротоглотки, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, характерных изменений 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 методы исследования (ИФА с определением класса антител), а также серологические исследования с целью выявления гетерофильных антител к эритроцитам различных животных (барана, лошади, быка и др. животных).

#### **Лечение**

Эффективная этиотропная терапия данного заболевания не разработана. Применение в ранние сроки инфекционного мононуклеоза ацикловира способствует прекращению выделения вируса Эпштейн-Барра. Однако такая терапия существенно не влияет на течение болезни. При развитии гнойной ангины пациентам назначаются бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, комбинированные бета-лактамы типа уназина, амоксициклава), макролиды в возрастных дозах.

#### **Профилактика**

Профилактика не разработана.

### **3.3.4. Герпетическая инфекция, вызванная вирусом 5 типа (цитомегаловирусная инфекция)**

#### **Определение**

Цитомегаловирусная инфекция - широко распространенная вирусная инфекция, характеризующаяся необычайно широким спектром клинко-патогенетических вариантов от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы. Возможна трансплацентарная передача вируса с внутриутробным поражением плода.

#### **Этиология**

Цитомегаловирус (ЦМВ) относится к семейству Herpesviridae, роду Cytomegalovirus. Диаметр вириона около 180-300 нм, вирус содержит ДНК. В настоящее время описаны 3 штамма вируса, имеющие этиологическое значение для человека. ЦМВ термолабилен: утрачивает инфекционные свойства при 10-20 минутном нагревании до 56<sup>0</sup>С, при комнатной температуре вирус сохраняется до 2 недель. Плохо сохраняется в замороженном состоянии. Ультрафиолетовое облучение полностью инактивирует вирус через 7 минут.

## **Эпидемиология**

Заболевания, вызываемые цитомегловирусом (ЦМВ), относятся к антропонозным вирусным инфекциям. ЦМВИ широко распространена в человеческой популяции. В зависимости от региона, социально-культурного уровня от 50 до 100 % взрослого населения инфицировано ЦМВ. Меньший уровень инфицированности 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 инфицируется 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 инфицировано цитомегаловирусом. В развивающихся странах этот процент выше. При исследовании умерших детей (новорожденных и раннего возраста) генерализованная цитомегалия обнаруживается у 5-15% и локализованная - у 10-30% к общему числу обследованных.

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 (ЦМВИ является универсальной профессиональной болезнью проституток и мужчин-гомосексуалистов), трансплацентарный от матери к плоду, парентеральный (при трансплантации почек и при переливании крови инфицированного донора).

### **Патогенез**

Особенностями патогенеза цитомегаловирусной инфекции являются:

1. Возможность инфицирования широкого круга органов и тканей, включая клетки нервной ткани, костного мозга, лимфоузлов, печени, легких, ЖКТ, гениталий, клеток крови.

2. Способность после первичного инфицирования переходить в латентную стадию инфекции с последующей возможной реактивацией при состояниях, связанных с иммунной супрессией.

### **Клиника**

Инкубационный период неизвестен, так как чаще цитомегаловирусная инфекция протекает в латентной форме, а клинически выраженные формы болезни возникают после воздействия какого-либо ослабляющего фактора.

ЦМВИ характеризуется разнообразием клинических проявлений, однако у иммунокомпетентных индивидуумов заболевание протекает, как правило, клинически бессимптомно. В редких случаях картина напоминает инфекционный мононуклеоз, клинические проявления которого невозможно отличить от мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейн–Барра. 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 может возникать 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, РИГА, реакцию иммунофлюоресценции, а также твердофазный иммуноферментный анализ.

### **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 ЦМВ-иммуноглобулином.

В связи со значительной заболеваемостью и летальностью при симптоматической врожденной ЦМВ-инфекции ганцикловир может быть использован 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 2 этапа: индукция и поддерживающая терапия. В этих случаях больным назначается ганцикловир 5 мг/кг внутривенно на физиологическом растворе (доза вводится в течение

часа) 2 раза в сутки 2-3 недели. 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, необходимо провести 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 в/в поддерживающей терапией.

Для уменьшения системной токсичности могут использоваться 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 кровотечения, инфекции, изменение рефракции зрения и отслойка сетчатки. Кроме того, наблюдалось 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 двухчасовой внутривенной инфузии 3 раза в сутки в течение 2 недель. Далее назначается поддерживающая доза 90-120 мкг/кг 1 раз в сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии. Продолжительность поддерживающей терапии определяется клиническим течением заболевания, возможно пожизненно.

#### **Профилактика**

Профилактика не разработана.

### **3.3.5. Инфекции, вызванные вирусом герпеса VI типа**

Вирус герпеса 6 типа открыт в 90-х годах прошлого века. Вызываемые им заболевания детально не описаны. В настоящее время с вирусом герпеса 6 типа связывают такие заболевания, как фатальные интерстициальные пневмонии новорожденных и инфекционные розеолы. Кроме того, вирус способен вызывать латентную инфекцию, активация которой у лиц с иммунодефицитом, преимущественно у больных после трансплантации органов, приводит к развитию системных инфекций.

Инфекционная розеола (псевдокраснуха, внезапная экзантема) - наиболее известная форма герпетической инфекции, вызванной вирусом гер-

песа 6 типа. Инкубационный период составляет 5-15 дней. Заболевание начинается остро, с повышения температуры до 39-40<sup>0</sup>С, которая может сопровождаться судорогами. Несмотря на высокую температуру, ребенок остается активным. Какие-либо катаральные явления отсутствуют. К 3 дню болезни возможно появление спленомегалии, увеличиваются шейные и заушные лимфатические узлы. Как правило, на 3-4 день болезни температура 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 при отсутствии катаральных явлений с последующим появлением экзантемы на фоне снижения температуры. Лабораторное подтверждение диагноза в настоящее время для большинства клиник недоступно.

Лечение: Этиотропная терапия не разработана.

Профилактика не разработана.

### **3.3.6. Инфекции, вызванные вирусом герпеса VII типа**

Вирус герпеса 7 типа открыт в 1990 году, относится к подсемейству бета-герпесвирусов, характеризуется медленным ростом на CD-4 лимфоцитах человека, которые имеют клеточные рецепторы к этому вирусу. Обнаруживается в периферической крови и слюне человека. Очень часто у людей с герпесвирусом 7 типа выделяют и герпесвирус 6 типа.

Вирус герпеса 7 типа является возможной причиной синдрома хронической усталости, некоторых лимфопролиферативных заболеваний, эритемы новорожденных.

С целью лабораторной диагностики применяется ПЦР, иммуноферментный анализ (ИФА).

Лечение симптоматическое.

Профилактика не разработана.

### **3.3.7. Инфекции, вызванные вирусом герпеса VIII типа**

Открытый в 1994 г. герпесвирус человека 8 типа (HHV-8) относится к семейству гамма-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 Эпштейн-Барра и другими вирусами герпеса.

Для инфекции HHV-8 характерной является способность переходить в латентную стадию с последующей возможностью реактивации при состояниях, связанных с иммуносупрессией.

Инфицированность HHV-8 наиболее высока 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.

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 (NHL). Кроме того, HHV-8 ассоциируется с поликлональной многоочаговой болезнью Каastleмана (лимфопролиферативное заболевание) и провоцирует развитие такого злокачественного заболевания, как саркома Капоши.

Этиотропная терапия не разработана.

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, гамма-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 распространены 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 так же 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 среди 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 инфицированного человека 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 недели). При последующем укусе данным членистоногим восприимчивого позвоночного вирус, содержащийся в слюне, при кровососании попадает в рану. Членистоногим арбовирусы, как правило, не приносят никакого вре-

да 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 механизмами передачи: аспирационным (воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями), контактным (при «гемоконтакте», через загрязненные колющие и режущие предметы), фекально-оральным.

### **Клиника**

В клинической картине можно выделить симптомы интоксикации, полиарталгии, 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 повышением температуры до 38-40°C, появления озноба, слабости, интенсивной головной боли, ретроорбитальных болей, фотофобии, болей в мышцах (максимальных в поясничной области), иногда - тошноты, рвоты, потери аппетита, болей в эпигастральной области, нарушений стула. При осмотре лицо и шея больных гиперемированы, сосуды склер инъектированы. Лихорадка чаще всего двухфазная. Первая волна обычно держится в течение 2 суток, 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, макуло-папулезного характера, локализованная преимущественно на туловище. Сыпь, как правило, проходит бесследно.

Поражение суставов характеризуется арталгиями, припухлостью околосуставных тканей, суставным выпотом. Арталгии могут наблюдаться в различных суставах: в мелких (суставах кистей, лучезапястных, голеностопных, коленных, локтевых суставах) и крупных (коленные, тазобедренные, локтевые, лучезапястные – при карельской лихорадке), функция пораженных суставов часто значительно ограничена. Прогноз благоприятный, арталгия 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, реакция нейтрализации, 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 так же ПЦР с обратной транскриптазой.

### 3.4.1. Лихорадка Западного Нила

Синонимы: энцефалит Западного Нила, западнонильский энцефалит.

#### Этиология

Возбудитель относится к семейству Flaviviridae, род Flavivirus, комплекс японского энцефалита.

Вирус инактивируется под действием эфира, дезоксихолата, 0,2% формалина, нагреванием до 56° (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-х дней до 2-3-х недель, чаще 3-6 дней. Характерные симптомы: интоксикация, экзантема.

В большинстве случаев характеризуется наличием лихорадки, часто с суставными, головными, мышечными болями, лимфаденопатией, макулопапулезной сыпью, при этом 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

Синоним: эпидемический полиартрит, лихорадка реки Росс.

#### **Этиология**

Возбудитель относится к семейству *Togaviridae*, род *Alphavirus*, комплекс 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 симптома артралгии (в 95% случаев), боли чаще всего локализуются 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 появления симптома артралгии появляется макуло-папулезная сыпь (в 50%). Возможны головная боль, астения, миалгия, тошнота, рвота, болезненность и опухание лимфоузлов, 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*, род *Alphavirus*, комплекс западного энцефаломиелита лошадей.

#### **Эпидемиология**

Зона распространения: Африка, Северная Европа, Австралия, Юго-Восточная Азия.

Источники инфекции: больной человек, птицы. Специфические переносчики - комары *C.univittatus*, *C.antennatus*, а также другие виды.

#### **Клиника**

Инкубационный период - менее недели. Характерны пятнистая сыпь, которая появляется на туловище и распространяется на конечности, мышечные и суставные боли (по типу мигрирующего полиартрита, чаще по-

ражаются 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*, род *Alphavirus*, комплекс Семлики.

#### **Эпидемиология**

Зона распространения: Бразилия, Колумбия, Панама, о. Тринидад, джунгли.

Источники 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, болей в суставах и экзантемы. Прогноз благоприятный, с полным выздоровлением.

#### **Лечение**

Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

### **3.4.5. Лихорадка О'Ньюг-Ньюнг**

#### **Этиология**

Возбудитель относится к семейству *Togaviridae*, род *Alphavirus*, комплекс 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-х до 7-ми дней. Прогноз, как правило, благоприятный.

### **Лечение**

Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

### **3.4.6. Карельская лихорадка**

Синонимы: болезнь Окельбо.

#### **Этиология**

Возбудитель, вирус Edsbyn 5/82, относится к семейству *Togaviridae*, род *Alphavirus*, комплекс западного энцефалита лошадей.

#### **Эпидемиология**

Зона распространения: Карелия, Смоленская, Волгоградская области России, Финляндия, Швеция, Норвегия.

Источники 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: полиарталгия, экзантема. Появление экзантемы может предшествовать (на 1-2 дня) поражению суставов, может появляться одновременно, может – 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 после сменяются везикулами. Симптомы интоксикации чаще всего не выражены. Арталгия 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, род Phlebovirus.

Вирусы малоустойчивы, при 60° 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 rapatasi*).

Источник инфекции: больной человек, возможно - птицы, собаки, крысы и другие грызуны. Специфические переносчики – москиты *Phlebotomus rapatasi*.

Заболееваемость 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 поперечно-полосатых мышцах, мелких кровеносных сосудах, нервной системе.

### **Клиника**

Инкубационный период составляет от 3-х до 9-ти дней, чаще – 3-5. Характерные симптомы: интоксикация, экзантема. Болезнь начинается остро, с появления озноба, высокой температуры, интенсивной головной боли (чаще в височной и лобной областях), боли в глазных яблоках, глазницах, сильных болей 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 характера, могут быть уртикарные элементы, а также энантема на мягком небе везикулярного характера. При тяжелом течении у некоторых больных может развиваться серозный менингит.

В общем анализе крови наблюдается 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 формализованная вакцина или сухая вакцина из аттенуированных штаммов вируса, адаптированных к куриным вибрионам. Эти вакцины применяются

накожно скарификационно, однократно, за 2 месяца до начала эпидемического сезона.

### 3.4.8. Лихорадка Тягиня

#### **Этиология**

Возбудитель относится к семейству Bunyaviridae, род Bunyavirus, антигенный комплекс калифорнийского энцефалита.

#### **Эпидемиология**

Зона распространения: страны Западной и Восточной Европы, Восточной Африки, северные области Сибири, Дальнего Востока.

Источники 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. Иммунная 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, род Bunyavirus, комплекс Симбу.

#### **Эпидемиология**

Зона распространения: Центральная и Южная Америка.

Источники инфекции: больной человек, ленивец; антитела найдены у обезьян. Специфические переносчики - мокрецы *Culicoides paraensis*, комары *C. quinquefasciatus*.

#### **Клиника**

Характеризуется наличием лихорадки, иногда с сыпью, болями 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 недели.

#### **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.pirpiens*, *An.hyrceanus*, 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 повышается до 38-40°, появляются головная боль (в 94% случаев), озноб (в 65%), головокружение (в 51%), гиперемия зева (в 48%), мышечные боли, тошнота, рвота (в 31%), кашель (в 25%), насморк, боли в животе, сыпь (в 14%), фотофобия, слезотечение, боль в глазах (в 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.

Источники 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, негруппированный комплекс, вирус Тамды.

#### Эпидемиология

Зона распространения: Средняя Азия, Кавказ.

Источники инфекции: больной человек, грызуны, насекомоядные, мелкие хищники, домашние и дикие копытные, птицы, рептилии. Специфические переносчики: клещи *H.a. asiaticum*, *H.a. caucasicum*, *H.m. 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, род 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-х до 4-х недель.

#### Клиника

Инкубационный период составляет от 1 до 14 дней, чаще 3-6. Характерные симптомы: интоксикация, экзантема. Начало заболевания острое, с появления лихорадки, озноба, головной, ретроорбитальных и мышечных

болей, гиперестезии кожи, тошноты, рвоты, фотофобии. Лихорадка, как правило, двухфазная, первая волна длится около 2-х суток, затем наступает нормализация температуры, а затем через 2 дня она вновь повышается и держится 3 дня. Могут быть также менингоэнцефалит, перикардит, миокардит, поражение легких, кровоточивость, орхит, сыпь. Сыпь макулезного или макулопапулезного характера, локализуется преимущественно на туловище. В ОАК 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 мышечных-сосунков.

### **3.4.14. Лихорадка долины Сырдарьи**

#### **Этиология**

Возбудитель относится к семейству Picornaviridae, род Cardiovirus, комплекс 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 повышается до 39-40°, появляются озноб, слабость, головная боль, на коже конечностей, груди, живота появляется 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, род Alphavirus.

#### **Эпидемиология**

Зона распространения: Африка (Танзания, Зимбабве, ЮАР, Мозамбик, Уганда), Юго-Восточная Азия (Индия, Таиланд, Мьянма), Индонезия, Малайзия, Филиппины.

Источники 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 сильных болей в суставах, миалгии, ретроорбитальных болей, светобоязни, гиперемии конъюнктив, возможны тошнота, боль в животе, потеря аппетита. На 2-3 день болезни либо с самого начала заболевания появляются макуло-папулезная сыпь, лимфоаденопатия. Иногда возникают петехии и носовые кровотечения. Лихорадочный период длится от 2-х до 7-ми дней. В ОАК может быть лейкопения, тромбоцитопения, в БхАК – повышение активности АсАТ, С-реактивного протеина. Исход, как правило, благоприятный. Период реконвалесценции может быть продолжительным, так, суставные боли могут 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 появляются сонливость, спутанность сознания, в тяжелых случаях возможно развитие комы. Характерны тремор, симптомы поражения черепно-мозговых нервов, моно- и гемипарезы, утрата брюшных рефлексов, дисфагия, симптомы поражения лобных долей. Могут появляться эпилептические припадки, очаговая неврологическая симптоматика. В анализе 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

Синонимы: «вертячка» овец.

#### Этиология

Возбудитель относится к семейству Flaviviridae, род 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 формолвакцина.

### 3.5.2. Японский энцефалит

Синонимы: Иошиварская простуда, летний энцефалит, энцефалит Б, летне-осенний комариный энцефалит.

#### Этиология

Возбудитель относится к семейству Flaviviridae, род Flavivirus, комплекс 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 заболеваемость 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*, род *Alphavirus*, комплекс 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 частности, 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 младше 2-х 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. 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, болей 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 наблюдаются не часто. У грудных детей высок риск двигательных нарушений и умственной отсталости. В ОАК 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 вышломом 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**

Синонимы: Восточно-американский энцефаломиелит.

### **Этиология**

Возбудитель относится к семейству *Togaviridae*, род *Alphavirus*, комплекс энцефаломиелита лошадей.

Вирус инактивируется УФО, высокими температурами (выше 56°C). 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 чаще регистрируется 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 на-

блюдаются 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*, род *Alphavirus*, комплекс 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 чаще всего протекает как острая респираторная инфекция, с высокой температурой, катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, сильной головной болью и мышечными болями. Энцефалическая форма развивается редко и преимущественно у детей (в 4% случаев, в то время как у взрослых – в 1%). При развитии данной формы болезнь так же начинается с появления лихорадки и головной боли, в даль-

нейшем присоединяются мышечные боли (максимальные 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 заболевание протекает 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, род Flavivirus, комплекс японского энцефалита.

#### **Эпидемиология**

Зона распространения: Бразилия.

Источник инфекции: природный резервуар среди позвоночных не выявлен, антитела найдены у птиц. Специфические переносчики – не известны, возможно комары *A.serratus*, *A.scapularis*.

Механизм передачи возбудителя - возможно, трансмиссивный.

#### **Клиника**

Заболевание длится до 30 дней. Клиника характеризуется симптомами тяжелого энцефалита. Летальность 12%.

#### **Лечение**

Этиотропной терапии не разработано, применяется симптоматическая и патогенетическая терапия.

### **3.5.7. Энцефалит Ильеус**

#### **Этиология**

Возбудитель относится к семейству Flaviviridae, род Flavivirus, комплекс 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**

Синонимы: американский энцефалит.

#### **Этиология**

Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, род *Flavivirus*, комплекс японского энцефалита.

Вирус инактивируется высокими температурами (выше 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 – август-сентябрь.

Механизм передачи возбудителя - трансмиссивный. Возможно контактное заражение здоровых людей от больных. Возможно лабораторное заражение.

#### **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. Заболевание начинается остро, с появления лихорадки, головной боли, тошно-

ты, рвоты, менингеального синдрома. В дальнейшем появляются спутанность сознания, головокружение, атаксия, нарушения речи, мочеиспускания, тремор. Менингеальные и очаговые симптомы появляются на 2-3 день заболевания. Кома, параличи развиваются редко. 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 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, род Flavivirus, комплекс 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.margi*, *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. Возможно лабораторное заражение.

#### **Клиника**

Инкубационный период до 10 дней, чаще - около недели. Заболевание протекает тяжело, часто остаются неврологические дефекты (в 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, род Flavivirus, комплекс летучих мышей Дакара.

#### Эпидемиология

Зона распространения: США (Калифорния, Техас), Мексика.

Источник инфекции - летучие мыши. Специфические переносчики – не известны.

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 Тривиттатус, 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 младше 15 лет.

Механизм передачи возбудителя - трансмиссивный.

#### Клиника

Инкубационный период составляет от 3 до 7 дней. Клиническая картина заболевания варьирует от респираторно-подобного заболевания с лихорадкой, фарингитом и др. 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 выплодом 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, род Flavivirus, комплекс 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 (чаще всего) форм 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 под названиями «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 сопровождающееся 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 арбовиру-

сов. 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 (спирта, эфира, формалина и т.п.).

Различают три биологических варианта вируса: *дальневосточный*, *центральноевропейский* 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 клещевого энцефалита 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 клещевому энцефалиту зоной, заболеваемость в настоящее время относительно невысока – 6,1-7,3 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 такни слюнных желез, кишечника, половых желез. Инфицированный клещ может при кровососании заражать здоровых животных и/или людей. Зараженный клещ способен передавать возбудителя клещевого энцефалита 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 клещевого энцефалита сохраняется значительно более короткий срок – значимая вирусемия сохраняется 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 клещевым энцефалитом 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-летний энцефалит». 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.

Большая часть 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 двух-волнового менингоэнцефалита вызывают более легкий *западный* вариант КЭ.

### **Клиника**

Инкубационный период заболевания – от 1 до 30 дней, в среднем 7-14 суток.

Выделяют 5 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 общеинтоксикационного 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, и заболевание начинается непосредственно с развития параличей, парезов и судорожного синдрома на фоне высокой лихорадки и значительной выраженности общеинтоксикационного синдрома.

Для всех форм КЭ характерен своеобразный, нетипичный для вирусных инфекций вид общего анализа крови: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз (до 12-20.000 в 1 мкл), ускорение СОЭ.

**Лихорадочная форма.** Встречается примерно у 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. Возможны мышечные боли. 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 (н-р, 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 микролитре) лимфоцитарный плеоцитоз. В первые сутки заболевания цитоз может быть смешанного характера или даже нейтрофильным, однако к концу первой недели заболевания всегда становится типично лимфоцитарным. Уровень белка в ликворе нормальный либо незначительно повышен, уровень глюкозы остается нормальным. Характерна длительная персистенция ликворологических изменений: не менее 2-3 недель, до нескольких месяцев, в том числе - 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, частота ее 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 Чейн-Стокса, Куссмауля и т.д.), сердечной деятельности, неравномерное снижение глубоких рефлексов, появление ассиметричных 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 (капсу-

лярные гемипарезы). Реже наблюдаются 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 неба, 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 месяцев.

**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 трети 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 – фибриллярные 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 грудь голова» (пациент не может удержать голову из-за слабости шейной мускулатуры, она бесильно 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 день первой или второй лихорадочной волны (если их две). Формирование параличей и парезов продолжается вплоть до 7-12 дня заболевания. При этом в первые дни заболевания больных нередко беспокоит выраженный болевой синдром. Преимущественная локализация болей – мышцы шеи, особенно по задней поверхности, а также надплечий и рук. Со 2-3 недели заболевания развивается атрофия пораженных мышц.

В редких случаях развиваются чисто полиомиелитические варианты КЭ, при которых развиваются только вялые парезы мышц шейно-грудной или шейно-плечевой локализации.

Возможно развитие параличей и/или парезов дыхательных мышц (в том числе 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 боли 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 (Лассега, Вассермана).

В дальнейшем развиваются вялые параличи мышц туловища и конечностей, иннервируемых пораженными нервными стволами. При этом развитие параличей/ парезов нередко имеет «восходящий» характер (т.н. «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 клещевой энцефалит** (двухволновую молочную лихорадку) 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 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 формами. Лихорадочный период при западном варианте продолжается дольше, чем при восточном (11 дней 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, 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 производят забор крови непосредственно после поступления больного, на 3-4 неделе заболевания и на 2-3 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 и более раза.

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 инток-

сикации. Показано, что такое ограничение режима положительно сказывается на течении заболевания и его исходах. 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 антитоксических и антиоксидантных свойств витамина С его суточная доза может достигать 600-1000 мг.

Для этиотропной терапии КЭ используют:

1. Противозенцефалитный гомологичный донорский иммуноглобулин титрованный (титр специфических антител не ниже 1 : 80) ежедневно по 3-12 мл в течение 3-х дней, при тяжелой форме его вводят 2 раза в сутки в дозе 6-12 мл, в последующие дни – 1 раз в день. 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 по 3 мл.

3. Гомологичный полиглобулин вводят внутривенно однократно в дозе 60-100 мл.

Чем раньше начата терапия вышеупомянутыми иммунопрепаратами, тем лучше. Рекомендуются введение препаратов в первые 3 суток заболевания. Эффект от введения проявляется через 12-24 часа: самочувствие больных улучшается, температура тела снижается, явления менингоэнцефалита уменьшаются либо исчезают.

4. Рибонуклеаза (РНК-аза) – ферментный препарат, приготовляемый из ткани поджелудочной железы крупного рогатого скота. Проникает через гематоэнцефалический барьер 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.

5. Препараты рекомбинантного альфа-интерферона в невысоких (менее 100.000 МЕ на введение) дозах, обычно 50-100 тыс ЕД/кг в сутки, однократно внутримышечно или подкожно.

6. Также используют индукторы эндогенного интерферона – 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 суток).

Патогенетическая терапия КЭ:

1. Дезинтоксикационная терапия – используют внутривенные введения 5-10% растворов глюкозы, 5-10% растворов альбумина, солевых кристаллоидов - исходя из потребности больного в электролитах. В случае сохранения сознания показана дополнительная дача жидкости per os. 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 мг/кг в сутки 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 преднизолона). Введение парентеральное, суточную дозу делят на 4-6 равных введений, за исключением случаев возникновения экстренных ситуаций - например, транслокации мозга.

3. Противосудорожная терапия включает антиконвульсанты: 0,5% раствор седуксена 0,3-0,5 мг/кг (до 1,0 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; фенобарбитал детям до 1 года жизни - 5 мг/кг, после 1 года - 3 мг/кг; гексамидин, бензонал, 25% MgSO<sub>4</sub> и др. Для лечения миоклонических приступов используют бензодиазепин, антилепсин, нитразепам, седуксен. При фокальных височных припадках применяют финлепсин (карбамазепин) В случае развития 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 месяцев с учетом характера судорог (при джексоновской эпилепсии – фенобарбитал, гексамидин, бензонал; при генерализованных судорожных припадках - фенобарбитал, дифенин; при кожевниковской эпилепсии – седуксен, фенобарбитал; 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 минут каждый час, а также, при возможности, посредством гипербарической оксигенации (10 сеансов при давлении O<sub>2</sub> 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 т.п. 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 недель после нормализации температуры тела, при отсутствии или стабилизации неврологических расстройств. Реконвалесценты подлежат длительному диспансерному наблюдению.

Плановая профилактика по эпидемическим показаниям проводится лицам, проживающим в природных очагах с высокой заболеваемостью КЭ, а также при необходимости кратковременного выхода в такие очаги. При этом производится вакцинация тканевой инактивированной либо живой аттенуированной вакцинами. Полный курс вакцинации состоит из 3 инъекций препарата: первые две прививки проводятся с интервалом 14-30 дней, третья - через 3 месяца после второй, но не позднее, чем за две недели до выезда (выхода) в очаг клещевого энцефалита. Проведение плановой вакцинации 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, позволяет осуществить действенную защиту в течение всего сезона активности клещей. В тех случаях, когда имеется необходимость посещать очаги клещевого энцефалита ежегодно, перед эпидемическим сезоном каждый год на протяжении 3 лет делается однократная ревакцинация (при условии, если годом раньше была осуществлена трехкратная прививка). В последующем ревакцинация делается однократно через каждые четыре года. В случаях возникновения внезапной необходимости выехать в очаг КЭ допускается проведение 2-х 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). Не привитые против клещевого энцефалита 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 клещевого энцефалита осуществляется в прививочных кабинетах или центрах.

### **Профилактика**

*Плановая иммунопрофилактика по эпидемическим показаниям* проводится лицам, проживающим в природных очагах с высокой заболеваемостью КЭ, а также при необходимости кратковременного выхода в такие очаги. При этом производится вакцинация тканевой инактивированной (штаммы вируса 205 или Софьин) либо живой аттенуированной вакцинами. Полный курс вакцинации состоит из 3 инъекций препарата: первые две прививки проводятся с интервалом 14-30 дней, третья - через 3 месяца после второй, но не позднее, чем за две недели до выезда (выхода) в очаг клещевого энцефалита. Проведение плановой вакцинации следует начинать в ноябре-декабре, с таким расчётом, что третья прививка будет сделана до начала эпидемического сезона (в марте - начале апреля). Вакцинация,

проведенная согласно описанной схеме, позволяет осуществить действенную защиту в течение всего сезона активности клещей. В тех случаях, когда имеется необходимость посещать очаги клещевого энцефалита 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 делаются однократно через каждые четыре года. В случаях возникновения внезапной необходимости выехать в очаг КЭ допускается проведение 2-х 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). Не привитые против клещевого энцефалита 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 клещевого энцефалита 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, так как 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 названием «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, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, 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. Среди 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

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (nephrosonephritis haemorrhagica, болезнь Чурилова и др.)- острое инфекционное заболевание из группы зоонозных природно-очаговых арбовирусных инфекций, характеризующееся 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 *Bungaviridae*.

#### Эпидемиология

Заболевание встречается в Азии по меньшей мере в течение последних 1000 лет, о чем свидетельствует предположительное описание геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в китайской медицинской книге, отнесенной приблизительно к 960 г. нашей эры.

Эпидемиологически ГЛПС можно рассматривать как природноочаговый 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 весен-

не-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%). Иммунитет после перенесенного заболевания стойкий. Повторные заболевания не опасны. Данных о прямой передаче вируса от человека человеку в условиях больницы не имеется.

### **Патогенез**

О патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом у человека известно еще немного.

1. В фазе инкубации происходит внутриклеточное размножение и накопление возбудителя в клетках сосудистого эпителия.

2. Начало болезни и первая половина лихорадочного периода совпадает с фазой гематогенной диссеминации и вирусами. В результате повреждающего действия вируса на стенку мелких сосудов наступает повышение проницаемости и снижение резистентности сосудистой стенки. Это приводит к выходу плазмы в ткани плазморея, плазматическому пропитыванию и полнокровию тканей, 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 апирексии. она продолжается примерно с 4 по 12 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, наступает 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 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.

### **Клиника**

Инкубационный период обычно длится 2-3 недели, но может варьировать от 4 до 42 дней. Клинически больных ГЛПС можно разделить на следующие группы:

I. Очень тяжелые, тяжелые, среднетяжелые, легкие.

II. А) с преобладанием геморрагического синдрома; б) с преобладанием почечного синдрома; в) с преобладанием нейро-психического синдрома; г) с преобладанием желудочно-кишечных расстройств; д) комбинированные

III. А) типичные; б) атипичные; в) стертые; IV а) осложненные, неосложненные и микст-формы ГЛПС.

В типичных случаях заболевание обычно имеет 5-фазное течение: а) фебрильная фаза; б) гипотензивная фаза; в) фаза олигурии; г) диуретическая фаза; г) фаза реконвалесценции.

У большинства больных (около 80%) болезнь начинается остро. Примерно у 20% больных развитию главных симптомов болезни предшествуют своеобразный начальный период (продром) продолжительностью от одного до семи дней, в течение которого у больных отмечается слабость, недомогание, иногда легкие головные боли, явления катара дыхательных путей, ангины, снижение аппетита, субфебрильная либо нормальная температура, в редких случаях - понос.

Вслед за продромом либо среди полного здоровья у больного возникает озноб или познобливание, чередующиеся с чувством жара, головная боль, слабость, ломота в мышцах и суставах, повышение температуры до 37,5 -38,5 градусов, реже - до более высоких цифр. В последующие два дня температура тела достигает своего максимума - 39-40 градусов и выше, и держится несколько дней на высоких цифрах, а затем снижается до нормы коротким лизисом либо замедленным кризисом. Основная масса больных (80%) лихорадит 4-9 дней, а в среднем продолжительность лихорадочного периода составляет 5-6 дней. Спустя несколько дней после падения температуры до нормы, иногда возникает короткая волна субфебрилитета, и тогда температурная кривая может иметь "двугорбый" характер.

Уже с первых дней болезни больные теряют аппетит, у них имеется жажда, бессонница, а также вялость и заторможенность. Могут появляться боли в животе и пояснице, тошнота, рвота, но чаще эти симптомы присоединяются с 3-4 дня болезни.

Головная боль преимущественно сосредоточена в передней части головы: лба, висков, надбровных дуг, орбит. Головная боль может сочетаться с болями при повороте глазных яблок и светобоязнью. Иногда (15%) 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 отмечаются одутловатость лица, отек век. Лицо гиперемировано, краснота спускается на область шеи, иногда на верхнюю часть груди. Наблюдается инъекция сосудов склер и конъюнктив (рис. 33). По внешнему виду больной напоминает человека, только что вышедшего из бани.

Со второго дня болезни на слизистой неба проявляется сосудистая или геморрагическая энантема в виде точечных кровоизлияний. Определяется положительный симптом щипка. С 3-4 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 склереу глаз, точечные кровоизлияния в конъюнктиву, обширные кровоизлияния в местах инъекций и механического давления. У части 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 отстаёт от температуры либо соответствует ей, артериальное давление обычно имеет тенденцию к снижению. Отмечается 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 возможны поносы, причем в испражнениях могут 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 до нормы обычно не сопровождается улучшением состояния больных. Их 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 также грозные осложнения, как азотемическая уремия, эклампсия, отек легких, пневмония, разрыв почки или надрыв ее коркового вещества. У других больных в периоде 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 больных: прекращается икота, тошнота, рвота, появляется аппетит и увеличивается диурез. Вслед за нарастанием диуреза развивается полиурия - больные выделяют большое количество мочи (иногда до 10 литров в сутки) низкого удельного веса. Они много и охотно пьют. В этом периоде нередко отмечается абсолютная брадикардия, а у части больных - умеренная гипертензия.

*Период поздней реконвалесценции.* Примерно с 20-го дня болезни полиурия начинает уменьшаться, а состояние больных еще больше улучшается. Больные тяготеют постельным режимом, хотят ходить. Однако у них длительное время может сохраняться лабильность пульса и неустойчивость артериального давления, 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.

Среди неспецифических осложнений следует отметить психозы и паротиты, абсцессы, флегмоны, пневмонии, перитониты.

### **Диагностика**

Специфическая серологическая диагностика ГЛПС проводится с помощью метода флуоресцирующих антител (МФА) и реакции нейтрализации (РН), определяющими нарастание титров специфических антител к вирусу в сыворотках крови больных, которые собираются дважды в течение болезни с интервалами в одну неделю. 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 составляют 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 веса). При развитии тромбгеморрагического синдрома применяют гепарин в дозе 20-60 тыс. ЕД/сутки 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 больным 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 сильных болей в конечностях и спине, за которыми следует тошнота, рвота и абдоминальные боли. 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 неба. Отмечается сухость во рту, резкий запах изо рта. Больные подавлены, наблюдается сонливость. В большинстве случаев появляется тонкая петехиальная сыпь, появляющаяся чаще на спине и покрывающая затем все тело. У половины больных увеличена печень, дыхательная система не затронута. На мягком небе и языке появляется геморрагическая экзантема (ранние стадии заболевания); на 4-5-й день у более чем 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 подимстых сосудов. Наблюдаются (в нисходящем порезе) носовое кровотечение и кровоточивость десен, слизистой оболочки щек, желудка, матки, кишечника и легких. Желудочные и носовые кровотечения часто ведут к гибели. Поражение ЦНС наблюдается 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 метод флюоресцирующих антител, 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 суток по 1 г каждые 6 часов, в последующие 6 суток по 0,5 г каждые 8 часов. Такая терапия снижает лихорадку и улучшает самочувствие больных. В ряде случаев возможно развитие побочных эффектов в виде появления 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. клещевой энцефалит). 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, характеризующееся природноочаговостью, геморрагической симптоматикой и относительно доброкачественным течением.

#### **Этиология**

Вирус Омской геморрагической лихорадки в антигенном отношении близок к вирусу клещевого энцефалита, 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, как не отмечены и вспышки внутрибольничной или внутрисемейной инфекции.

Резервуаром вируса и его переносчиком в природе является клещ *Dermacentor pictus*, *D. marginatus*.

Детали биологического цикла вируса остаются до конца не 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 кровеносные 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 градусов), 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 наблюдаются головная боль, менингизм, тошнота и экзантема не слизистой неба; могут быть носовые кровотечения, кровавая рвота и понос, но преобладают носовые, кишечные, легочные и маточные геморрагии. Гиперемия кожи (лица, верхней части тела) и слизистых (особенно конъюнктивы) характерна для этого заболевания. В крови лейкопения, тромбоцитопения, плазмоцитоз. Во время второго фебрильного периода могут развиваться менингеальные симптомы, пневмония (в 1/3 случаев) и нефроз.

Обычно больной полностью выздоравливает спустя несколько дней (или несколько недель - в тяжелых случаях), но выздоровление может быть и медленным с частыми периодами слабости; часто наблюдается переходящая 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. клещевой энцефалит).

*Специфическая профилактика:* разработана специфическая инактивированная формалином вакцина из мозговой ткани белых мышей, заражен-

ных вирусом омской геморрагической лихорадки. Несмотря на высокий защитный эффект, эта вакцина уже много лет не используется из-за побочных реакций. Можно использовать для иммунизации вакцину против клещевого энцефалита, так как возбудители обоих заболеваний антигенно близки.

### 3.6.4. Лихорадка желтая

#### Определение

Лихорадка желтая - зоонозная природно-антропургическая 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 60<sup>0</sup>С инактивируется в течение 10 минут, неустойчив при рН 3-5, быстро инактивируется ультрафиолетовыми 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 дождевых 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 повышается до 39-40<sup>0</sup>С, сохраняясь 3-4 дня, и повторяется вновь спустя сутки-двое. 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 эпиданамнеза, анализе клинической картины заболевания, данных гистологического исследования биоптатов печени и лабораторных методов исследования.

В анализе крови находят лейкопению, нейтропению, повышение содержания билирубина, остаточного азота, активности печеночных аминотрансфераз, в ОАМ – белок, цилиндры.

Серологические методы диагностики: РСК, реакция агглютинации, 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 до конца не изученным.

#### **Этиология, эпидемиология**

Марбургская вирусная болезнь была обнаружена впервые во время вспышки в Европе в 1967 году, 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 года 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 тоже 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. Передача инфекции от человека к человеку происходит в результате тесного контакта с инфицированным больным через инфицированные жидкости и секреты или при половом контакте. Вирус Марбурга выделяется из спермы в течении двух месяцев 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 происходит его размножение. На месте ворот инфекции видимых изменений не отмечается. Из организма вирус выделяется с кровью, спермой (в крови и сперме вирус обнаруживают 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. Инфекция начинается остро, с озноба и быстрого подъема температуры, сопровождающегося сильной головной болью, болями в спине, генерализованными болями в мышцах и суставах и общим недомоганием. В ряде случаев могут отмечаться абдоминальные боли и тошнота, которые обычно начинаются на третий 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 день болезни на коже туловища появляется эритематозная макуло-папулезная 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 небе появляется энантема. У половины 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. На 4-5 день от начала заболевания состояние больного обычно становится критическим, с крайней сонливостью и изменениями со стороны психики. Для многих характерны угрюмость, негативные или агрессивные бихевиоральные проявления. У некоторых больных появляются судорги, другие жалуются на парестезии.

Примерно у половины лиц, страдающих Марбургской вирусной болезнью, отмечаются спонтанные кровотечения, особенно частые в местах инъекций.

У большинства больных можно выявить гепатоцеллюлярные поражения, но явная желтуха встречается нечасто. У некоторых больных Марбургской вирусной болезнью повышается уровень сывороточной амилазы, что свидетельствует о вовлечении в процесс поджелудочной железы. Практически у всех больных развивается миокардит. У многих больных

наблюдается протеинурия и олигоурия, при большинстве летальных случаев развивается почечная недостаточность.

Смерть, если она наступает, приходится обычно на 8-17 день, чаще на 8-9 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 проблемы психологического порядка. 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 служит кровь, сыворотка, ткани (биопсийные и секционные) и материалы из выпотов, секретов и экскретов.

С целью серологической диагностики проводится непрямая иммунофлуоресценция. Быстрым методом лабораторной диагностики является обнаружение IgM-антител.

### **Лечение**

Для лечения больных применяется интерферон, однако данный метод не оказывает существенного влияния на исход заболевания.

Главным образом терапевтические мероприятия направлены на облегчение симптоматики и поддержание водно-электролитного баланса. Проводятся мероприятия, направленные на компенсирование кровопотери путем введения кровяных пластинок, свежзамороженной плазмы и концентратов факторов свертывания. При развитии почечной недостаточности проводится перитонеальный диализ.

При подозрении на Марбургскую вирусную болезнь больной госпитализируется в инфекционную больницу (отделение) в бокс с обеспечением герметических условий и отключением вытяжной вентиляции. 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 I типа с соблюдением правил противоэпидемического режима. Транспортное средство, доставившее больного, подлежит дератизации, дезинфекции и дезинсекции.

Лица, находившиеся в контакте с больным (подозрительным), изолируются в герметизированном помещении с отключением вытяжной вентиляции на 21 день.

### **Профилактика**

*Неспецифическая профилактика:* проводится с учетом того, что данное заболевание является особо опасным, причем передается воздушно-капельным и контактным 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 легкой форме чумы). Медицинскую помощь оказывает специально обученный персонал в защитной одежде I 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 году 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 однополовую РНК-геном.

#### **Эпидемиология**

Вирусная болезнь Эбола распространена на Африканском континенте и зарегистрирована в Габоне, Кении, Судане, Заире, Центральноафриканской Республике, Эфиопии, Гвинее, Нигерии.

Так же, как и при лихорадки Марбурга, при вирусной болезни Эбола резервуар инфекции до конца не 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, сопровождающегося ознобом, головной болью, генерализованными болями в мышцах и суставах и общим недомоганием. Так же, как и при лихорадке Марбурга, у ряда больных могут отмечаться абдоминальные боли и тошнота, возникающие чаще всего на 3-4-ый 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 день болезни на коже туловища появляется эритематозная макуло-папулезная 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 небе можно обнаружить энантему. У ряда больных развивается конъюнктивит, появляется светобоязнь.

Максимум лихорадка достигает на 3-4 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. На 4-5 день от начала заболевания состояние больного обычно становится критическим, с крайней сонливостью и изменениями со стороны психики. Для многих характерны угрюмость, негативные или агрессивные бихевиоральные проявления. У некоторых больных появляются судорги, другие жалуются на парестезии.

Нередко у больных, страдающих 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 удлиняется. 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. У многих больных наблюдается протеинурия и олигоурия, при большинстве летальных случаев развивается почечная недостаточность.

Смерть, если она наступает, приходится обычно на 8-17 день, чаще на 8-9 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 проблемы психологического порядка. У некоторых наблюдаются атрофия яичек, увеиты.

Уровень смертности при вирусной болезни Эбола составляет 90%. Тяжелые кровотечения, почечная и сосудистая недостаточность и выраженные мозговые расстройства являются характерными признаками, предшествующими гибели. Исключительно тяжелый характер носит заболевание 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. Главным образом терапевтические мероприятия направлены 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 контактным 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 I 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.), Dengue (итал.), лихорадка жирафов, костоломная лихорадка, суставная лихорадка, финиковая болезнь, пятидневная, семидневная лихорадка.

### **Этиология**

Заболевание вызывают 4 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, бетапропиолактоном, 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-ти 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 механизмом 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 иммунологической реактивности организма хозяина, заболевание развивается при повторном заражении лиц, ранее уже встречавшихся с вирусом Денге гетерологичного типа, причем интервал между первичной (сенсibiliзирующей) и вторичной (разрешающей) инфекцией составляет от 3-х мес. до 5-ти лет. У детей до 1 года возможно развитие геморрагической формы лихорадки Денге лишь на фоне присутствия антител к гетерологичному вирусу, приобретенных с молоком матери.

### **Клиника**

Инкубационный период длится от 2-х до 15-ти суток, 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 от 6 до 12 ч. Заболевание обычно начинается остро, с повышения температуры тела до 39-40°C, появления головной боли (чаще фронтальной), ретроорбитальных болей. Вскоре появляются суставные и мышечные боли, транзиторная макулопапулезная сыпь, кожная гиперестезия, лимфоаденопатия, изменение вкуса, потеря аппетита. Вместе с этими симптомами или спустя 1-2 дня на фоне нормальной температуры 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 характерна высокая летальность. Геморрагическая форма чаще развивается у лиц женского пола младше 12 лет. Для типичного течения геморрагической формы лихорадки денге характерно наличие следующих симптомов: высокая температура, гепатомегалия, геморрагические явления и циркулярные нарушения (наблюдаются тромбоцитопения и сгущение крови), цианоз, плевральный выпот, асцит. Кроме того, геморрагическая форма лихорадки денге может привести к развитию шока: обычно на фоне нормальной температуры появляются циркуляторные расстройства, кожа становится холодной, липкой, цианотичной, появляется тахикардия, сонливость. Шоковый синдром чаще развивается на 3-7 день болезни.

Общий анализ крови характеризуется лейкопенией, относительным лимфоцитозом, тромбоцитопенией.

### **Диагностика**

Диагноз основывается на данных эпиданамнеза, анализе клинической картины заболевания, серологических (РСК, РТГА, реакция нейтрализации) 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 выплодом 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 Кьяссанур**

Синонимы: Кьясанурская лесная болезнь, болезнь Кьясанурского леса.

#### **Этиология**

Возбудитель относится к семейству Flaviviridae, род 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, Dermacentor, Rhipicephalus.

Заболееваемость 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°, появления головной и мышечной боли. С 3-4 дня состояние больного ухудшается, появляются тошнота, рвота, жидкий стул, геморрагический синдром, фотофобия, генерализованная лимфоаденопатия. Выздоровление обычно наступает через 7-14 дней, при этом все вышеназванные симптомы обычно исчезают. Иногда имеется гепатоспленомегалия. Может быть вторая волна, характеризующаяся тяжелыми головными болями, расстройством сознания, патологическими рефлексам, тремором. Период реконвалесценции - 3-5 недель. Летальный исход регистрируется в 10% случаев и наблюдается обычно на

7-9-й день болезни. В ОАК лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Во время второй волны в анализе СМЖ - признаки асептического серозного менингита.

**Диагностика:** см. диагностику 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 облегчающей 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, род Phlebovirus.

Вирус инактивируется под действием кислой среды (рН ниже 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 fatigans*, *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 больными 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.

Возможны симптомы: острой лихорадки с головными и мышечными болями, явлениями гепатита; геморрагическим (на 2-4-й день развиваются желтуха и геморрагии, исход, как правило, летальный); энцефалитическим (встречается редко, на 5-15-й день развиваются менингеальные явления (галлюцинации, спутанное сознание, иногда кома); окулярным (на 7-20-й день развиваются отек, кровоизлияния и инфаркты на сетчатке, эти изменения могут привести к постоянной потере зрения).

**Диагностика** см. диагностику арбовирусных лихорадок.

#### **Лечение**

Рекомендуется использовать рибавирин и пассивную иммунизацию.

#### **Профилактика**

*Неспецифическая профилактика:* борьба с комарами в местах их вылета, использование репеллентов, противомоскитных пологов и сеток.

*Специфическая профилактика:* существует инактивированная культуральная вакцина. Рекомендуется также использовать рибавирин в сочетании с пассивной иммунизацией специфическим иммуноглобулином.

### **3.6.10. Геморрагическая лихорадка Ласса**

#### **Этиология**

Возбудитель относится к семейству Arenaviridae, род Arenavirus, комплекс ЛХМ-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, ЦАР, Гамбия, Мали, Сенегал, Сьерра-Леоне, Заир, Берег Слоновой Кости, Гвинея.

Источник инфекции: больной человек, в носоглоточном отделяемом которого вирус обнаруживается до 19-го, а в моче – до 30 дней болезни; 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. Характерные симптомы: интоксикация, геморрагический синдром.

Заболевание обычно развивается постепенно. Характерно сочетание лихорадки, слабости, язвенного фарингита (на 3-й день болезни на дужках и мягком небе появляются язвенно-некротические очаги желтовато-серого цвета, окруженные зоной гиперемии, в дальнейшем они могут сливаться). В дальнейшем появляются симптомы миокардита, пневмонии, геморрагический синдром, возможны плевральный и перикардиальный выпоты, 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 ОАК количество лейкоцитов нормальное или слегка повышено, отмечается небольшая тромбоцитопения. Летальный исход в 17% случаев.

### **Диагностика**

Диагноз основывается на данных эпиданамнеза, анализе клинической картины заболевания, серологических (РСК, РТГА, реакция нейтрализации, метод непрямой иммунофлюоресценции) и вирусологических (выполняют только в специальных лабораториях) методах исследования.

### **Лечение**

Имеются данные по раннему использованию рибавирина, который назначают при повышении активности АсАТ выше 150 МЕ/л, вводят в/в, в дозе 32 мг/кг, затем по 16 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 сут, затем - по 8 мг/кг каждые 8 ч – 6 сут.

### **Профилактика**

Проводится как при лихорадках Марбурга и Эбола (см. выше)

## **3.6.11. Аргентинская геморрагическая лихорадка**

### **Этиология**

Возбудитель, вирус Хунин, относится к семейству Arenaviridae, род Arenavirus, комплекс вирусов Такарибе.

Вирус легко инактивируется детергентами и жирорастворителями (этиловый эфир, хлороформ, дезоксихолат натрия), УФО, гамма-облучением, изменением рН (ниже 5,5 и выше 8,5), высокими температурами. Хорошо сохраняется в замороженном (температура  $-70^{\circ}\text{C}$ ) и в лиофилизированном состоянии.

### **Эпидемиология**

Зона распространения: провинции Буэнос-Айрес, Санта-Фе, Кордоба и Ла-Пампа.

Источник инфекции: хомякообразные грызуны, в основном 2 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 – не известны.

Заболееваемость 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. Возможно 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 гиповолемического 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  $39-40^{\circ}\text{C}$ ), появляются недомогание, головная боль, боли в суставах и пояснице, тошнота, рвота, энантема на конъюнктиве, полости рта. В разгаре болезни появляются носовые кровотечения, кровоточивость десен, может появиться кровохарканье, лихорадка принимает ремитирующий характер. Относительно часто наблюдаются симптомы поражения ЦНС. В ОАК выраженная тромбоцитопения, лейкопения; в ОАМ - протеинурия. Летальный исход наблюдается в 9-31% случаев и чаще на-

ступают на 5-11-й день. При благоприятном исходе реконвалесценция составляет около 2 недель.

**Диагностика** см. диагностику арбовирусных лихорадок.

#### **Лечение**

В первые 8 сут. переливают плазму выздоравливающих больных, при ее отсутствии применяют рибавирин по схеме, применяемой для лечения 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, род Arenavirus, комплекс вирусов Такарибе.

Вирус легко инактивируется детергентами и жирорастворителями (этиловый эфир, хлороформ, дезоксихолат натрия), УФО, гамма-облучением, изменением рН, 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 – не известны.

Заболееваемость регистрируется в течение всего года, увеличивается в период с февраля по сентябрь. Заболевание несколько чаще регистрируется у взрослых мужчин.

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. диагностику арбовирусных лихорадок.

#### **Лечение**

Применяют рибавирин, схема такая же, как и 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, характеризующаяся симптомами интоксикации, экзантемой, конъюнктивитом и катаром дыхательных путей.

#### **Этиология**

Возбудитель кори - РНК содержащий вирус Polinosa, относящийся к семейству парамиксовирусов (Paramyxoviridae), роду Morbillivirus. По морфологии сходен с другими представителями парамиксовирусов, и является достаточно крупным вирусом неправильной сферической формы с диаметром вириона 120-250 нм. Его оболочка содержит три слоя – белковую мембрану, двойной липидный слой и наружные гликопротеидные выступы. 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 синтиция, 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 стек-

ла), при нагревании до 56<sup>0</sup>С погибает в течении 30 минут, 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 около 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 удлиняться до 10 дней. Наиболее заразным больной является в катаральном периоде. 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, чихания. Вирус может распространяться на значительные расстояния, проникать в соседние помещения, расположенные по общему коридору, по общей лестничной клетке на другие этажи. Так как 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 месяцев, как правило, корь не встречается, так как 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 интервалами в 2-3 года. В последние 10 лет несмотря на введение вакцинации сохранился такой же характер эпидемического подъема. Однако уровни 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 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, миндалинах, селезенке, печени, миелоидной 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, желудочно-кишечного тракта. Типичное проявление кори - сыпь, которая является результатом размножения вируса в кожных покровах и представляет собой гнездный инфекционный дерматит. Возникновение сыпи является результатом 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 характерные пятна Бельского-Филатова-Коплика, напоминающие скопление зерен манной крупы - результат размножения вируса в клетках слизистой оболочки рта. Поражения 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 поражения нервной системы при кори (коровой энцефалит и менингоэнцефалит) составляет 0,4 - 0,6 %. Причиной развития неврологических осложнений являются непосредственное действие вируса и алергизация организма с изменением его иммунобиологической реактивности. Патологические изменения в головном мозге при коревом энцефалите локализуются главным образом 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, с развитием дегенеративных явлений 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 иммуносупрессорное 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- дня болезни вирусемия резко снижается, а с 4 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 циклическостью. В течении кори выделяют четыре периода:

1. Инкубационный период -9-14 дней (7-28 дней).
2. Катаральный период - 3-4 дней (1-6 дней).
3. Период высыпаний – 3-4 дня.
4. Период пигментации - 7-10 дней.

Инкубационный период в среднем длится около двух недель. От момента заражения до первых симптомов заболевания проходит обычно 8-12 дней, в некоторых случаях, у больных, которым производилось введение иммуноглобулина, этот период может удлиняться до 28 дней. В инкубационном периоде 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 острой респираторной вирусной инфекции. 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 беспокоят заложенность носа, насморк и сухой навязчивый кашель, охриплость голоса. Температура повышается постепенно до 38-39°C и не снижается, несмотря на применение жаропонижающих средств. На 2-3 день болезни на слизистой оболочке мягкого и твердого неба, языке появляется энантема в виде мелких красных пятен. Энантема сохраняется до конца периода высыпаний. В это же время появляется патогномичный для кори симптом Филатова-Коплика. На слизистой 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 это же время у отдельных больных может наблюдаться дисфункция ЖКТ. В катаральной стадии диагноз кори основывается на наличии типичного комплекса явлений: лихорадка (до 38-39°C), конъюнктивит со слезотечением и светобоязнью, одутловатость лица, пятнистая энантема на слизистой оболочке неба, обнаружение пятен Филатова-Коплика.

В конце катарального периода возможно снижение температуры до нормальных цифр на фоне сохраняющихся симптомов интоксикации.

С 4-5 дня от начала болезни на фоне максимально выраженных симптомов интоксикации и катаральных явлений, повышения температуры до 39-40°C 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 сохраняется высокой- 39-40°C, а общее состояние ухудшается, усиливается головная боль, наблюдается бред, рвота, тахикардия, снижение АД, глухость тонов сердца, олигоурия. У некоторых больных наблюдаются боли 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 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 одну неделю. Пигментация сыпи происходит в результате диапедеза эритроцитов в кожу и последующего распада гемосидерина. Постепенно исчезает кашель и выделения из носа. Общее состояние улучшается, появляется аппетит, нормализуется сон. Пигментация сохраняется в течение 1-1,5 недель.

В клинической классификации кори выделяют следующие особенности:

I. По форме: 1. Типичная; 2. Атипичная (митигированная, abortивная, стертая, геморрагическая, гипертоксическая).

II. По тяжести: легкая, среднетяжелая, тяжелая (без геморрагического синдрома, с геморрагическим синдромом).

III. По течению: острое, гладкое, с осложнениями, микст-инфекция.

Митигированная корь наблюдается у лиц, получивших в инкубационном периоде противокоревой гамма-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 нормальная или субфебрильная, сыпь необильная, неяркая мелкая узелкового характера, с нарушением этапности высыпания.

Abortивная форма характеризуется типичным началом 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 явлениями геморрагического диатеза: множественными кровоизлияниями 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, в первую очередь, определяется выраженностью симптомов интоксикации, а также местными проявлениями и наличием осложнений. Легкая форма (30-40%) характеризуется слабо выраженными симптомами интоксикации, температура не превышает 38-38,5<sup>0</sup>С. Сыпь необильная, пигментация выражена слабо. Умеренно выражены катаральные явления. Среднетяжелая форма (55-65%) характеризуется выраженными симптомами интоксикации, сопровождающимися бредом, головной болью, температура 38,5-39<sup>0</sup>С. Сыпь обильная, яркая с тенденцией к слиянию. Катаральные явления выражены. Тяжелая форма (3-5%) проявляется резко выраженными симптомами интоксикации, неврологической симптоматикой за счет развития отека мозга (нарушение сознания, судороги, бред, повторная рвота), температура 39-40<sup>0</sup>С и выше. Катаральный синдром резко выражен. Сыпь обильная с геморрагическим компонентом.

В результате значительного снижения реактивности организма у больных корью могут наблюдаться осложнения (табл. 160). Осложнения при кори могут быть первичными, т.е. вызванными непосредственно виру-

сом 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 трех лет жизни следует назначать антибактериальную терапию при любом подозрении на бактериальное осложнение.

Наиболее тяжелым осложнением при 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 тысяч заболевших, корь осложняется поражением головного мозга. Наиболее часто осложнения встречаются у детей младше 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, двигательные возбуждения, 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.

На фоне грубых общемозговых симптомов 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 спинномозговой жидкости отмечается кратковременное повышение давления и лимфоцитарный плеоцитоз. При коревом энцефалите отмечается высокая летальность (до 25-40%), после заболевания нередко остаются явления в виде двигательных расстройств, судорожных припадков, снижения интеллекта, гипоталамического синдрома.

Таблица 160

## Осложнения при кори

Системы органов	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, евстахеит, мастоидит.

Кожные покровы	Пиодермии, флегмоны.
Выделительная система	Цистит, пиелонефрит.
Нервная система	Психозы, энцефалит, менингоэнцефалит, менингит.

### Диагностика

В типичных случаях в стадиях высыпания постановка диагноза кори не представляет затруднений. В общем анализе крови в катаральном периоде характерны: лейкопения, лимфоцитоз, СОЭ умеренно увеличена. В период высыпаний еще больше выражены лейкопения и лимфоцитоз.

Применяются вирусологические (метод иммунофлюоресценции, который наиболее информативен в ранний период болезни) и серологические методы (РТГА, РПГА, ИФА, исследование парных сывороток с интервалом в 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 отапливать, а необходимо поддерживать температуру в пределах 20-22°C; комната должна хорошо проветриваться и в ней надо поддерживать влажную атмосферу - при помощи 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 температуры или отказе от еды ребенка не следует принуждать есть, а следует проявить надлежащее 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. Назначаются жаропонижающие препараты; отхаркивающие микстуры и препараты, успокаивающие нервную систему (фенобарбитал в таблетках по 0,015 г. по 1-3 таблетки 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 должен назначаться на весь лихорадочный период. При появлении осложнений (бронхопневмонии, отиты) назначают антибиотики.

Этиотропное лечение кори не разработано. Противокоревой гаммаглобулин эффективен при введении в первую половину инкубационного периода. Лечение неосложненной кори - это борьба с интоксикацией и воспалительными изменениями дыхательных путей и глаз. Прогноз при кори, при неосложненном течении, благоприятный. При развитии энцефалита - всегда серьезный. Специфических средств лечения коревого энце-

фалита нет. Рекомендуется назначение 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 ЖКВ, школьники старше 2 класса, взрослые карантину не подлежат.

*Специфическая профилактика:* введение специфического иммуноглобулина проводится ранее не болевшим и непривитым детям в возрасте от 3 мес. до 2 лет, а ослабленным больным - независимо от возраста. Оптимальным сроком введения гамма-глобулина является 3-5 день после контакта с больным.

Единственным действенным способом защитить ребенка от кори является вакцинация. Вакцинацию против кори проводят дважды: первую - в возрасте 12-15 месяцев, 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 устойчивый иммунитет после первого введения. Вакцинация против кори в странах с высокой заболеваемостью проводится в возрасте 9 и даже 6 месяцев 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, характеризующаяся умеренными симптомами интоксикации, экзантемой, увеличением затылочных и заднешейных лимфатических узлов.

### **Этиология**

Возбудитель краснухи – РНК- содержащий вирус, относящийся к семейству *Togaviridae*, роду *Rubivirus*. Вирионы представляют собой сфери-

ческие 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 слабо выраженное цитопатическое действие. Обладает способностью к хроническому инфицированию.

Вирус неустойчив во внешней среде. Он легко разрушается под действием обычных дезинфектантов, под влиянием ультрафиолетовых лучей, при высушивании, изменении рН среды (ниже 5,8 и выше 8,1). Вирус краснухи отличается относительной термолабильностью. При комнатной температуре вирус полностью инактивируется в течение нескольких часов, при 70<sup>0</sup>С - через 4 минуты и при 100<sup>0</sup>С - через 2 минуты. Вирус сохраняет свои инфекционные свойства при замораживании (-20-60<sup>0</sup>С) в течение нескольких лет.

### **Эпидемиология**

Краснуха относится к антропонозным инфекциям. Источником инфекции являются больные приобретенной и врожденной краснухой, вирусоносители. Существенную роль в качестве источников инфекции играют больные с атипичными, стертыми, бессимптомными формами. Больной приобретенной краснухой начинает выделять вирус во внешнюю среду за 1-2 недели до появления сыпи и в течение 3-х недель 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 инанарантных 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 мочой, калом в течение 1,5 - 2 лет после рождения. В течение 1-го месяца жизни вирус краснухи выделяется у 84% новорожденных, через 1-4 месяца-у 62%, через 5-8 месяцев-у 33%, через 9-10 месяцев-у 11% и через 13-20 месяцев-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 краснушной инфекции высокая. Временно невосприимчивыми к краснухе являются дети первых 6 месяцев жизни. Наиболее восприимчивы - дети до 6 лет. Заболеваемость среди детей, по-

сещающих детские дошкольные учреждения, регистрируется в 3 - 5 раз выше, чем среди 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 Белоруссии составляет этот процент 13-17%.

Краснушная инфекция встречается повсеместно. Уровень заболеваемости краснухой 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 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 лимфоаденопатией. 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 поражения при краснухе. Вирус обладает тропностью к коже, поражает лимфатические узлы. С появлением сыпи вирусемия в большинстве случаев заканчивается, что связано с появлением 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 суток 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, во-первых, может быть связано непосредственно с самим цитодеструктивным влиянием вируса на развивающиеся клеточные структуры эмбриона человека и подавление им митоти-

ческой активности клеток, которое приводит к замедленному росту клеточных популяций. Вирус, как правило, оказывает избирательное действие в отношении отдельных клеточных популяций, что приводит к формированию 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 таких 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, двудольные почки, двурогая матка), органов желудочно-кишечного тракта (пилоростеноз, облитерация желчных ходов), различные кожные поражения (нарушения пигментации кожи, дермоглифия, дерматит), микроцефалия, гидроцефалия.

### **Клиника**

Типичные формы краснухи характеризуются цикличностью течения болезни. В течении 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  $18 \pm 3$  дня. Продромальный период наблюдается непостоянно, продолжается от нескольких часов до 1 - 2 дней. Клинические проявления продромального периода складываются из катаральных проявлений и симптомов интоксикации. Симптомы интоксикации, как правило, слабо выражены, температура 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 мягкого неба 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 слабо выраженных 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 первый день она бывает яркой, крупной, особенно на лице, местами - пятнисто-папулезной и напоминает коревую. На второй день размеры элементов сыпи могут меняться - до мелкопятнистых, сходных с сыпью при скарлатине, и располагаться как на разгибательных, так и на сгибательных поверхностях. На третий 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, как правило, к четвертому дню от высыпания. Только у отдельных 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. Могут возникать 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 небе. Довольно частыми симптомами являются легкая гиперемия в зеве и боли при глотании.

Симптомы интоксикации возникают также непостоянно и чаще всего слабо выражены. Температура может быть нормальной или субфебрильной, но иногда наблюдается и довольно выраженная лихорадка (38 - 39°C). Длительность температурной реакции обычно составляет 1 - 3 дня. Даже при значительной температуре 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 этом периоде 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, второй - у 39 и третий у 33 пациентов. Поражение лимфатических узлов наблюдалось 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 второго по седьмой день болезни, протекают доброкачественно и заканчиваются в течение трех - четырех дней.

В анализах крови на первой неделе болезни выявляется лейкопения или тенденция к лейкопении. В лейкоцитарной формуле крови у большинства больных имеют место лимфоцитоз и нейтропения, довольно характерно появление плазматических клеток, но оно не постоянно. На второй

неделе болезни количество лейкоцитов повышается, но у значительной части больных могут длительно оставаться тенденция к лейкопении и лимфоцитоз.

Период реконвалесценции при краснухе протекает, как правило, гладко, без каких-либо патологических проявлений. В крайне редких случаях возможно появление осложнений. Наиболее тяжелыми осложнениями являются поражения ЦНС.

Общепризнанной классификации приобретенной краснухи нет. По типу краснуха может быть типичной и атипичной. По тяжести возможно выделение легких, среднетяжелых и тяжелых форм болезни. По течению целесообразно выделение форм 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, слабо выраженных клинических проявлений в виде реакции лимфоузлов, 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 центральной нервной системы или при наложении дополнительных сопутствующих инфекций.

Течение краснухи обычно гладкое, нормализация температуры 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, имеющих у больного.

**Краснушный энцефалит.** Одним из самых серьезных осложнений краснухи является краснушный энцефалит. Частота краснушных энцефалитов по данным разных авторов колеблется от 1:4000 до 1:13000 случаев краснухи. В последние годы энцефалиты при краснухе регистрировались значительно реже. В настоящее время проводится обсуждение двух различных схем патогенеза краснушного энцефалита: непосредственное дей-

ствие 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 от 5 до 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 дня болезни (Дадиомова М.А., Пратусевич Р.М., 1974). Некоторые авторы указывают на возможность развития энцефалита за несколько дней до появления сыпи (Holliday P. и соавт., 1950; Miller H. и соавт., 1956). Отмечено также возникновение неврологической симптоматики без высыпаний, либо с повторным появлением сыпи.

Развитие энцефалита обычно сопровождается головной болью, рвотой, новым подъемом температуры 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 суток. Почти у всех больных наблюдается внезапно возникающее и углубляющееся расстройство сознания от легкой спутанности до глубокой комы, сопровождающееся развитием генерализованных тонико-клонических судорог. Возможно появление галлюцинаций и делирия. Быстро присоединяется полиморфная очаговая симптоматика. Наиболее характерно возникновение экстрапирамидных симптомов, проявляющихся различными типами гиперкинезов: тремор, миоклонии, хореоатетоз и другие. 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 симпто-

матикой или встречаться изолированно. Так Connolly J. 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) менингеальную;
- 2) менингомиелитическую;
- 3) энцефалитическую;
- 4) энцефаломиелитическую.

Футер Д.С. (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 развития 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 низка. Обратное развитие очаговых симптомов, как правило, длится около 2-3 недель, но в ряде случаев может затягиваться до 1-1,5 месяцев. При развитии миелита восстановительный период более длительный, до 8-12 месяцев. Выздоровление обычно бывает полным. Однако даже при полном исчезновении очаговой симптоматики после краснушного энцефалита на длительное время остается выраженный цереброастенический 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 цереброспинальной жидкости, как правило, характеризуются умеренным или

незначительным лимфоцитарным плеоцитозом, сопровождающимся небольшим повышением белка.

При электроэнцефалографическом исследовании изменения соответствуют периоду и тяжести течения энцефалита. В остром периоде заболевания на ЭЭГ преобладают высокоамплитудные дельта-волны, альфа- и бета-ритм в это время обычно отсутствуют, тета-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 первом триместре беременности. Так поражение плода возникает в 75-80% случаев, если встреча произошла на первой неделе, у 61% - на 1-4-й, у 26-30% - на 5-8-й, и у 8% - на 9-12-й неделе. При инфицировании на 4 месяце беременности пороки формируются в 1,4-5,7% случаев, на 5-м месяце и позже - в 0,4-1,7% (Анджапаридзе О.Г., Червонский Г.И., 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 абортам, в 20% - к мертворождениям; 10-25% детей, рожденных живыми, умирают в неонатальном периоде (Канторович Р.А., Володина Н.И., 1978). Частота мертворождаемости составляет 7,2% при заболевании женщины в первом триместре беременности, 4,6% - при заболевании во втором триместре и 1,7% - в третьем триместре (Николов З., Гетев Г., 1983).

Поражение плода вирусом краснухи многообразно. Выделяют "классический синдром врожденной краснухи", который включает триаду наиболее типичных аномалий развития: катаракту, пороки сердца и глухоту. Наиболее частым дефектом при краснухе является глухота, которая может быть различной степени выраженности, как односторонней, так и двухсторонней. 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 односторонней и двухсторонней, часто осложняется микрофтальмом. Катаракта может быть обнаружена при рождении, либо она может 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 месяцев жизни. Пороки же "синего" типа, наиболее часто приводящие к смерти, 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.

Кроме "классического", существует "расширенный" синдром врожденной краснухи, включающий в себя множество других аномалий развития, характерных для данной инфекции.

Выделяют классический синдром врожденной краснухи, так называемую триаду Грега (врача-окулиста из Австралии, который впервые описал наиболее типичные аномалии развития у плодов, родившихся от матерей, переболевших краснухой). Это: 1) катаракта - 75%; 2) пороки сердца - 50%; 3) глухота - 50%.

Кроме классического синдрома существует расширенный синдром врожденной краснухи, который характеризуется множеством аномалий:

1. Микроцефалия, микроофтальмия.
2. Расширение родничков.
3. Глаукома.
4. Поражение головного мозга.
5. Поражение вестибулярного аппарата.
6. Пороки развития скелета.
7. Гепатоспленомегалия.
8. Пороки развития мочеполовых органов.
9. Другие повреждения и их сочетания.

Поражение нервной системы не всегда диагностируется при рождении, так как 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-х недель до 3-х месяцев 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 спинномозговой жидкости; интерстициальная пневмония; гастроэнтерит, сопровождающийся диареей. Как уже отмечалось выше, дети с врожденной краснухой имеют низкий вес 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 в сонливости или, наоборот, в повышенной возбудимости, в нарушениях мышечного тонуса. В более позднем возрасте поражения ЦНС проявляются различной степени выраженности двигательными нарушениями, параличами, судорогами, гиперкинезами. В более позднем возрасте на фоне неврологической симптоматики обнаруживается снижение интеллекта различной степени от небольшого отставания в психическом развитии до полной идиотии. Довольно часто обнаруживается 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 описанных 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 желудочно-кишечного тракта, кожные поражения, описанные нами 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 1 типа, болезнь Аддисона, недостаток гормона роста, пернициозная анемия. Так, сахарный диабет встречается от 20% до 40% детей с врожденной краснухой; гипогаммаглобулинемия, сохраняющаяся от нескольких месяцев до нескольких лет после рождения отмечена у 15% детей (Tingle A.E., 1987).

Характер уродств зависит прежде всего от времени воздействия вируса краснухи на плод. По данным Николова З. и Гетева Г. (1983), при заболевании женщины краснухой в первые 2-6 недель беременности, как правило, возникают пороки развития органов зрения, такие как катаракта, микрофтальмия, ретинопатия; при встрече с инфекцией в 5-7 недель беременности наблюдаются поражения сердечно-сосудистой системы; в 5-12 недель - нарушения развития органа слуха; в 8-9 недель - пороки формирования молочных зубов.

***Прогрессирующий краснушный панэнцефалит.*** Одним из наиболее тяжелых проявлений краснушной инфекции является прогрессирующий краснушный панэнцефалит, который впервые был описан Lebon P. и Lyon G. в 1974 году.

У большинства больных с прогрессирующим краснушным панэнцефалитом были выявлены признаки врожденной краснухи: катаракта, глухота и замедление умственного развития. В связи с этим большинство ав-

торов развитие данного энцефалита связывает 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, может отмечаться временная потеря сознания с последующим развитием дизартрии. 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 не характерны.

При лабораторном обследовании больного изменений в анализах крови и мочи, как правило, не бывает. При исследовании спинномозговой жидкости отмечено повышение уровня белка до 1 г/л, концентрация гамма-глобулинов - 38% от общего белка, может обнаруживаться незначительный цитоз, имеющий лимфоцитарный характер. На ЭЭГ может обнаружиться умеренное снижение бета-активности, в последующем могут наблюдаться нарушения во фронтальных проводящих путях. На начальном этапе развития панэнцефалита антитела против вируса краснухи в крови и спинномозговой жидкости отсутствуют. Позднее отмечается как повышение их содержания, так и увеличение соотношения титров этих антител в спинномозговой жидкости 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, который посещает ребенок, и подробный опрос родителей обо всех экзантемных заболеваниях среди окружающих лиц.

В лабораторной диагностике краснухи применяют вирусологические и серологические (РТГА, РПГА, ИФА) методы исследования.

### **Лечение**

Специфическая терапия заболевания не разработана. Применяются патогенетические и симптоматические методы лечения.

Лечение краснушного энцефалита основывается в первую очередь на наиболее вероятном патогенетическом механизме развития 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 2-3 недели в начальной дозе 4 - 5 мг. на 1 кг. массы тела в сутки в пересчете на преднизолон, с последующим постепенным ее снижением. Положительное действие в остром периоде оказывает назначение препаратов, способствующих 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 показано назначение ноотропных средств, ЛФК, массаж.

### **Профилактика**

*Неспецифическая профилактика:* крайне важным является раннее выявление и изоляция больных. Контактировавший с больным краснухой ребенок не должен допускаться в детский коллектив до 21 дня от момента разобщения (с 11 по 21 день со времени последнего контакта). Изоляция больных согласно действующей инструкции проводится с момента появления клинической картины до 4-го дня болезни, но, исходя из знания патогенеза заболевания, необходимо ее продление до 3 недель (возможная продолжительность выделения вируса), а при врожденной краснухе - до 1 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 месяцев жизни ребенка, вторую – в 6 лет; если вакцинация не проводилась либо по каким-то причинам была отложена, ее производят 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. ОРВИ**

Острые респираторные инфекции (ОРИ) – группа заболеваний, в которую входят грипп, парагрипп, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, риновирусная, а также реовирусная инфекции, характеризующиеся коротким инкубационным периодом, непродолжительной лихорадкой и интоксикацией, поражением различных отделов респираторного тракта. Термин острые респираторные инфекции (ОРИ) включает как ОРВИ, так и болезни, обусловленные бактериями. Острые респираторные вирусные инфекции 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 франц. *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 3 рода 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 2 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 нейраминидазами 1 и 2. В природе основным резервуаром вирусов гриппа являются птицы водного и околородного 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 том числе 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 вируса А. К новому ан-

тигенному 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 моложе 20 лет. Заболевание легче распространяется в различных учреждениях и местах повышенного скопления людей.

С вирусами рода А связывают пандемии гриппа. Вирусы гриппа В не вызывают пандемий, но локальные «волны» подъема заболеваемости могут захватить одну или несколько стран. Вирусы гриппа С вызывают спорадические случаи заболевания. За последнее столетие пандемии гриппа возникали три 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 инфицировать 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 типичным является 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 химиче-

ские 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 ведет за собой 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 II 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 инфекционно-токсический шок, проявляющийся угрожающими для жизни состояниями – острой сердечно-сосудистой недостаточностью, отеком легких, мозга, ДВС-синдромом, почечной недостаточностью. Тяжесть патологического 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 суток. 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 глазными яблоками, 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 выше) является основанием для медикаментозного снижения температуры у взрослых. Лихорадочный период при неосложненном течении гриппа обычно длится от одного до восьми дней, после чего температура критически или в виде короткого лизиса становится нормальной. У части (10–15%) больных лихорадка имеет двухволновой характер.

Наиболее короткий, но с бурным подъемом температуры 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 неба, глотки гиперемированы с синюшным оттенком. Иногда при тяжелом течении гриппа на слизистой оболочке мягкого неба выявляется 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 артериального давления, 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, боли 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 половины больных. По клиническому течению грипп подразделяется на легкие, среднетяжелые, тяжелые, а также молниеносные или гипертоксические 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: острой сердечно-сосудистой недостаточностью, отеком легких, отеком мозга, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Эти синдромы могут возникать изолированно или в сочетании друг с другом. При острой сердечно-сосудистой недостаточности наблюдаются

бледность и цианоз кожных покровов, тахикардия, падение артериального давления. Следует иметь в виду, что у больных, страдающих гипертонической болезнью, падение артериального давления 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 – пеннистая мокрота с прожилками крови. У таких больных аускультативно определяются крупнопузырчатые 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 инфекционно-токсического шока определяет тяжесть инфекции. Молниеносная (гипертоксическая) форма гриппа обусловлена бурным развитием инфекционно-токсического шока II–III степени в первые сутки болезни. Малейшее подозрение на признаки сердечно-сосудистой недостаточности, отека легких, мозга, геморрагического синдрома являются основанием для немедленной госпитализации.

Тяжесть инфекции связана также с поражением легких вирусом гриппа, которое возникает на 1–2 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 со-

стояния, 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 межлунговой ткани легких и относительно небольшой реакции прикорневых лимфоузлов 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, так как в этот период в клинической картине доминируют симптомы тяжелого гриппа: сильная головная боль, разбитость, многократная рвота, носовые и иные кровотечения, мучительный 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 третьего дня болезни) о возникновении этого осложнения свидетельствуют 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, плевральные боли, 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 и 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 набуха-

нию его вещества, сопровождающемуся вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и смертью больных. Кроме того, возможно развитие острого негнойного межуточного миокардита. Дистрофические изменения клеток интрамуральных ганглиев сердца могут явиться причиной острой сердечной недостаточности. У больных гриппом нередко наблюдается развитие тромбофлебитов и тромбартериитов.

После перенесенного гриппа, в результате снижения иммунологической 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 людей пожилого и старческого возраста. Поэтому в период и после эпидемии гриппа так часто возникают 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 «грипп» должен быть подтвержден лабораторно. Ранняя диагностика – исследование мазков слизистой из зева и носа методом флюоресцирующих антител.

Применяют также серологический метод исследования, являющийся ретроспективным, так как 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 тяжелыми и осложненными формами инфекции, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, независимо от формы тяжести гриппа, люди пожилого и старческого возраста со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа. В США ежегодно грипп служит причиной госпитализации более 100 000 больных, 20 000 смертельных исходов связаны с этим заболеванием. Вероятность госпитализации наиболее высока у больных в возрасте 65 лет и старше, детей раннего возраста и лиц, страдающих 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 противовирусных препаратов: блокаторы М<sub>2</sub>-каналов – *амантадин*, *римантадин*, 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 потребуется 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, так как эффективность этих препаратов не подтверждена результатами контролируемых клинических исследований.

Противовирусный эффект амантадина и римантадина реализуется путем блокирования особых ионных  $M_2$ -каналов вируса гриппа А, в связи с чем нарушается способность вириона проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Амантадин и римантадин активны только в отношении вируса гриппа А. Медикаментозную терапию желательно назначать в первые два дня болезни, поскольку применение препаратов в более поздние сроки мало эффективно.

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 день в 1-й день, во 2-й и 3-й – по 100 мг 2 раза в день, 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 по 50 мг 2 раза в день, 11–14 лет – по 50 мг 3 раза в день. Курс 5 дней (выпускается в таблетках по 0,05 г).

Блокаторы  $M_2$ -каналов вируса гриппа (амантадин, римантадин) 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:

- Лечение гриппа А и В у взрослых и детей от 1 года (1 капсула 75 мг два раза в сутки в течение 5 дней; детям препарат назначают в виде суспензии);
- Профилактика гриппа типов А и В у взрослых и детей старше 13 лет (по одной капсуле ежедневно в течение 10 дней до 6 недель).

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. При отсутствии 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 Тайланде и во Вьетнаме, а также в целях профилактики гриппа у работников птицеферм в Нидерландах во время вспышки птичьего гриппа в 2003г. 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 сопровождалось 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, нормализует иммунологические 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 день). Таблетизированные формы разрешены к применению у детей с 6 лет в дозе у детей с 6 до 12 лет – 1 таблетка 2 раза в день, у детей от 12 лет и старше – 1-2 таблетки 4 раза в день. Существуют специальные формы с фруктовым вкусом – «Антифлу-кидз», которые применяются у детей с 2 до 5 лет по 1 порошку 3 раза в день.

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, возникающее за счет повышенного кровенаполнения слизистой является одним из основных факторов поддерживающих воспаление в синусах. В следствие этого для успешной ликвидации клинических проявлений ринита и синусита целесообразно использование деконгенсантов, препаратов восстанавливающих носовое дыхание и ликвидирующих угрозу дли-

тельного блока выводных отверстий околоносовых пазух. Длительное (более 6-7 дней) применение традиционных деконгенсантов типа нафазолина или ксилометазолина может привести к развитию медикаментозного ринита. Носовые капли, в виде которых выпускается большинство деконгенсантов, 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». Препарат «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 часа). 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 назначаются, 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, и при лечении таких пациентов можно ограничиться симптоматическими средствами, лекарственными травами и т.п. При тяжелых и крайне тяжелых формах гриппа требуется проведение не только этиотропной терапии, но и нередко комплекса мероприятий, входящих в понятие интенсивной терапии.

Независимо от сроков поступления и наличия пневмонии всем больным тяжелыми и крайне тяжелыми формами гриппа из специфических средств вводят внутримышечно донорский противогриппозный гамма-глобулин в дозе 3–6 мл, препарат по необходимости вводится повторно с интервалами в 6–12 часов; а при подозрении на стафилококковую природу пневмонии – противостафилококковый гамма-глобулин от 4,0 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 возможном участии в патоло-

гическом процессе других микроорганизмов, в т.ч. грам-отрицательных, предпочтение следует отдать антибиотикотерапии. Применяют аминопенициллины, цефалоспорины III поколения, комбинированные бета-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 часа) 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 ОРВИ, 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 ОРВИ.

*Специфическая профилактика:*

1. В эпидемический сезон – медикаментозная профилактика: взрослым и детям старше 13 лет по одной капсуле озельтамивира ежедневно в течение 10 дней (максимум до 6 недель, эффективна при гриппе типов А и В), либо по 1 таблетке ремантадина (0,1 гр.) 1 раз в день в продолжение 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 применяется интраназально, инактивированные – подкожно или внутривенно. Обязатель-

ное 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 не устойчивы во внешней среде, легко инактивируются 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. Происходит постепенное последовательное вовлечение в процесс различных отделов 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 алергизация 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 размерах, 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 со стороны альвеолоцитов. Они подвергаются гигантоклеточному метаморфозу и в дальнейшем отторгаются в просвет альвеол. Наряду с ними здесь на ранних стадиях процесса содержится 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, фарингоконъюнктивальную лихорадку, 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 отличительными признаками служат лимфоаденопатия, длительная лихорадка, иногда увеличение печени и селезенки, изредка кратковременная полиморфная сыпь. Гиперемия зева бывает умеренной, с инъекцией сосудов и отеком передней и задних дужек. Отмечаются 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 развивается, как правило, односторонний катаральный конъюнктивит, увеличиваются ре-

гионарные лимфоузлы. 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 наблюдаются 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 могут развиваться 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, – методом иммунофлюоресценции, РСК.

#### **Лечение**

Этиотропная терапия не разработана. Из противовирусных средств могут быть предложены 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.

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 (прежде всего 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 4 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°C в течение 30–60 мин; под воздействием дезинфицирующих средств. Парагрипп, вызванный вирусами типов 1 и 2, протекает как легкая форма гриппа, однако часто возникают острый ларингит и отек гортани, осложняющиеся ложным крупом и асфиксией. Вирус парагриппа типа 3 ведет к поражению нижних дыхательных путей, а вирус типа 4 вызывает интоксикацию.

#### Эпидемиология

Распространен повсеместно, составляет около 20% от общего числа ОРВИ. В эпидемии гриппа нередко является сопутствующим заболеванием. Болеют люди 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 может возникать 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, после чего развивается катаральный синдром, являющийся ведущим при па-

рагриппе. 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 гиперемию зева, мягкого неба, задней стенки глотки.

У детей парагрипп осложняется крупом. В этих случаях болезнь начинается остро с высокой температуры, грубого кашля, осиплости голоса. Стеноз гортани развивается внезапно, чаще ночью, и продолжается несколько часов. Другими осложнениями парагриппа являются 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. грипп, аденовирусная инфекция).

*Специфическая профилактика:* не разработана.

### **3.8.4. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция**

#### **Определение**

Респираторно-синцитиальная инфекция (РС-инфекция) — острое респираторное инфекционное заболевание, вызываемое респираторно-синцитиальным вирусом (РС-вирусом); обладает высокой контагиозностью и нередко носит эпидемический характер. РС-инфекцией болеет не только человек, но и некоторые животные (шимпанзе).

#### **Этиология**

Возбудитель – РС-вирус, 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 РС-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 иммуно-люминесценции определяется РС-антиген. Эпителиальные пролифераты и экссудат могут вести к обструкции бронхиального дерева и развитию очагов острой эмфиземы и ателектаза легких. Лимфоидная инфильтрация интерстициальной ткани легких резко выражена и нередко сочетается с деструктивными изменениями стенок альвеол. В легких случаях РС-инфекции наблюдается катаральный ларинготрахеобронхит. При генерализации инфекции выявляют характерные изменения во внутренних органах: в кишечнике, печени, поджелудочной железе, почках. Клеточная воспалительная инфильтрация сочетается с сосочковыми разрастаниями эпителия, в центральной нервной системе – 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 РС-инфекции – сухой кашель, который через 3–5 дней становится влажным и может продолжаться в течение 2–3 недель. Иногда кашель сопровождается болью в области грудной клетки, у маленьких детей приобретает характер астматического. У взрослых появляются учащенное дыхание, чувство удушья.

Перкуторно над легкими определяется коробочный тон, аускультативно – жесткое дыхание, обильные сухие и часто влажные хрипы. На рентгенограммах обнаруживают 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 РСВИ является вовлечение в процесс печени. Больные жалуются на боли и неприятные ощущения в эпигастрии, правом подреберье, отрыжку. Отмечается увеличение печени, незначительное кратковременное повышение активности АлАТ и уровня билирубина в сыворотке крови. Нередко течение РС-инфекции длительное, вялое, с периодами ухудшения и улучшения самочувствия. Заболевание может иметь хроническое течение по типу бронхита. Следует иметь в виду, что РС-инфекция приводит к обострению сопутствующих заболеваний. Осложнения наблюдаются у взрослых редко, а у детей развиваются пневмония, иногда отиты.

**Диагностика** – см. "Грипп".

#### **Лечение**

Лечение – как и при других респираторных вирусных инфекциях - проводится патогенетическая и симптоматическая терапия.

#### **Профилактика**

*Неспецифическая профилактика*: как при других ОРИ (см. грипп, аденовирусная инфекция).

*Специфическая профилактика*: не разработана (проходит доклинические испытания специфическая вакцина).

### **3.8.5. Риновирусные заболевания**

#### **Этиология**

Возбудителями являются риновирусы, которых 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 – чихание, чувство саднения, царапанья в горле. Вскоре появляется заложенность носа, а уже через несколько часов обильные серозные выделения. Риновирусная инфекция сопровождается чрезвычайно обильными выделениями из носа, больной постоянно вынужден пользоваться носовым платком, что приводит к мацерации кожи у носовых ходов. Нередко одновременно с ринореей

отмечаются сухой кашель, слезотечение, боль в горле, снижаются обоняние, вкус. Риновирусная инфекция может сопровождаться осложнениями – отитом, воспалением придаточных пазух носа, пневмонией.

**Диагностика** – см. "Грипп".

**Лечение** – симптоматическое.

#### **Профилактика**

*Неспецифическая профилактика:* как при других ОРИ (см. грипп, аденовирусная инфекция).

*Специфическая профилактика:* не разработана.

### **3.8.6. Реовирусная инфекция**

#### **Определение**

Реовирусная инфекция – острая респираторная вирусная инфекция, проявляющаяся катаральным и кишечным синдромами и поражающая преимущественно детей.

#### **Этиология**

Возбудители - представители семейства реовирусов (Reoviridae). Вирионы цилиндрической формы, имеют диаметр 70-80 нм; содержат двуническую РНК. Реовирусы, выделенные у человека, подразделяются на 3 серотипа, каждый из которых включает ряд сероваров.

Эта группа вирусов выделена в самостоятельную группу только в 1959 году. 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 по фекально-оральному механизму. 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 С), длится обычно 1-3 дня (до 5-7 дней). Больных беспокоят 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 неба 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 наблюдается увеличение размеров печени. Возможно появление полиморфной экзантемы. У части больных, преимущественно – детей, имеют место тошнота, рвота и диарея энтеритного характера.

Поражения внутренних органов для данного заболевания не характерны.

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 с присоединением дисфункции кишечника.

В общеклинических анализах специфические изменения отсутствуют. В общем анализе 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.

#### **Профилактика**

*Неспецифическая профилактика:* как при других ОРИ (см. грипп, аденовирусная инфекция).

*Специфическая профилактика:* не разработана.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный. В редких случаях заболевание может осложниться развитием менингита и энцефалита.

### **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 т.н. 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 дня болезни. В 1 гр. фекалий заболевшего содержится до  $10^{10}$  вирусных частиц. Как правило, инфицирование происходит алиментарным путем; тем не менее, возможна передача заразного начала 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 слущивание и замещение незрелыми, в основном бокаловидными клетками. Эти незрелые клетки неспособны 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 т.н. осмотической диарее. В слизистой тонкой кишки при этом наблюдаются 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 недель 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 людей пожилого возраста либо лиц 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 общеинтоксикационного синдрома. Лихорадка обычно субфебрильная, часто отсутствует; редко температура тела поднимается выше 38°C. В клинической картине заболевания преобладают симптомы нетяжелого или средней тяжести гастроэнтерита: боли в эпигастрии и околопупочной области умеренной интенсивности, периодически (но кратковременно) приступообразно усиливающиеся, тошнота, рвота, чаще однократная, реже повторная, и послабление стула. Лишь у отдельных больных рвота повторяется на 2-3 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 увеличиваются, при ректороманоскопии видимых изменений слизистой не отмечается.

Довольно часто ротавирусная инфекция протекает в ассоциации с ОКИ иной этиологии, вызванной шигеллами, эшерихиями, кампилобактером и т.д. В этом случае на клинические проявления ротавирусной диареи накладывается клиника соответствующих заболеваний; в кале могут появляться 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 развивается обезвоживание 1-2 степени; гораздо реже развивается тяжелая дегидратация. Тяжелые формы характеризуются также быстрым нарастанием температуры до 39—40 С, многократной рвотой, ребенок становится очень вялым, стул бессчетный (25—30 раз в сутки), возможны судороги.

В общем анализе 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 общем анализе мочи характерных изменений не имеется; 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 сутки со дня начала заболевания.

### **Диагностика**

Диагностика ротавирусных диарей сложна. Предположить ротавирусную этиологию диареи можно на основании возраста заболевших (преимущественно дети до 2-х лет), а также эпидемиологических особенностей (небольшие вспышки в детских коллективах в период с декабря по февраль). При этом заболевание должно протекать 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 имеются в крови большинства детей и практически у всех взрослых. Диагностическое значение имеет нарастание титра антител в парных сыворотках в 4 и более раз.

### **Лечение**

Этиотропная терапия ротавирусной инфекции не разработана. В остром периоде заболевания показана механически и химически щадящая диета в рамках стола №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 (т.н. глюкозо-солевую смесь) можно приготовить следующим образом: на 1 литр кипяченой подогретой воды берут 1 ч.л. поваренной соли, ½ 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 2 ст. и выраженной тошноте и рвоте, приводящей к невозможности пероральной регидратации, а также при обезвоживании 3 ст. (у детей обезвоживания 4 ст. 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 ОКЗ. 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 заболевания 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 генноинженерные 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 4 вирусных белка: транскриптаза, нуклеопротеин, матричный белок, поверхностный гликопротеин. 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 высоко патогенен для человека и животных. Фиксированный 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. Выделены 5 основных штаммов лиссавирусов, которые включают в себя собственно вирус бешенства и бешенство-подобные вирусы (rabies-like viruses).

1. Rabies-virus;
2. прототипный штамм CVS (Challenge Virus Standart);

3. прототипный штамм Lagos bat (вирус летучих мышей Лагоса), выделен из мозга летучих мышей в ЮАР, Зимбабве, Нигерии, вызывает псевдо-бешенство, нет сведений о патогенности для человека;

4. прототипный штамм Mokola, выделен в Нигерии от землеройки и человека из СМЖ и мозга, патогенен для человека, может вызывать легкие формы заболевания;

5. прототипный штамм Duvenhage, выделенный от летучих мышей в ЮАР и Зимбабве, патогенен для человека, заболевание, вызванное вирусом Дювенхаге, не отличается от бешенства и заканчивается летально.

Серотипы вирусов выделены с использованием иммунопреципитации, РСК, ИФА, РН. Антирабические вакцины не защищают экспериментальных животных от бешенство-подобных вирусов.

Вирус обладает тропностью к нервной ткани и клеткам желез, скреп-тирующим слизь. На этих клетках в качестве рецептора выступает рецептор для ацетилхолина.

Вирус устойчив к фенолу, замораживанию, антибиотикам. Разрушается кислотами, щелочами, нагреванием (при 56°C инактивируется в течение 15 мин; при кипячении - за 2 мин.). Чувствителен к ультрафиолетовым и прямым солнечным лучам, к 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 век до н.э.), который впервые описал заболевание. В 1804 г. было воспроизведено заражение собаки слюной больного животного. Луи Пастером в 1882 году 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 Антрактиды, 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.), вивверовых (мангуст, виверра) и рукокрылых (летучие мыши). Различают природные и антропоургические очаги бешенства. С природными очагами бешенства связана 1/3 заболевания людей с антропоургическими 2/3. В природных очагах на территории Европы ведущая роль в распространении заболевания принадлежит лисице (74% всех случаев заболевания диких животных). Реже резервуаром бешенства является 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

скусса. Вирус в слюне животного может появляться раньше (за 10 дней), чем клинические проявления. А что касается летучих мышей, то они длительное время не проявляют признаков заболевания, являясь его источником.

В антропургических 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 опасны также, 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, и, при посещении человеком мест скопления рукокрылых, вирус может попадать на слизистые дыхательных путей *аэрогенно*. Возможен *алиментарный* путь передачи вируса.

Описаны случаи заражения людей в результате операции по пересадке роговицы от людей, 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 1/2 -1/3 укушенных непривитых людей. При локализации укусов в области головы заболевание развивается в 90% случаев, кисти рук в 60%, ноги – 20%.

После укуса или ослюнения вирус некоторое время локализуется в области укуса, а затем по перинеуральным пространствам центростремительно начинает продвигаться в направлении центральной нервной системы. 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 виремии.

Скорость распространения вируса по нервным стволам оценивается примерно в 3 мм/ч.

Неврологические проявления заболевания обусловлены дегенерацией и некрозом нейронов в результате перинеуральной 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 в 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, потому, что в его слюне содержится большое количество вируса. И в-шестых, от реактивности организма.

Заболевание может протекать в классическом или атипичных вариантах. В классическом виде заболевание протекает в три стадии – начальную, продромальную (депрессии), II - возбуждения, III – параличей.

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, тянущие боли по ходу нервных волокон, гиперчувствительность. Боль в месте укуса может появляться, даже если рана зарубцевалась. Сопровождается повышением температуры до 37,2-37,3<sup>0</sup>С.

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 судорож-

ных 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 топкая струйка слюны постоянно вытекает из угла рта. Нередко развиваются судороги на фоне резко повышенной чувствительности к малейшим раздражениям органов чувств (свет, звуки, движение воздуха) вызывают судороги мышц конечностей. Во время приступа бешенства больные крайне возбуждены, агрессивны. Могут причинить вред окружающим (плюются, нападают на персонал, рвут одежду). После приступа больной адекватен и может критически описывать свои переживания.

Паралитическая фаза самая короткая – 1 день. При классическом 7-ми дневном варианте течения развивается на 5-ые 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 наблюдается повышение температуры тела. Как правило, температура нарастает к концу заболевания и в паралитическую фазу описаны случаи повышения температуры тела до 42-43<sup>0</sup> С.

В течение заболевания может отсутствовать продрома 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 энцефаломиелитами 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 литературных данных встречаются интересные описания "возвратного" бешенства. Когда у больного через 14 месяцев после укуса развились возбуждение, гидро- и аэро-

фобия, которые через неделю прошли самостоятельно. Но, спустя еще 5 месяцев, 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 поствакцинальные осложнения.

При анализе спинномозговой жидкости может обнаруживаться небольшой цитоз лимфоцитарного характера. В общем анализе 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 том числе с помощью разработанного в последнее время метода обнаружения антигена вируса 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 0,5-25 мкм. Выявляются практически всегда.

Производится 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 недели 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 среди людей необходима санитарно-просветительная работа среди населения, так как 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; в соответствии с результатом оценки выбирается дальнейшая тактика. Рекомендации ВОЗ (ВОЗ, экспертный комитет по бешенству, 1992) представлены в таблице 161.

Таблица 161

## 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 <b>антирабической вакцины и иммуноглобулина</b> . 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.
--	---

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 месяца, однако собственные антитела в достаточном количестве у пациента образуются через 2 недели 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 на 1 кг массы тела для гетерологичного препарата.

Для применения рекомендована вакцина антирабическая культуральная очищенная инактивированная концентрированная сухая, содержащая ослабленный штамм вируса бешенства Рабивак-Внуково-32, инактивированный УФ-облучением. В вакцине имеется примесь канамицина и следы бычьего сывороточного альбумина.

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 дни. Разовая доза вакцины составляет 2,5 МЕ. Объем вводимой дозы вакцины составляет 0,5 мл (для некоторых разновидностей вакцин - 1,0 мл), и 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), по первым буквам – ЕСНО.

#### 3.11.1. Энтеровирусная инфекция

##### Определение

Энтеровирусная инфекция – острое инфекционное заболевание, вызываемое кишечными вирусами из группы Коксаки и ЕСНО, и характеризующееся 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 энтеровирусов человека (68-71 типов).

Энтеровирус 70 типа является возбудителем острого геморрагического конъюнктивита.

Общими таксономическими признаками семейства являются:

1. размер вириона 15 - 35 нм.;
2. построение капсида по типу икосаэдрической симметрии из 4 структурных белков с молекулярными массами в 35, 28, 24 и 6-9 кД.;
3. отсутствие наружной оболочки;
4. наличие в качестве генома одноцепочечной РНК с молекулярной массой в 2,6 мД. или 7,4 тыс. нуклеотидных оснований;
5. общая для всех членов семейства стратегия генома.

Этеровирусы относительно устойчивы во внешней среде: выдерживают замораживание, воздействие 70% спирта, эфира, 5% лизола, но инактивируются при нагревании, высушивании, воздействии ультрафиолетового излучения, при воздействии 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), а также 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 желудочно-кишечного тракта. Нередко вирусы вызывают формирование воспалительной реакции в месте внедрения: герпангина, ринофарингит, энтеровирусная диарея. После первичного размноже-

ния 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. Лимфогенное 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 иммунологических реакций.

### **Клиника**

Инкубационный период при энтеровирусных заболеваниях составляет от 2 до 10 дней, в среднем – 3-4 суток. Энтеровирусные заболевания имеют ряд общих признаков. Все энтеровирусные заболевания начинаются остро.

При всех 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, мышечными и суставными болями, 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 тоже 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 (т.н. 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 (боли в эпигастрии умеренной интенсивности, периодически приступообразно усиливающиеся, 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 суток), 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 сутки заболевания 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 – т.н. HFМК-синдром (Hands-Fuss-Mund-Krankheit), протекающий с появлением элементов сыпи на коже ладоней, стоп, а также с образованием афт на слизистой 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 появляются умеренно выраженные боли в горле при глотании либо першение в горле. В зеве (чаще на передних небных дужках, реже – на слизистой мягкого неба, язычка, задней стенки глотки) на фоне умеренной гиперемии слизистой появляется папулезная энантема (элементы 1-2 мм. в диаметре). В дальнейшем элементы энантемы 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 энантемы, 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 суток 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 появляется конъюнктивит, обычно односторонний. Через 1-3 дня процесс захватывает и второй глаз. Больного беспокоят светобоязнь, слезотечение, чувство инородного тела в глазу; наблюдается отек век пораженного глаза, гиперемия и отечность конъюнктивы, часто – субконъюнктивальные кровоизлияния (чаще – в конъюнктиву верхнего века), иногда – химоз 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°C остро появляются интенсивные приступообразные боли в мышцах передней брюшной стенки, грудной клетки, спины. Боль усиливается при движении и кашле. Приступ болей длится 5-10 минут и повторяется через 0,5-1 часа. Иногда продолжительность болевого приступа может достигать 2 суток. 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 болей на дыхательную мускулатуру приводит к учащению дыхания, которое становится поверхностным. Интенсивные боли и фебрильная лихорадка сохраняются 2-3 дня; возможен рецидив заболевания с повторным подъемом температуры и возвратом болей. Эта клиническая форма энтеровирусной инфекции часто сопровождается признаками других клинических форм – герпангиной, экзантемой, нередко на 5-7 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 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 Лессажа (подвешивания): при поднимании ребенка за подмышки он подтягивает ножки к животу, производя сгибание в тазобедренных и коленных суставах. Весьма часто единственными симптомами серозного менингита, особенно у детей, являются упорная головная боль различной интенсивности и повторная рвота. Ввиду этого при наличии указанной симптоматики (интенсивная головная боль, рвота) даже при отсутствии (или недостоверном наличии) ме-

нингеальных знаков показана люмбальная пункция с целью исключения серозного менингита. Цереброспинальная жидкость 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 микролитре жидкости, из них 95-100% лимфоцитов). 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 суток заболевания цитоз в ликворе может быть довольно значительным (до 1000 третей или 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, ввиду чего во всех сомнительных случаях показано назначение антибиотиков в адекватных для гнойного менингита дозах. Обычно при энтеровирусных менингитах через 3-4 суток от начала заболевания ликворологическая картина становится типичной для серозных менингитов, и 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 взора 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 или 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 неба, 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 односторонние парепарезы/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 топике 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 периоде 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: постоянные, не иррадиирующие боли 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 выявляется снижение вольтажа зубцов во всех отведениях, нередко – желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы, в том числе частые (>5 за минуту) и политопные, замедление проводимости по а/в соединению или ветвям пучка Гиса (полные либо неполные блокады проводящей системы сердца на различных уровнях). При выпотном перикардите, кроме того, наблюдается подъем интервала ST во всех отведениях характерной корытообразной формы без дискордантных изменений зубца Т. Течение миокардитов и перикардитов энтеровирусной этиологии благоприятное.

**Энцефаломиокардит новорожденных.** Наиболее тяжелая форма энтеровирусной инфекции. Проявляется у новорожденных и детей первого

полугода 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 отдифференцировать от заболеваний иной этиологии, имеющих сходную клиническую картину (острый катар верхних дыхательных путей, энтеровирусная диарея, серозный менингит, миокардиты и перикардиты, коре-, краснухо- и скарлатиноподобная экзантема), особенно при диагностике спорадических 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 иммунофлуоресцентным методом.

Для выделения вируса используют смывы из носоглотки, кал (не менее 3-5 проб кала подряд), ликвор. Используют также серологические методы. Для серологической диагностики у больного забирают «парные сыворотки»: первую пробу крови на 4-5 день заболевания, вторую – после 14 дня болезни. 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**

Этиотропная терапия энтеровирусных заболеваний не разработана.

При большинстве клинических форм назначают симптоматические и общеукрепляющие средства.

При эпидемической миалгии показаны ненаркотические анальгетики, седативные и нестероидные противовоспалительные средства, назначаются глюкокортикостероидные гормоны коротким курсом (преднизолон 30-40 мг./сут.,- 5-7 суток).

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 цереброспинальной жидкости и нормализацией внутричерепного давления, так и со стимуляцией выработки эндогенных эндорфинов, имеющей место при проколе твердой мозговой оболочки.

Кроме того, назначаются витамины В1 и В6 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 серьезных менингитах – не менее 21 суток, 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 дозах от 1-2 мг./кг. в сутки до 10-15 мг./кг. в сутки в пересчете на преднизолон. При наличии клиники 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% растворов внутривенно капельно быстро; салуретики: лазикс (1-3 мг/кг 2-3 раза в сутки внутримышечно, внутривенно); онкотически и осмотически активные вещества (10% раствор альбумина, концентрированную плазму 10 мл./кг. внутривенно капельно, глицерин до 1 г./кг. перорально); эуфиллин (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% растворов глюкозы, 5-10% растворов 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 1,0 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% р-ра внутримышечно, внутривенно; фенобарбитал детям до 1 года - 5 мг./кг., после 1 года - 3 мг./кг. 25% раствор MgSO<sub>4</sub> и др. Для купирования миоклонических приступов используют антелепсин, нитрозепа, 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 остром периоде - парацетам 30 мг./кг. в сутки в виде 20% р-ра внутривенно, внутримышечно; в восстановительном периоде - липоевая кислота 1 -2 мг./кг. в сутки внутривенно, внутримышечно; аминалон от 0,5 г. до 3 г. в сутки в три приема; пантогам 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 производится 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 назначение 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, иглорефлексотерапии.

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-оральным 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 отдаленном периоде заболе-

вания сохраняются стойкие остаточные явления: ассиметричные вялые параличи, парезы и органические контрактуры. Полиомиелит известен также под названием детский церебральный паралич или 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 ультрафиолетовом облучении, воздействии обычных дезинфектантов, нагревании: практически мгновенно погибает при кипячении.

Известно три серологических типа вируса (I, II, III) и два штамма вируса: «дикий» штамм, первично циркулирующий в человеческой популяции, и вакцинный штамм, являющийся действующим компонентом живой аттенуированной вакцины Сейбина (Sabin), созданной в 1955 г. Показано, что вирус Сейбина может в процессе пассажа по организму иммунных и неиммунных лиц иногда спонтанно восстанавливать патогенные свойства (частота феномена – 1 : 1,3 млн. – 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 г.). Именно усиленной вакциной Солка производится иммунизация детей в США. В РБ 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-х лет); тем не менее, регистрируются случаи заболевания и у неиммунных взрослых.

Механизмы передачи – фекально-оральный (преобладает), реализуемый преимущественно алиментарным путем, а также 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, а также, 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 глоточно-го 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 гемато-энцефалический барьер и поражает ЦНС. Поражения, 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% - паралич (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 интегрироваться в геном клетки, вызывая развитие хронической, латентной либо прогредиентной инфекции. Латентная инфекция клинически не проявляется; однако, воздействие каких-либо неблагоприятных факторов в отдаленном периоде после инфицирования приводит к активации инфекции и появлению параличей и парезов.

После перенесенного полиомиелита формируется стойкий (вероятно, пожизненный) типоспецифический иммунитет.

### **Клиника**

Инкубационный период полиомиелита, вызываемого диким штаммом – 2-35 дней (в среднем 5-12 дней).

Инкубационный период полиомиелита, вызванного вакцинным штаммом – не менее 4, 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:

1. спинальная;
2. бульбарная;
3. понтинная;
4. энцефалитическая;
5. полирадикулоневритическая;
6. смешанная;

Заболевание имеет четкую цикличность:

1. инкубационный период (5-12 дней);
2. продромальный период (1-5 дней, в среднем – 3);
3. препаралитический период (1-6 дней);
4. паралитический период (с 10-12 дня заболевания, продолжается около двух недель);
5. восстановительный период (с момента прекращения появления новых параличей и появления первых признаков восстановления функции пораженных мышц; до 2-х лет с начала заболевания);
6. 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 сутки), отмечается першение в горле, гиперемия зева, насморк, сухой кашель. Одновременно появляются боли в животе (обычно разлитые, приступообразные, спастического характера, умеренной интенсивности) и жидкий стул энтеритного характера; возможны 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, ВСД по гипертоническому типу.

**Серозный менингит** полиовирусной этиологии имеет типичную для серозных менингитов клинику: отмечается 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 (Лессажа)). В ликворе отмечается умеренно выраженный (до нескольких сотен форменных элементов в микролитре) лимфоцитарный плеоцитоз, уровень белка нормальный или незначительно повышен, показатели гликорахии нормальные.

Течение серозного менингита доброкачественное, на 2-3 неделе обычно происходит нормализация ликворологических показателей.

**Паралитическая форма** развивается реже всех остальных, но именно она определяет частоту инвалидизации и смертность, ассоциированные с полиомиелитом. Наиболее часто встречается спинальная разновидность паралитической формы, описанная далее. Клиника продромального периода соответствует клинике непаралитической формы: наблюдается первая волна лихорадки (иногда до 39-40° С), слабость, гипергидроз, красный дермографизм, гиперемия зева, насморк, кашель, часто – послабление стула, боли в животе различной интенсивности. Продолжительность первой волны лихорадки – 1-3 дня. Во время препаралитического периода появляются боли по ходу нервных стволов, парестезии, симптом «скованности позвоночника». Может появиться 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 появлению параличей непосредственно предшествует вторая волна лихорадки (у некоторых больных температура не нормализуется вообще, 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 поражение может коснуться любых мышц, в том числе мышц 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 ведет к развитию типичной для больных ДЦП детей позы с разведенными в стороны бедрами.

Параличи при полиомиелите периферические (вялые): отсутствует или резко снижается мышечный тонус, отсутствуют или резко снижены сухожильные рефлексy, 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 дню паралитического периода. С 10-14 дня паралитического периода начинают определяться явления атрофии пораженных мышц: конечности постепенно утончаются, кожа их становится бледной, холодной (иногда – синюшной). Тяга неповрежденных мышц приводит к изменению формы конечностей и позвоночника, их деформации, вначале – обратимой, в дальнейшем – стойкой, и развитию органических контрактур.

С момента прекращения появления новых параличей начинается восстановительный период. Он продолжается до 2-х лет, однако наиболее

активно протекает в первые 1-2 месяца. В это время восстанавливается функция части пораженных мышц, полностью либо частично.

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 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 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 неба), дисфагия, причем жидкие пищевые массы могут выливаться через нос (парез мышц пищевода, мягкого неба); возможно 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, вследствие чего обычно и наступает смерть больных. Вся паралитическая симптоматика при бульбарной форме развивается на 1-2 сутки заболевания.

При *понтинной* форме развивается 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, аг-

рессия, 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 диагностика с миелитами иной этиологии, ботулизмом, травматическими невритами, миопатиями, клещевым энцефалитом.

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 день (фекалии) и на 2-3 неделе (сыворотка крови).

Кровь больного также направляется на серологическое исследование (ИФА, РПГА) в день постановки первичного диагноза и повторно – через 3-4 недели 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 он вводится парентерально (внутривенно).

Лечение включает также дегидратацию (применение петлевых диуретиков, осмодиуретиков на фоне инфузионной терапии, объем которой составляет примерно 75-80% от рассчитанной физпотребности).

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 производится по назогастральному зонду.

В восстановительном периоде – с самых ранних сроков ЛФК (активные и пассивные движения в пораженных конечностях), массаж, физиопроцедуры, в отдаленном периоде – иппотерапия (лечебные занятия верховой ездой). Кроме того, при сохранении болевого синдрома продолжается назначение анальгетиков; назначают также средства, улучшающие нервно-мышечное проведение импульса (например, антихолинэстеразное средство прозерин), витамины группы В и витамин С, средства, улучшающие трофику нервной ткани (пирацетам, ноотропил, глутаминовая кислота, а также сермион, трентал, кавинтон, стугерон, октавегин, никотиновая кислота внутривенно, курсами).

В отдаленном периоде может быть рассмотрен вопрос о хирургической коррекции контрактур посредством пересадки точек прикрепления работающих мышц на новые места.

Применяется также курортное лечение (не должно быть преждевременным – в некоторых случаях может привести к рецидиву заболевания).

Больные выписываются из стационара не позднее 40 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 дня появления признаков заболевания.

*Специфическая профилактика:* в Республике Беларусь и Российской Федерации производится 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 1 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 по одному разу при каждой ревакцинации). Таким образом, к моменту поступления в школу (6 лет) ребенку должно быть сделано 5 прививок оральной полиовакцины (ОПВ).

В США производится инактивированной усиленной вакциной Солка (ИПВ), что более безопасно, поскольку исключает случаи вакциноассоциированного 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 (по-

сколькx 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. Папилломовирусная инфекция

#### Этиология

Вирус папилломы человека (ВПЧ) - высокоспецифичный в отношении человека вирус - член семейства папововирусов, 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 (табл. 162).

Таблица 162

Типы ВПЧ, обнаруживаемые при различных поражениях кожи и слизистых оболочек

Клинические проявления	ВПЧ типы
Кожные поражения	
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 Бютчера	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
Поражения слизистых гениталий	
Condylomata accuminata	6, 11, 42, 43, 44, 54, 74
Некондилломатозные 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
Поражения слизистых оболочек экстрагенитальной локализации	

Папиллома гортани	6, 11, 30
Карцинома миндаины	16, 33

На основании вероятности вызывать предраковые изменения и инвазивный рак, ВПЧ типы 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.

### **Патогенез**

Человеческий папилломавирус – вирус, существующий как в свободной эписомальной, так и интегрированной форме.

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, так как вирусная ДНК берет контроль над клеточным генетическим материалом для производства ВПЧ - кодированных белков. Не интегрированная инфекция является продуктивной инфекцией, при этом производятся неповрежденные вирусные частицы.

Парадоксально, что продуктивная инфекция кончается 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 высоко чувствительны к инфекции. Достаточно попадания единичных вирусных частиц, чтобы вызывать инфекционный процесс. Экспрессия генов и репликация ДНК ВПЧ тесно сопряжены 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 копий 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 важ-

ной, так как благодаря ей становится понятным механизм развития папилломатоза. Кроме этого, важным обстоятельством является выяснение внутритканевой 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 чаще локализуются на тыльной и ладонной поверхностях кистей и пальцев, на коже стоп, в том числе 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, ороговевшая. Субъективных ощущений бородавки обыкновенные не вызывают; только травмированные и воспаленные бородавки могут вызывать болезненность, жжение.

**Плоские, или юношеские, бородавки** встречаются так же 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 размеров зерна чечевицы до 3-х 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, и 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 генитального 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.

Соответственно ВПЧ инфекция может протекать в клинической, субклинической и латентной форме (табл. 163).

Таблица 163

Аногенитальная ВПЧ-инфекция и ассоциированные заболевания  
(E.M.De Villiers, 1998; A.J. Roberison, 1989; A. Schneider, 1990)

Формы течения	Клинические проявления
<b>Клиническая форма</b> (видимая вооруженным глазом или невидимая, но при наличии соответствующей симптоматики)	- бородавки (кондиломатоз, плоские кондиломы, вульгарные бородавки); - симптоматические внутриэпителиальные неоплазии (ВН) на ранних стадиях, койлоцитоз, дискератоз при отсутствии дисплазии (плоские кондиломы).
<b>Субклиническая форма</b> (невидимая невооруженным глазом и бессимптомная; выявляется только при кольпоскопии или цитологическом или гистологическом обследовании)	- асимптоматические внутриэпителиальные неоплазии (ВН) на ранних стадиях, койлоцитоз, дискератоз при отсутствии дисплазии (плоские кондиломы).
<b>Латентная форма</b> (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-Левинштейна.

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 берденно-паховые складки.

Течение заболевания хроническое, так как кондиломы не склонны к самопроизвольному исчезновению. Симптомы заболевания в период обра-

зования кондилом часто отсутствуют. Во время быстрого роста кондилом отмечаются выделения с мацерацией и мокнутием. В зависимости от локализации остроконечных кондилом больные могут жаловаться на боли при мочеиспускании, половом сношении, дефекации.

**Гигантская кондилома Бушке-Левинштейна.** 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 возникновения ее 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-Левинштейна является ее прогрессирующий рост, вследствие чего опухоль может разрушить крайнюю плоть, внедриться в кавернозные тела, прорасти в подлежащие ткани. Отмечается выраженная тенденция к возникновению рецидивов, 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 (ЦИН-I, ЦИН-II, ЦИН-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% от 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 6 и 11 типы ВПЧ, 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. Существуют три основных категории лабораторных методов определения ДНК ВПЧ: неамплификационные, амплификационные и сигнальные амплификационные (табл. 164).

Таблица 164

### Методы обнаружения ДНК вирусов папилломы человека

Категории методов	Названия методов
Неамплификационные	Дот-блот, саузерн-блот гибридизация, гибридизация <i>in situ</i> на фильтре и в ткани
Амплификационные	Полимеразная цепная реакция - ПЦР, лигазная цепная реакция - ЛЦР
Сигнальные амплификационные	Системагибридной ловушки - Digene Hybrid Capture System II

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 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.

### Лечение

Лечение папилломавирусной инфекции представляет значительные трудности, требует много времени и применения комплексной терапии.

Терапевтические подходы к лечению достаточно многообразны. Достаточно часто применяется химическая цитодеструкция (табл. 165).

Таблица 165

## Химическая цитодеструкция.

Препарат	Механизм действия
Подofilлин (подofilло-токсин)	Средство с прижигающим и мумифицирующим действием. Смола, полученная из растения подофилла, обладающая цитотоксическим эффектом, при местном применении вызывает некроз остроконечных кондилом. Применяется 10 - 25% раствор наружно 2 раза в сутки до исчезновения кондиломы, но не больше 5 недель.
Резоцин (резорцинол)	Производное фенола, обладает кератолитическими свойствами. Применяется 5 - 10% мазь для смазывания кондилом.
Ферезол	Комбинированный препарат: смесь фенола 60% и трикрезола 40%. 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 ультразвуковым скальпелем, диатермической петлей, электрорадиоволновым прибором. Обязательным условием проведения любого варианта иссечения является исключение инвазивной карциномы при клиническом обследовании, кольпоскопии, цитологическом и морфологическом исследованиях.

**Криодеструкция.** В качестве хладагента используют жидкие газы: азот (температура кипения  $-196^{\circ}\text{C}$ ), закись азота ( $-89^{\circ}\text{C}$ ) и углекислый газ ( $-78^{\circ}\text{C}$ ). Применяют криозонды с наконечниками различной формы, которые подбирают в соответствии с размерами патологического участка, что позволяет индивидуализировать воздействие по площади поражения и глубине замораживания. Рекомендуется использовать наконечник, рабочая поверхность которого на 2 - 2,5 мм. превышает площадь очага поражения. Время замораживания определяется давлением хладагента в системе. Глубина некроза составляет 5 мм.

**Лазеротерапия.** В гинекологической практике используют  $\text{CO}_2$ -лазер. Энергия лазерного излучения распространяется со скоростью света и вызывает в тканях выраженные деструктивные изменения вследствие резкого нагревания до  $394^{\circ}\text{C}$  и абсорбции путем выпаривания внутри – и межклеточной жидкости. Выпаривание проводят под контролем операционного кольпоскопа. На влагалищную часть шейки матки обычно используют энергию 500 - 1000 Вт./см.<sup>2</sup>, 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 манипуляци-

ей с помощью кольпоскопии и окраски раствором Люголя определяют локализацию поражения. Патологический участок выпаривают, захватывая 3 - 5 мм. нормальной ткани. Через 4 - 5 недель наступает полная эпителизация. Оптимальное время для проведения процедуры – первая фаза менструального цикла (для исключения возможной беременности). Эффективность метода при лечении ЦИН, 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 недель. Абсолютным противопоказанием к ДЭК является наличие кардиостимулятора и нарушение сердечного ритма органического происхождения. Эффективность ДЭК – 55 – 85 - 97%. Осложнения: инплантационный 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, телеангиоэктазий и субэпителиальных гематом).

**Фотодинамическая терапия.** Псорален 5 – 8 метоксипсорален обладает высокой чувствительностью к длинноволновым УФ-лучам, под влиянием последних в его молекулах 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 противовирусная и иммуномодулирующая химиотерапия (табл. 166).

Таблица 166

#### Антивирусная и иммуномодулирующая химиотерапия

Циклоферон	Стимулирует образование $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ - интерферонов. Препарат влияет на показатели Т-клеточного иммунитета и макрофагально-фагоцитарную систему.
Ронколейкин	Генноинженерный аналог эндогенного цитокина – интерлейкина 2 человека.

Амиксин	Индуктор эндогенного интерферона, стимулирует образование $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ - интерферонов
Имиквимод	Индуктирует синтез интерферона $\alpha$ и других цитокинов.
Иммуномакс	Иммуномодулятор. Активирует секрецию цитокинов (интерлейкин 8, интерлейкин 1 $\beta$ ).
Виферон	Комбинированный препарат, действие обусловлено эффектами входящих в его состав человеческого рекомбинантного интерферона 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 интерфероном.

Латентная стадия жизненного цикла вируса папилломы 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 интерферонов  $\alpha 2$ , противовирусных препаратов и иммуномодуляторов.

При наличии в анамнезе рецидивов папилломатоза половых органов и гортани показана общая терапия противовирусными препаратами и иммуномодуляторами.

При множественном папилломатозе на площади более 2 см<sup>2</sup> общая иммуномодулирующая и противовирусная терапия показаны в течение 1 - 6 месяцев.

Эффективность монотерапии деструктивными методами экзофитных кондилом составляет 50 - 94%, уровень рецидивирования исчисляется 25% в течение трех месяцев после лечения. Рецидивы по большей части 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 целесообразно проведение иммуномодулирующей и противовирусной терапии. Постлечебный мониторинг не стандартизован. Показан регулярный контроль с проведением кольпоскопии и цитологического исследования.

Выбор метода лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) основывается на сопоставлении результатов клинических, эндоскопических и морфологических исследований и зависит от сущности

выявленного патологического процесса, его распространенности в пределах шейки матки, степени клеточной атипичности, 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 цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

При ЦИН I проводят локальную деструкцию. Возможно динамическое наблюдение в течение 3-х месяцев с проведением в течение этого времени консервативного лечения. При отсутствии регрессии патологических изменений, показано вмешательство, направленное на деструкцию измененного участка эктоцервикса.

При ЦИН II у больных в возрасте до 40 лет могут быть проведены диатермоэлектрокоагуляция, криодеструкция или лазероиспаризация патологически измененных участков шейки матки. Пациенткам с деформацией шейки матки в возрасте старше 40 лет показаны 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 ЦИН III проводится конусовидная эксцизия с резекцией не менее 2/3 цервикального канала с последующим гистологическим исследованием материала. Экстирпация матки служит операцией выбора при наличии другой патологии половых органов, требующей оперативного лечения, а также при неполном удалении пораженной ткани методами иссечения и при сомнениях в достоверности гистологического исследования образца ткани.

Постлечебный мониторинг пациенток с ЦИН 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 инфицировано вирусом в субклинической форме.

Во время беременности видимые кондиломы часто рецидивируют, имеют тенденцию к разрастанию и становятся рыхлыми.

Лечение беременных желательнее проводить на ранних сроках беременности, соблюдая особую осторожность. Рекомендуется применять только физические деструктивные методы (криотерапию, СО<sub>2</sub>-лазер). Цитологические препараты - подофиллин, подофиллотоксин и 5-фторурацил - противопоказаны для лечения беременных.

Аналогичные подходы должны соблюдаться и при выборе метода лечения детей. ВПЧ 6 и 11 типов могут вызывать ларингеальный папилломатоз у детей. Путь передачи инфекции (трансплацентарный, при прохождении плода по родовому каналу или постнатальный) в каждом конкретном случае трудно или невозможно установить. Описаны случаи ларингеального папилломатоза у детей, рожденных с помощью кесарева сечения, поэтому кесарево сечение не должно выполняться с единственной целью - предупредить заражение ВПЧ новорожденного, хотя установлено пятикратное снижение инфицирования новорожденных после кесарева сечения.

В лечении респираторного рецидивирующего папилломатоза применяют эндоскопические оперативные методы лечения.

У больных с папилломавирусной инфекцией часто наблюдается нарушение микробиоценоза влагалища - резкий дефицит лактобацилл, избыток условно патогенной микрофлоры. Отмечается значительная обсемененность дрожжеподобными грибами. В большом проценте случаев имеет место инфицированность микроорганизмами, передающимися половым путем - хламидиями, микоплазмами, вирусом простого герпеса 2-го типа. Необходимо назначение этиотропной терапии, а также коррекция микробиоценоза влагалища назначением 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, характеризующееся 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 тот факт, что антигенная структура вируса стабильна, после перенесенного заболевания остается прочный 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 месяцев, а при

18-20°C несколько дней. Однако быстро погибает под действием 2% формалина, 1% лизола, ультрафиолетового облучения.

### **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, так как 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. Поражение других железистых органов и нервной системы развивается спустя 5-10 суток после воспаления околоушных или/и 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 экзокринной 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 том числе стертые и атипичные);
- среднетяжелые;
- тяжелые.

Б. Инаппарантная форма инфекции.

Резидуальные явления эпидемического паротита:

- атрофия яичек;
- глухота;
- диабет;
- бесплодие;
- нарушение функций центральной нервной системы.

Для эпидемического паротита, протекающего типично, характерно острое начало с повышения температуры тела до 38-40°C, головными и мышечными болями, слабостью. Лихорадка достигает максимальной выраженности на 2-ой день болезни и продолжается 4-7 дней. На фоне лихорадки в 35% случаев появляется увеличение околоушных слюнных желез. Обычно процесс начинается с одной околоушной железы, а затем поражается вторая железа (в 60% случаев). Причем железы увеличены в размерах, 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 появлением отека 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 в народе и возникло 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 гиперемия 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 день заболевания. У пациентов появляется чувство тяжести в мошонке и боли в яичке, усиливающиеся при ходьбе и мочеиспускании. Эти проявления ассоциированы с новым подъемом температуры тела до 38-39°C. Чаще всего поражается правое яичко, но у части больных процесс может быть двухсторонним.

Панкреатиты обычно развиваются остро на 5-9 день заболевания. При этом наблюдается ухудшение общего состояния, новый подъем температуры тела, тошнота, рвота, боли в животе, иррадиирующие 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 поражения чаще развиваются на 3-5-й день от момента поражения слюнных желез и характеризуются появлением повторной рвоты, 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 используются реакция связывания комплемента (РСК), реакция торможения гемагглютинации (РТГА) с парными сыворотками с интервалом в 10-14 дней. Диагностическим считается нарастание титра антител в 4 раза. Наиболее перспективным методом диагностики является иммуноферментный анализ (ИФА). Специфические IgM обнаруживаются в остром периоде 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 интерферона (неовир, циклоферон, амиксин) или/и виферон. Виферон применяется ректально по 2 свечи в день с 12-часовым интервалом. Продолжительность терапии колеблется от 5 до 10 суток, в зависимости от тяжести течения. При развитии орхитов обязательно назначение глюкокортикостероидов (преднизолон по 60-80 мг. в сутки), ношение суспензория около 2-3 недель.

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 дня заболевания. Среди 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 жи-

вые аттенуированные штаммы вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита. Первую вакцинацию проводят в 12-15 месяцев жизни ребенка, вторую – в 6 лет; если вакцинация не проводилась либо по каким-то причинам была отложена, то ее производят той же вакциной в 11-12 лет. В Российской Федерации с этой же целью может использоваться вакцина Д. Т. Вакс (первая вакцинация – в 5 месяцев, вторая – в 6 лет).

### **3.14. Коронавирусная инфекция**

#### **Определение**

Коронавирусная инфекция – острое антропонозное инфекционное заболевание вирусной природы, характеризующееся слабо выраженной интоксикацией, поражением слизистой носа, а иногда и желудочно-кишечного тракта.

#### **Этиология**

Возбудителем коронавирусной инфекции является РНК-содержащий вирус. Вирион содержит одну однонитчатую молекулу РНК, которая является наиболее стабильной из всех известных вирусных РНК. Вирусы хорошо переносят высушивание и низкие температуры, но при температуре 56°C погибают за 10-15 минут, 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 тот факт, что коронавирусы могут выделяться из кишечника, то 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 заболевания 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 реакции иммунофлюоресценции. Из серологических реакций используют иммуноферментный анализ (ИФА) и реакцию связывания комплемента (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 (кодеин фосфат, либексин, глаувент и др.) и средства для купирования ринита (називин, виброцил и др.). При возникновении диареи проводится общепринятая регидратационная терапия.

### **Профилактика**

*Неспецифическая профилактика:* как при инфекционных заболеваниях с респираторным и фекально-оральным 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, слюнотечением, 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 часов (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 высо-

хшей 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 ультрафиолетовые 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, на 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 суток. Процесс часто осложняется вторичной бактериальной инфекцией. Взрослые животные выздоравливают, но на 20-30% теряют хозяйственную ценность, молодняк часто погибает. При злокачественной форме преобладают признаки 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 гг. 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 -

истребительно-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 желудочно-кишечного тракта, 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 аффект. Из места первичного поражения (кожа, слизистая оболочка) вирус после своего накопления проникает в кровь и распространяется по всему организму, причем основным местом поражения вирусом 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°C) и симптомами выраженной общей интоксикации.

### **Клиника**

Инкубационный период - от 2 до 12 суток (в среднем 3-8 дней). Заболевание начинается внезапно. Появляется сильный озноб, боли в мышцах, температура тела повышается и уже в первые - вторые сутки достигает максимума - 38-40°C. На таком уровне лихорадка сохраняется в течение 5-6 дней. Спустя 1-2 дня после появления 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 появляется конъюнктивит (часто односторонний), а также рези при мочеиспускании (ввиду развития уретрита). Через 1-2 дня после этого происходит высыпание везикул величиной от просяного зерна до крупной горошины по краю языка, на деснах, на небе и на губах. 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, небе, иногда на слизистых оболочках носа, влагалища, уретры, на конъюнктивах. У детей ящур может сопровождаться развитием острого гастроэнтерита. У некоторых больных высыпания появляются на коже, особенно на кистях, стопах, голенях, вокруг рта. Характерно поражение кожи в межпальцевых складках и около ногтей. Период высыпания длится около недели. 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 проявлений.

В целом ящур у людей протекает благоприятно, осложнений обычно не наблюдается (очень редко из-за присоединения вторичной бактериальной флоры могут быть пневмонии 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 заразиться от людей, больных любой клинической формой ящура, в том числе 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 выявление непосредственного контакта больного с больными ящуром животными, либо факта употребления продуктов животноводства (молоко, сметана, сливки, творог, масло), приготовленных из сырого молока животных, больных ящуром.

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 части 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 интерферона и индукторов интерферона, обладающих противовирусной активностью. Большое значение имеет уход за больным и организация питания. При выраженных поражениях слизистой оболочки ротовой полости пища должна быть в жидком или полужидком виде (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 по 0,1 г. анестезина в порошке. Для уменьшения болей используют также мази, содержащие анестезин и новокаин. При поражении глаз применяют 30% раствор альбуцида. 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 также 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 ящуре 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; син. вакцина) - инфекционная болезнь, вызываемая вирусом коровьей оспы, генетически близким возбудителю натуральной оспы, передающимся человеку контактным путем от

крупного рогатого скота, характеризующаяся 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. Обыкновенно 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 дню заболевания везикулы вскрываются, их содержимое подсыхает и образует корочку, которая отпадает еще через 1-2 недели. 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, незначительное 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 года. 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 безошибочно поставить диагноз.

Дифференцировать иногда приходится с ложной коровьей оспой (*variola vaccina 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**

Этиотропная терапия не разработана. Применяется симптоматическая терапия – обработка везикул бриллиантовым зеленым либо метиленовым синим.

При нагноении везикул назначаются 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. Норфолк вирусная инфекция**

#### **Определение**

Норфолк вирусная инфекция – острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом Норфолк и родственными ему вирусами, характеризующееся умеренно выраженной интоксикацией и преимущественным поражением органов пищеварения с развитием симптомов гастроэнтерита.

#### **Этиология**

Возбудители заболевания – вирус Норфолк (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, так как заболевания 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 Норфолк. 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 Норфолк 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 чего 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 появления болей в животе, тошноты, затем появляется рвота и понос или только диарея без признаков поражения желудка. Температура тела повышается примерно у 50% больных, инфицированных вирусом Норфолк, лихорадка обычно субфебрильная и сохраняется в течение 1-2 дней. Стул жидкий, водянистый, без патологических примесей; дегидратация свыше 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 ОКЗ.

*Специфическая профилактика:* не разработана.

## Глава 4

# 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 микрона, 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 расположены 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, пластиды, 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), артрспоры, 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 мико-

зы). Грибы вызывают у человека поражения кожи, ее придатков, а иногда и внутренних органов (табл. 167).

Таблица 167

## Международная классификация микозов

Группы	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 (кандидиаз, молилиз)	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.
Кокцидиоидомикоз	Острый легочный кокцидиоидомикоз. Хронический легочный кокцидиоидомикоз. Легочный кокцидиоидомикоз неуточненный. Кожный кокцидиоидомикоз. Кокцидиоидомикозный менингит. Диссеминированный кокцидиоидомикоз. Другие виды кокцидиоидомикоза. Кокцидиоидомикоз неуточненный.
Гистоплазмоз	Острая легочная инфекция, вызванная <i>Histoplasma capsulatum</i> . Хроническая легочная инфекция, вызванная <i>Histoplasma capsulatum</i> . Легочный гистоплазмоз неуточненный. Диссеминированный гистоплазмоз. Гистоплазмоз неуточненный. 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.
Паракокцидиоидомикоз	Бразильский бластомикоз. Болезнь Лютца. Легочный параккокцидиоидомикоз. Диссеминированный параккокцидиоидомикоз. Другие виды параккокцидиоидомикоза. Паракокцидиоидомикоз 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	Аспергиллема. 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.
Зигомикоз	Легочный мукормикоз. Риноцеребральный мукормикоз. Гастроинтестинальный мукормикоз. Кожный мукормикоз. Диссеминированный мукормикоз. Диссеминированный мукормикоз. Другие зигомикозы. Зигомикоз неуточненный.
Мицетома	Истинная мицетома. Актиномицетома. Мицетома неуточненная.
Другие микозы	Лобомикоз. Риноспоридиоз. Аллешероз. 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 антианти-

ков, кортикостероидов и других видов иммунодепрессивной терапии, тенденция к снижению общей иммунореактивности у населения способствуют учащению случаев и торпидному течению эпидермомикозов, кандидоза, в том числе 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, scuris)*.

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 схожи с дерматофитиями, и могут встречаться в зонах с умеренным климатом.

*Trichophyton rubrum* активизирует ДНК и РНК - содержащие вирусы (вирусы папилломы человека, вирус простого герпеса), усугубляет снижение интерферогенеза, что способствует развитию кератом, бородавок, невусов, 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. 34). В отношении возбудителей микозов противогрибковые препараты проявляют различную активность (табл. 168). 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.

Таблица 168

Степень активности антигрибковых препаратов

Виды грибов	Препараты				
	Гризеофульвин	Кетоконазол	Флуконазол	Итраконазол	Тербинафин
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. 169).

Полиеновые антибиотики обладают фунгистатическим, а в высоких дозах и фунгицидным действием, особенно в отношении грибов рода *Candida*. Необходимо отметить активность амфотерицина В, который эффективен при ряде грибковых заболеваний не поддающихся лечению другими противогрибковыми средствами: бластомикозе, криптококкозе, кокцидиоидозе, гистоплазмозе, плесневых микозах, 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 (ЦПМ) и потере клеткой низкомолекулярных водорастворимых соединений ( $K^+$ ,  $NH_4^+$ , фосфаты, аминокислоты) и подавлению жизнедеятельности микроорганизмов. Полиеновые антибиотики могут быть успешно применены у тяжелых, ослабленных больных, и у пациентов со сниженным иммунитетом.

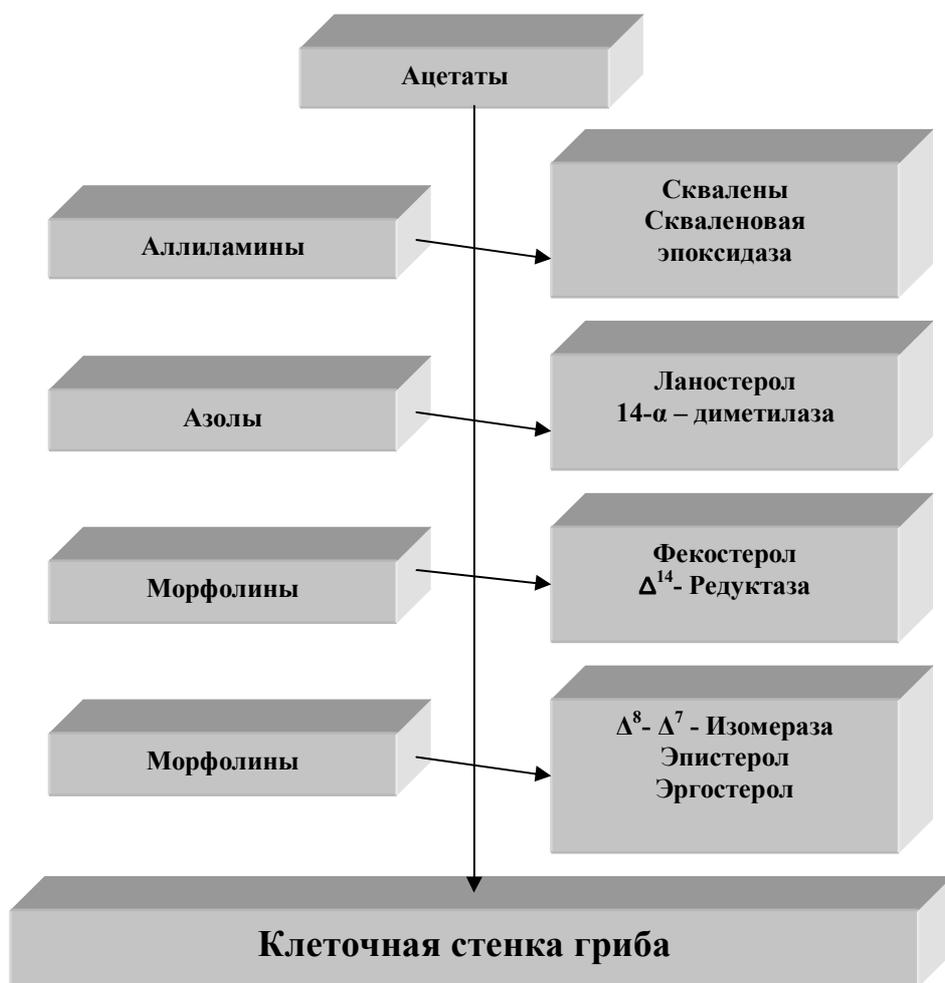


Рис. 34. Механизм действия противогрибковых препаратов.

Важным достоинством полиеновых антибиотиков является возможность их применения при хронических и тяжелых формах заболеваний.

Таблица 169

Классификация противогрибковых препаратов для перорального  
и парентерального применения

№	Группы	Представители
1	Полиеновые антибиотики	Нистатин, леворин, амфотерицин В, амфоглюкамин, микогептин
2	Синтетические препараты группы имидазола	Кетоконазол, флуконазол
3	Препараты разных групп: -производные триазола -производные аллиламинов -антибиотик, продуцируемый <i>Penicillium nigricans</i>	Итраконазол Тербинафин Гризеофульвин

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. Чаше осложнения наблюдаются при парентеральном применении 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: дерматомикозах и онихомикозах, вызванных бластомицетами; микозе волосистой части головы; влагалищном микозе, бластомицетозе полости рта и ЖКТ, мочеполовых органов и других микозах внутренних органов.).

Характерной особенностью кетоконазола является его эффективность при приеме внутрь, как при поверхностных, так и при системных микозах. "Низорал" подавляет 14- $\alpha$ -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 артралгии, миалгии, гипертензию. Усиление явлений остеопороза, вплоть до патологических переломов, связывают со снижением концентрации витамина D. Наиболее эффективно применение "Низорала", если его таблетизированную 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 кетаконазола, 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-альфа-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 том числе 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, паракокцидиоидомикозе, бластомикозе. Механизм противогрибкового действия связан с ингибированием синтеза эргостерола, являющегося важным компонентом клеточной мембраны. При приеме внутрь итраконазол полностью абсорбируется и его максимальная концентрация определяется в плазме через 3-4 часа. Накапливается в коже и ее придатках, подкожной клетчатке, легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и мышцах.

Хороший клинический эффект можно получить применяя 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 каждом сале она становится в 4-5 раз выше, чем в плазме, и остается на этом уровне в течение недели. 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 дерма-

тофитов, 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 стероидов в клетке грибка, что приводит к дефициту эргостерина и внутриклеточному накоплению сквалена и вызывает его гибель. Кроме того, он подавляет активность скваленэпоксидазы клеточной мембраны грибка.

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 Р-450 и поэтому не влияет на метаболизм различных медикаментозных средств. Препарат не обладает эмбриотоксичностью, тератогенным и мутагенным эффектами. Ламизил не действует отрицательно на метаболическую активность лейкоцитов, хемотаксис, фагоцитоз. Его метаболиты, в частности, карбоксибутил- и диметилкарбоксибутилтербинафин 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). Не эффективен при кандидозе. Назначают при лечении больных фавусом, трихофитией, микроспорией волосистой части головы и гладкой кожи. Механизм действия связан с образованием комплексов с растворимой РНК, последующему угнетению синтеза белка, нарушению структуры клеточной стенки гриба.

#### 4.1. Дерматофитии

Возбудителями дерматофитий являются нитчатые грибы, которые поражают эпидермис, придатки кожи, вызывают воспалительную реакцию дермы (табл. 170), отличаются высокой контагиозностью; распространены повсеместно.

## Возбудитель и источник 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
Тихофития (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,
  - 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 недель (табл. 172).

### *Стертая эпидермофития стоп*

Излюбленная локализация: III-IV межпальцевые складки. Клинические симптомы: шелушение. Субъективные ощущения: возможен легкий зуд. Дифференциальный диагноз: руброфития, кандидоз складок, опрелость, эритразма, пиодермии. Лечение: 2 % йод; нитрофунгин, ундецин, микосептин и др. местные антимикотики.

### *Интертригинозная эпидермофития стоп*

Излюбленная локализация: III-IV межпальцевые складки. 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 крышкой ("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 недель (табл. 172).

### *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: per os тербинафин (ламинил), итраконазол (орунгал), кетоконазол (низорал) (табл. 172). Параллельно проводят медикаментозное или хирургическое удаление пораженных ногтей, лечение ногтевого ложа кератолитическими и фунгицидными средствами.

### **Диагностика**

При микроскопии чешуек, крышек пузырей, соскобов ногтей выявляют септированный или артрспоровый 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, околосоудистая инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами, фибробластами, нейтрофилами.

### 4.1.2. Руброфития

#### Этиология

Руброфития вызывается красным трихофитом, 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, наблюдается 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);
- гладкой кожи и складок;
- 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. При дисгидротической форме пузырьки, эрозии, мокнутие. Субъективные ощущения: периодически - 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 голени пораже-

ние напоминает узловатую или индуративную эритему, папуло-некротический туберкулез, на лице - красную волчанку, другие дерматозы. Субъективные ощущения: зуд. Обычно проводят местное лечение (кератолитические и фунгицидные средства); при его неэффективности назначают системные антимикотики (табл.).

#### *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 разделе «Онихомикозы».

При торпидных и распространенных формах руброфитии проводится системное лечение противогрибковыми антибиотиками (табл. 172) в течение 2-3 недель. 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).

#### **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.

### **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 (табл.) 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 (“керион цельсия”) при надавливании на которое из волосяных фолликулов выделяется гной (с-м “медовых сот”); процесс заканчивается рубцеванием. Волосистая часть лица - паразитарный сикоз, рубцовые изменения. Гладкая кожа - фурункулородный инфильтрат, нагноение, рубец. Субъективные ощущения: боль. Возможный исход: частичная гибель волосяных фолликулов,

самоизлечение в течение 2-3 месяцев 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.

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 тяжелыми нагноительными формами. Назначение по 94 мг/сут при массе тела до 20 кг и по 187 мг/сут при массе тела от 20 до 40 кг приводит к излечению микроспории с поражением длинных и пушковых волос у всех детей в сроки от 4-8 до 12 нед. Под влиянием 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, головные боли, головокружения (1,3%).

При местном применении иногда могут возникнуть покраснение кожи, зуд или жжение.

#### **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.

### **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.

### **Клиника**

Инкубационный период длится 4-6 недель. В настоящее время встречается достаточно часто. Заражение происходит от кошек, собак, предметы, содержащие элементы гриба (зоонозная форма). Антропонозная форма, вызываемая ржавым микроспорумом, встречается редко. Возможный исход: без лечения протекает длительно, к периоду полового созревания наступает самоизлечение, рост волос восстанавливается.

Клинические разновидности: зоонозная, антропонозная формы.

*Микроспория зоонозная, локализирующаяся 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, выявляются явления фолликулярного кератоза.

### **Диагностика**

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.

### **Лечение**

Противогрибковые антибиотики назначаются внутрь у больных с поражением волосистой части головы и с множественными очагами на коже (более 3-х). Гризеофульвин, кетоконазол, итраконазол, ламизил внутрь (табл. 171). Поливитамины. Местно: фунгицидные средства, бритье волос через 4-5 дней.

Гризеофульвин обладает дермо- и онихотропностью, противовоспалительными и сосудорасширяющими 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 ан-

тикоагулантов, нитроглицерина, сустака, нитронга. Их прием на фоне терапии гризеофульфином вызывает гиперемию лица, головные боли, нитритные кризы. Гризеофульфин 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 гризеофульфин усиливает. При гельминтозах ухудшается всасываемость гризеофульвина и удлиняется время санации от грибов (необходима дегельминтизация).

Наиболее частые осложнения терапии гризеофульфином: токсико-аллергические реакции, лекарственная непереносимость, фотосенсибилизация, редко - отек Квинке. Нередко беспокоят головная боль, диспепсия, боли в сердце, явления дисбактериоза, в некоторых случаях возможны: обратимая лейкопения, снижение артериального давления, 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 гризеофульфином. 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 недель. 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 недели. 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-скутулы”). Сливаясь, скутулы образуют грязно-серые, охряно-зеленоватые корки. Характерен мышьяный (“амбарный”) запах. Волосы тускнеют, истончаются, напоминают пучки пакли (“париковый вид”), 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 кериион 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, кетаконазол, итраконазол тербинафин). Проводят бритье волос, удаление скутул 2-3 % салициловой мазью. Затем на волосистую часть головы применяют кремы, мази, лосьоны, содержащие антимикотики. Показана иммуностимулирующая терапия, поливитамины.

Таблица 171

Антигрибковая терапия при дерматофитиях: показания, схемы лечения

Клиническая форма заболевания, возбудитель	Препарат и схема лечения
1	2

Онихомикоз кистей (Trichophyton rubrum, T. tonsurans)	<p><u>Системные препараты</u> (монотерапия одним из препаратов):</p> <p><b>Ламизил</b> (тербинафин): детям: 3-5 мг/кг 1 раз в сут; взрослым: 125 мг 2 раза в сут или 250 мг 1 раз в сут, курс лечения 6 недель</p> <p><b>Итраконазол</b>: взрослым: 200 мг в день в течение 2 месяцев. Пульс терапия: 400 мг\сут в течение недели, таких 2-3 цикла</p> <p><b>Низорал</b> (кетоназол): взрослым: 200 мг 1 раз в сут в течение 2—4 месяцев</p> <p><u>Местное лечение (монотерапия одним из препаратов):</u> Миконазол (жидкость для наружного применения) Лоцерил (амолорфин) лак для ногтей Крем, спрей "Ламизил" Экзодерил (крем) Батрафен (лак для ногтей) Микоспор (1 этап: удаление пораженных ногтей с помощью бифоназол-мочевинного крема; 2 этап: лечение ногтевого ложа 1% микоспор - кремом, раствором или гелем)</p>
Онихомикоз стоп (Trichophyton rubrum, Trichophyton tonsurans)	<p><u>Системные препараты (пероральный прием):</u></p> <p><b>Ламизил</b> (тербинафин): детям: 3-5 мг/кг 1 раз в сут; взрослым: 125 мг 2 раза в сут или 250 мг 1 раз в сут. курс лечения 12 недель</p> <p><b>Низорал</b> (кетоназол): взрослым: 200 мг 1 раз в сут 3-12 месяцев до клинического и микологического выздоровления</p> <p><b>Итраконазол</b> (орунгал): взрослым: 200 мг в день в течение 4 месяцев. Пульс-терапия: взрослым 400 мг в день, 1 неделю в месяц в течение 4 месяцев.</p> <p><u>Местные препараты:</u> Экзодерил, батрафен, микоспор и др.</p>
Хронические торпидные дерматофитии кистей, стоп и складок (Epidermophyton floccosum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum)	<p><u>Системные препараты:</u></p> <p><b>Ламизил</b> (тербинафин): детям: 3-5 мг/кг 1 раз в сут; взрослым: 125 мг 2 раза в сут или 250 мг 1 раз в сут в течение 2 недель</p> <p><b>Итраконазол</b> (орунгал): взрослым: 200 мг/сут в течение 2 недель</p> <p><b>Низорал</b> (кетоназол): взрослым: 200 мг 1 раз в сут в течение 2-8 недель</p> <p><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)</p>

### 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, страдающих тяжелыми заболеваниями. Наиболее часто микотические поражения ногтевых пластинок выявляются у пожилых людей.

### **Патогенез и 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 и 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 ониомикоза 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 ониомикозом, который вызывается *T. rubrum*, а также при гранулематозном кандидозе.

Особенности ониомикозов, вызванных различными грибами представлены в таблице 172.

Таблица 172

Клинические проявления ониомикозов  
(Ю.В. Сергеев, А.Ю. Сергеев, 1998)

Форма	Клинические проявления
<b>Руброфития ногтей</b> ( <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
<b>Эпидермофития ногтей</b> ( <i>T. mentagrophytes</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
<b>Кандидоз ногтей</b> ( <i>C. albicans</i> )	Обычно проксимальная подногтевая форма Паронихия, кожица ногтя утрачена Волнообразное течение процесса Поражены ногти на руках, обычно на правой Как правило, наблюдается у женщин

### Лечение

В ряде случаев при ониомикозах проводится местное лечение, однако при его неэффективности и при наличии соответствующих показаний назначают и системную терапию (табл. 173). *Местное лечение ониомикозов:*

Этап первый – удаление пораженных частей ногтя:

- механическое удаление
- удаление с помощью кератолитических пластырей
- хирургическое удаление ногтей

Второй этап – местные противогрибковые средства:

- местные антимикотики (лак для ногтей, местные противогрибковые препараты)
- местные противогрибковые антисептики

- многокомпонентные препараты с противогрибковым средством

В последнее время внедрен щадящий пульсовой режим назначения орунгала при онихомикозах стоп и кистей. В течение недели 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.

Таблица 173

### Принципы терапии при онихомикозах

Характер терапии	Клинические признаки
<b>Показания к системной терапии</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дистально-латеральная (поздние стадии), проксимальная, тотальная формы онихомикоза</li> <li>• поражение более половины ногтя</li> <li>• вовлечение в процесс матрикса</li> <li>• выраженные изменения ногтя (гиперкератоз, онихолизис)</li> <li>• поражение более 2-3 ногтей</li> <li>• неэффективность местной терапии</li> <li>• сочетание онихомикоза с распространенным поражением кожи или волос</li> </ul>
<b>Показания к местной терапии</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дистально-латеральная (начальные стадии), поверхностная белая</li> <li>• поражение менее половины ногтя</li> <li>• вовлечение в процесс матрикса</li> <li>• умеренный подногтевой гиперкератоз</li> <li>• поражение одного или двух ногтей</li> <li>• противопоказания к системной терапии</li> </ul>

## 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 не характерны.

#### 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. Предрасполагающие факторы: пониженное питание, повышенная потливость, жирная себорея; патология внутренних органов: эндокринопатии, туберкулез, хронические инфекции, вегетоневроз, климат с высокой влажностью и повышенной температурой воздуха, гиповитаминозы, избыточный вес, 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 не характерен.

У ВИЧ-инфицированных выявляются: инфильтрация и лихенизация кожи в очагах поражения, элементы носят характер нумулярных 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 oculus участков поражения. На среде Сабуро на 7-8 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. 175). Применяют лекарственные средства, обладающие противопаразитарным, отшелушивающим действием. 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.

### 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 (табл. 174). В весенний период назначают поливитаминные препараты и общее УФО.

Таблица 174

Антигрибковые средства для лечения и профилактики отрубевидного лишая

Лекарственные средства	Методика применения
<b>Местные препараты</b>	
20% эмульсия бензилбензоата	1 раз в день в течение 3 дней
5-10 % серная мазь	1 раз в день в течение 3-5 дней
5 % салициловая мазь	1 раз в день в течение 3-5 дней
4-5 % салицилово-резорциновый спирт	1 раз в день в течение 3-5 дней
Эмульсия "Скабикар"	3-кратная обработка через 24 ч
Кремы кетоконазол, итраконазол, тербинафин, миконазол, клотримазол	1-2 раза в сут в течение 2 нед
2,5% сульфид селена (лосьон, шампунь)	Наносят на 10-15 мин (затем смывают) ежедневно в течение 7 дней
2% кетоконазол (шампунь)	(см. сульфид селена)
50% пропиленгликоль (водный р-р)	2 раза в сут в течение 14 дней
<b>Системные препараты</b>	
Кетоконазол	200 мг/сут внутрь в течение 7-14 дней или 400 мг внутрь однократно; прием повторяют через 1 неделю
Флуконазол	400 мг внутрь однократно; прием повторяют через 1 нед
Итраконазол	200 мг внутрь 2 раза в первый день, затем по 200 мг/сут в течение 5 сут

<b>Профилактические препараты</b>	
2% кетоконазол (шампунь)	1-2 раза в нед
2,5% сульфид селена (лосьон, шампунь)	1-2 раза в нед
Мыло с салициловой кислотой и серой	1-2 раза в нед
Пиритион цинка (мыло или шампунь)	1-2 раза в нед
50% пропиленгликоль (водный р-р)	1 раз в месяц
4% салицилово-резорциновый спирт	1-2 раза в нед

#### 4.2.2. Черепицеобразный микоз

##### Определение

Черепицеобразный микоз (хронический фигурный дерматомироз, 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 (коричневые) или белесоватые пятна с эксцентрическим ростом, шелушащиеся, затем обесцвечивающиеся в центре, с венчиком нависающих чешуек (колец шелушения), напоминающих чешую рыбы или черепичную крышу. На высоте клинических проявлений кожа выглядит как бы разрисованной узорами, напоминающими песчаные барханы. Характерен зуд различной интенсивности; возможны импетигнизация, 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. «черепицеобразный микоз».

### **4.2.4. Черный лишай**

#### **Определение**

Черный лишай - поверхностное грибковое поражение кожи, характеризующееся появлением обычно на ладонях и подошвах стоп не шелушащихся 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, имеющие четкие полициклические очертания. Шелушение кожи в области пятен обычно обнаруживается при исследовании с помощью лупы.

**Диагностика**

Клиническая картина, микроскопическое и культуральное исследование. 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, мицерация кожи, повышенная влажность климата. Чаще заболевает 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 *Normodendron 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. «черепицеобразный микоз».

### **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* и др. (белая пьедра).

#### **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 (3-5мм и более) окружающие волос и плотно прикрепленные к его поверхности. Узелки лучше просматриваются при осмот-

ре 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) Schonleini*.

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; желательна 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 людей 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 том числе местного) и при антибиотикотерапии.

Возникновению кандидоза способствуют различные заболевания, снижающие иммунобиологическую реактивность. Чаще болеют дети и пожилые. 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 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 псевдомицелия). 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

##### Определение

Кандидоз слизистых - острое или хроническое поражение слизистых ротовой полости, дыхательных путей, пищевода или влагалища, вызванное *Candida spp.* (табл. 175).

##### Клиника

У больных с легкими нарушениями иммунитета поражаются ротоглотка и влагалище, при тяжелом иммунодефиците - пищевод, трахея и бронхи. У больных с выраженной нейтропенией через поврежденную слизистую грибы проникают в кровь, вызывая фунгемию и сепсис. Кроме того, фунгемию и сепсис могут возникнуть при постоянных венозных катетерах.

Таблица 175

Клинические формы и проявления кандидоза слизистых оболочек и кожи

Клинические формы	Проявления
-------------------	------------

<b>Кандидоз слизистых</b>	
<i>Кандидозный хейлит (заеда)</i>	Эритема, инфильтрация и трещины в углах рта
<i>Кандидоз рта и глотки (молочница)</i>	Стоматит, глоссит, фарингит
Псевдомембранный кандидоз	Множественные белые мелкие бляшки на слизистой различные по форме. После их удаления ватным тампоном обнажается гиперемированная или кровоточащая слизистая
Атрофический кандидоз	Гладкие красные очаги атрофии эпителия
Гиперпластический кандидоз (кандидозная лейкоплакия)	На слизистой выявляются белые плотносидящие бляшки
<i>Кандидозный эзофагит, трахеит, бронхит</i>	Распространение кандидозной инфекции на слизистую пищевода, трахеи, бронхов с соответствующей симптоматикой
<i>Кандидоз вульвы и влагалища</i>	Вагинит, вульвовагинит; белые творожистые выделения из влагалища; отек, гиперемия и белые бляшки на слизистой влагалища и шейке матки. Обычно сочетается с кандидозом промежности, паховых складок
<b>Кандидоз кожи</b>	
<i>Межпальцевая эрозия</i>	Мацерация рогового слоя, эрозии темно-красного цвета с белесоватым бордюром по их периферии в межпальцевых промежутках кистей и стоп; зуд, жжение в участках поражения
<i>Кандидоз крупных складок</i>	Покраснение, зуд, мокнутие, эрозии с фестончатыми краями, наличием по их периферии мелких пустул в подмышечных впадинах, под молочными железами, в паховых и межъягодичной складках
<i>Баланопостит, баланит</i>	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
<i>«Повязочный» кандидоз</i>	Зуд, покраснение, мокнутие под окклюзионной или гипсовой повязкой; у лежачих больных – на коже спины
<i>Кандидозный фолликулит</i>	Изолированные мелкие папулы в устьях волосяных фолликулов
<i>Пеленочный дерматит</i>	Поражение кожи ягодиц, внутренней поверхности бедер, промежности в виде очагов эритемы, отека, папулезных, пустулезных, эрозивных элементов, мокнутия, окаймленных белым венчиком отслаивающегося эпидермиса
<i>Паронихия. Онихия</i>	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
<i>Хронический, генерализованный (гранулематозный) кандидоз</i>	Появление на гладкой коже округлых или неправильных очертаний, гиперемированных и инфильтрированных шелушащихся пятен, которые превращаются в вегетирующую

	щие бляшки, покрытые корками, оставляющие рубцовую атрофию, а на волосистой части головы стойкую алопецию
<i>Кандидамикиды</i>	Эритематозно-сквамозные отечные пятна, микровезикулы, уртикарии и пузыри, возникающие на теле в результате сенсibiliзирующего действия дрожжеподобных грибов

### *Кандидозный стоматит, глоссит, фарингит*

Часть больных предъявляет 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 лимфоцитов CD4 в таких случаях снижается до 390 в 1 мкл. У большей части больных в течение ближайшего времени после лечения возникают рецидивы.

### *Кандидоз слизистых 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, влагляища - у большинства, пищевода – у 10-20%. После лечения возникают рецидивы. Когда число лимфоцитов CD4 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 лимфоцитов CD4 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. 176).

До 40-45% женщин переносят *кандидозный вагинит, вульвовагинит* несколько раз, а у части из них (5%) заболевание принимает рецидивирующий характер. Поражение влагляища часто сочетается с поражением вульвы. Кандидозный вагинит передается половым путем. Новорожденный может заразиться кандидозным стоматитом при прохождении через родовые пути. Вагинит, вульвовагинит обычно начинаются за неделю до менструации. Больных беспокоит зуд вульвы, жжение и боль, особенно при мочеиспускании, выделения из влагляища, боль во время полового акта.

Таблица 176

Особенности терапии при различных клинических формах кандидоза

Форма кандидозного поражения	Лекарственное средство
<b>Кандидоз слизистых</b>	
<i>Кандидоз рта и глотки (стоматит, глоссит, фарингит)</i>	<p><b>Нистатин:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- пастилки (200 000 ед), по 1 пастилке 4 раза в сут (для рассасывания), или</li> <li>- суспензия (100 000 ед/мл), по 1-2 чайных ложки 4 раза в сутки, держать во рту в течение 5 мин, затем проглотить.</li> </ul> <p><b>Клотримазол:</b> пастилки (10 мг), по 1 пастилке 5 раз в сутки (для рассасывания).</p> <p><b>Ламизил (тербинафин):</b> взрослым - внутрь 0,25г в день в течение 4 недель</p>
<i>Кандидозный эзофагит, трахеит, бронхит</i>	<p><b>Флуконазол:</b> взрослым - 0,2г внутрь в первые сутки, далее 0,1г в сутки до улучшения (3-4 дня), далее 0,1г 1 раз в неделю</p>
<i>Кандидозный вагинит, вульвовагинит</i>	<p><b>Бутоконазол:</b> 2% крем, по 5 г во влагалище перед сном в течение 3 сут, или:</p> <p><b>Клотримазол:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1% крем, по 5 г во влагалище перед сном в течение 7-14 сут, или</li> <li>- влагалищные таблетки (100 мг), по 1 таблетке в течение 7 сут, или</li> <li>- влагалищные таблетки (100 мг), по 2 таблетке в течение 3 сут, или</li> <li>- влагалищные таблетки (500 мг), 1 таблетка однократно.</li> </ul> <p><b>Миконазол:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2% крем, по 5 г во влагалище перед сном в течение 7 сут, или</li> <li>- влагалищные свечи (200 мг), по 1 свече в течение 3 сут, или</li> <li>- влагалищные свечи (100 мг), по 1 свече в течение 7 сут</li> </ul> <p><b>Тиоконазол:</b> 6,5% мазь, по 5 г во влагалище перед сном однократно.</p> <p><b>Терконазол:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,4% крем, по 5 г во влагалище перед сном в течение 7 сут, или</li> <li>- 0,8% крем, по 5 г во влагалище перед сном в течение 3 сут, или</li> </ul> <p>влагалищные свечи (80 мг), по 1 свече в течение 3 сут</p>
<i>Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит</i>	<p><b>Флуконазол:</b> 150 мг внутрь однократно, или</p> <p><b>Итраконазол:</b> 100 мг внутрь 2 раза в сут</p> <p><b>Клотримазол:</b> влагалищные таблетки (по 500 мг), 1 таблетка вводится однократно.</p> <p>Указанное лечение проводят 1 раз в неделю</p>
<i>Кандидоз слизистых у ВИЧ-инфицированных</i>	<p><b>Флуконазол:</b> 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.</p> <p><u>Препараты резерва:</u></p> <p><b>Кетоконазол</b> - 200 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 1-2 нед.</p> <p><b>Итраконазол</b> - 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 нед. При неэффективности дозу увеличивают</p>
<i>Кандидоз, устойчивый к флуконазолу</i>	<p><b>Итраконазол</b> - 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 нед.</p> <p>В тяжелых случаях применяют амфотерицин В (см. лечение хро-</p>

	нического генерализованного гранулематозного кандидоза)
<b>Кандидоз кожи</b>	
<i>Кандидозный хейлит (заеда)</i>	Местные средства, содержащие нистатин, леворин, клотримазол, тербинафин и другие антимикотики; разведенные жидкость Каstellани и фукорцин
<i>Межпальцевая эрозия</i>	20% бура в глицерине; жидкость Каstellани, фукорцин, тимоловый и резорциновый спирт; нистатиновая, левориновая, риодоксоловая, мази; пимафуцин, пимафукорт, тридерм, дермозолон, лоринден С; кремы ламизил, канестен, низорал
<i>Кандидоз крупных складок</i>	<u>Системные препараты:</u> <b>Дифлюкан</b> (флуконазол) капсулы: взрослым - 0,05-0,1г 1 раз в сут в течение 7—14 дней. <u>Местные препараты:</u> (мази, кремы, жидкости), содержащие нистатин, леворин; ламизил, экзодерил, хинофунгин, нитрофунгин, батрафен, канестен, жидкость Каstellани, фукорцин. Для профилактики применяют регулярно обработку складок бензоилпероксидом (мыло, раствор), присыпки с миконазолом и хинофунгином
<i>Баланопостит, баланит</i>	Местно: жидкость Каstellани, кремы с нистатином, производными имидазола (бифоназол, миконазол, изоконазол, кетоконазол, тиокконазол и др.) наносят 2 раза в сут
<i>Пеленочный дерматит</i>	Цинковое масло, разбавленную жидкость Каstellани, кремы с нистатином, производными имидазола наносят на очаги 2 раза в сут. При рецидивах во внутрь назначают нистатин
<i>Кандидозный фолликулит</i>	Местные противокандидозные средства
<i>«Повязочный» кандидоз</i>	См. лечение пеленочного дерматита
<i>Паронихия. Онихия</i>	Местно: кремы с нистатином, леворином, флуконазолом, кетоконазолом – 2 раза в сутки; жидкость Каstellани, фукорцин. При неэффективности: <b>Флуконазол</b> 200 мг/сут внутрь 1 раз в нед, или <b>Итраконазол</b> 200 мг/сут внутрь (препараты принимают до исчезновения признаков паронихии)
<i>Хронический генерализованный гранулематозный кандидоз</i>	<b>Амфотерицин В:</b> взрослым - 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 часов. <b>Амфоглюкамин:</b> взрослым - внутрь 200000 ЕД 2 раза в сут, увеличить дозу до 500000 ЕД 2 раза в сут при недостаточном эффекте; детям - 2 раза в сут (после еды) в возрасте до 2 лет - 25000 ЕД; от 2 до 6 лет 100000 ЕД; от 6 до 9 лет - 150000 ЕД. Курс лечения 3-4 недели. <b>Микогептин:</b> взрослым - внутрь 0,25 г (250000 ЕД) 2 раза в сут 10-14 дней. <b>Нистатин:</b> взрослым - внутрь 500000 ЕД 3-4 раза в сут или 250000 ЕД 6-8 раза в сут; детям до 1 года - 100000-125000 ЕД; от 1 до 3 лет - по 250000 ЕД 3-4 раза в сут; старше 13 лет - от 100000 до 500000 ЕД в сутки в 4 приема в течение 10-14 дней. <b>Леворин:</b> взрослым - внутрь 500000 ЕД 2-4 раза в сут; детям - 250000 ЕД в виде суспензии; к содержимому флакона (2 млн или 4 млн ЕД) добавить прокипяченную, охлажденную воду до метки на флаконе. Одна чайная ложка (5 мл) содержит 100000 ЕД
<i>Кандидамикиды</i>	Применение противокандидозных средств и гипосенсибилизирующей терапии

### *Кандидоз, устойчивый к флуконазолу*

Лечение флуконазолом в дозе 100 мг/сут внутрь в течение 7 сут не оказывает эффекта. Наблюдается у ВИЧ-инфицированных, лечившихся флуконазолом, у которых количество лимфоцитов CD4 падает ниже 50 мкл<sup>-1</sup>. Длительное лечение низкими дозами флуконазола (50 мг/сут) вызы-

вает 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 пальцами кисти. Субъективные ощущения: зуд, боль. Клинические симптомы: мацерация рогового слоя, эрозия темно-красного цвета, набухший белесоватый эпидермис по периферии эрозии. Лечение (см. табл. 177).

##### *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 лежачих 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: ягодицы, 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 характер-

ны: буро-серый цвет и ломкость, разрушение ногтевой пластинки. Обычно проводят местную терапию (см. табл.)

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 (табл.).

В ряде случаев при кандидозе в результате выраженной дрожжевой сенсibilизации появляются аллергические высыпания - *кандидамикиды*. У пациентов возникают эритематозно-сквамозные отечные пятна, микро-везикулы, 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 кокцидиоз и гистоплазмоз являются весьма контагиозными и вызывают тяжелые поражения кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. Аспергиллез, мукороз, пенициллез, 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, хромококк) встречаются весьма редко или не регистрируются (кокцидиоз, гистоплазмоз). Некоторые глубокие микозы (споротрихоз, криптококк, гистоплазмоз, кокцидиоз) тяжело протекают у

больных в клинической стадии СПИДа. Миграция населения в тропические и субтропические зоны, активизация 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: наблюдается 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 размерах. Узел изъязвляется, из него выделяется гной. Вокруг свищевого отверстия образуются опухолевидные разрастания. Процесс распространяется на подлежащие ткани - фасции, мышцы, кости. Возможно увеличение регионарных лимфоузлов. 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; кетоканазол или итраконазол per os (табл. 177). У больных глубокими оппортунистическими микозами итраконазол применяется в дозах 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.

### Профилактика

Ношение обуви, защищающей стопу от колючек и заноз в эндемических зонах, повышение санитарной культуры населения.

Таблица 177

### Принципы и методы антигрибковой терапии при глубоких микозах

Клиническая форма заболевания, возбудитель	Препарат и схема лечения
1	2
Кокцидиоидоз ( <i>Coccidioides immitis</i> )	<b>Амфотерицин В:</b> взрослым - в/венно капельно 0,6 мг/кг в сутки в течение 7 дней, далее 0,8 мг/кг через день <b>Кетоканазол</b> (низорал): взрослым - 0,4 г в сутки в течение 3-5 месяцев. Хирургическое лечение
Гистоплазмоз ( <i>Histoplasma capsulatum</i> )	<b>Амфотерицин В:</b> взрослым - 0,6 мг/кг в сутки в/венно в течение 7 дней, далее 0,8 мг/кг в/в через день <b>Итраконазол:</b> взрослым - 0,2 г внутрь 1 раз в сут во время завтрака в течение 9 месяцев. При угрожающей жизни инфекции – 0,2 г внутрь 3 раза в сут в течение 3 дней, далее 0,2 г 2 раза в сут до излечения
Криптококкоз ( <i>Cryptococcus neoformans</i> )	<b>Амфотерицин В:</b> взрослым - 0,5-0,8 мг/кг в сутки в/венно; отменяют после достижения эффекта <b>Флуконазол:</b> взрослым - 0,4 г внутрь 1 раз в сут в течение 8-10 недель. Назначают препараты йода, витамины, сульфаниламиды, средства симптоматической терапии: местно - фунгицидные средства
Бластомикоз североамериканский ( <i>Blastomyces dermatitidis</i> )	Амфотерицин В, низорал, нистатин, леворин (см. кандидоз, хронические и гранулематозные формы), иногда хирургическое лечение; местно - фунгицидные средства (см. выше)
Бластомикоз южноамериканский ( <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> )	Лечение см. кокцидиоидоз и гистоплазмоз
Бластомикоз келоидный ( <i>Glenospora lobo</i> )	Лечение хирургическое
Хромомикоз ( <i>Hormodendrum compactum</i> )	Амфотерицин В, низорал (см. кокцидиоидоз) Мелкие очаги удаляют хирургическим путем
Споротрихоз	Амфотерицин В, низорал, леворин, нистатин, препараты йода (см. выше)

( <i>Sporotrichum schenkii</i> )	<b>Итраконазол:</b> взрослым - 0,2 г внутрь 1 раз в сут во время завтрака в течение 6 месяцев
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 применяют: амфотерицин В, нистатин, леворин, низорал, итраконазол. Местно: микосептин, ундециленаты. Методики применения см. выше
Мукороз ( <i>Rhizopus</i> spp.)	Амфотерицин В (см. выше)
Пенициллез ( <i>Penicillium crustaceum</i> , <i>Penicillium glaucum</i> )	Лечение см. аспергиллез
Цефалоспориоз ( <i>Cephalosporium acremonium</i> )	Нистатин, леворин (см. кандидоз, хронические и гранулематозные формы), низорал (см. кокцидиоидоз), препараты йода. Местно: фунгицидные средства Хирургическое иссечение очагов поражения
Кладоспориоз ( <i>Cladosporium trichoides</i> , <i>Cladosporium mansonii</i> )	Лечение (см. хромомикоз). При поражении мозга - хирургическое радикальное иссечение очагов
Риноспоридиоз ( <i>Rhinosporidium seabori</i> )	Хирургическое удаление или электрокоагуляция полипозных разрастаний. В/венные вливания 5% раствора соли сурьмы, содержащего пятиосновную сурьму и глюконовую кислоту или в/мышечные инъекции 2% раствора эметина (дигидрохлорид алкалоида эметина, содержащегося в корне ипекакуаны)
Мицетомы ( <i>Madurella mycetomi</i> , <i>Leptosphaeria senegaliensis</i> )	Лечение этиотропное: амфотерицин В, амфоглюкамин, низорал, актинолизат, сульфаниламиды. Иногда хирургическая тактика

#### 4.4.2. Хромомикоз

##### Определение

Хромомикоз (болезнь Пьедросо, черный бластомикоз) – хроническая инфекция кожи и подкожной клетчатки, проявляющаяся бородавчатыми разрастаниями на голенях 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*, *Rhino-cladiella 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 недель вырастают полусферические бархатистые колонии, имеющие цвет от зеленого до черного.

#### **Лечение**

При лечении больных мелкие очаги иссекают. Назначают длительный прием итраконазола, 200 – 600 мг/сут (не менее одного года); кетоконазол, 400 - 800 мг/сут (**табл.**). 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, больных алкоголизмом, ВИЧ-инфицированных, больных 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).

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 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 подрытыми краями. Выявляется увеличение и воспаление регионарных лимфоузлов. 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 оболочки, 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 (t 24<sup>0</sup> С) вырастает бархатистая белая, затем чернеющая колония с тонким мицелием и овальными конидиями; при t 37<sup>0</sup> 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 (табл. 178).

#### **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 систему, у части 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 и 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. Половина больных погибает от менингоэнцефалитов.

Излюбленная локализация: у ВИЧ-инфицированных поражаются преимущественно лицо и волосистая часть головы, у небольшой части больных наблюдаются узловато-язвенные поражения слизистой рта. Для клинической картины характерны различные элементы кожной сыпи: па-

пулы, узлы, язвы, корки, под корками папилломатозное разрастания и мелкие пустулы; бляшки с серозно-гнойным отделяемым, в центре которых формируется мягкий рубец. Возможны угревидные элементы, герпетикоформные и везикулезные высыпания, флегмоны. Кроме мозговых оболочек, легких и кожи могут поражаться костный мозг, слизистые 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 с очага поражения, обработанных калия гидроксидом, обнаруживается *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 лимфоузлов.

Для посева обычно используют спинномозговую жидкость (СМЖ) или биоптат кожи. В культуре возбудитель имеет дрожжевую или мицелиальную формы 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. Проводят определение антигенов *Cryptococcus neoformans* в СМЖ, сыворотке крови, моче для оценки прогноза и эффективности лечения.

#### **Лечение**

При развитии менингита назначают амфотерицин В (2-6 нед), в зависимости от тяжести состояния или флуконазол. При кожных формах применяют флуконазол 200-400 мг/сут внутрь или итраконазол, 400 мг/сут внутрь. ВИЧ-инфицированным назначают постоянный прием флуконазола, 200-400 мг/сут внутрь, или итраконазола, 200-400 мг/сут внутрь (**табл.**).

### **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, 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 этих тяжелых формах требуется постоянный прием системных антимикотиков. Излюбленная локализация: лицо, конечности, туловище, слизистые оболочки (узлы, вегетации, болезненные язвы, поражающие мягкое небо, ротоглотку, надгортанник, преддверие носа). Для острого легочного гистоплазмоза характерен гриппоподобный синдром, который может сопровождаться узловой эритемой или многоформной экссудативной эритемой. При диссеминированном гистоплазмозе у ВИЧ-инфицированных может развиваться сепсис, недостаточность надпочечников, диарея, боли в животе.

При преимущественно кожной форме гистоплазмоза наблюдаются красные папулы и узлы (ороговевающие или некротизирующиеся), эритематозные пятна, фолликулиты, 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, печени, лимфоузлов, 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 больных применяют метод иммунодиффузии и РСК. При диссеминированном гистоплазмозе в пунктате костного мозга обнаруживают возбудителя.

### **Лечение**

В тяжелых случаях и при развитии менингита назначают амфотерицин В в/в. При более легких формах - итраконазол, 400 мг/сут внутрь в течение 12 нед, или флуконазол, 800 мг/сут внутрь в течение 12 недель (табл. 178).

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* Gilchrist, 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 четверти больных поражается слизистая 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 в/в, итраконазол 200 - 400 мг/сут (прием не менее 2 мес), или кетоконазол, 800 мг/сутки (табл. 178).

### **4.4.7. Бластомикоз южноамериканский**

#### **Определение**

Бластомикоз южноамериканский (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, серпигинирующие папилломатозные язвы. В процесс вовлекаются лимфатические узлы, селезенка и легкие. Лимфатические узлы могут нагнаиваться, образуя свищи, в отделаемом 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 в/в, итраконазол, кетоконазол, per os (табл.).

#### **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 *Glensporella 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 келоидноподобные 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. Регистрируется при 25 °С рост белых бархатистых колоний с септированным мицелием, эллипсоидными артроспорами. Патоморфологически обнаруживается инфекционная гранулема с элементами гриба; по строению схожа с акне келоид.

##### **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 - *Coccidioides immitis*, диморфный гриб, 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 наблюдается 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, в/в. При более легком течении: флуконазол, или итраконазол (**табл.**). Профилактика заключается в приеме противогрибковых средств в эндемичных очагах. Особенно антимикотики показаны ВИЧ-инфицированным. При менингите нередко назначается пожизненный прием антимикотиков.

## **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. При отсутствии лечения развиваются тяжелые поражения легких, печени, почек. Излюбленная локализация: наружный слуховой проход, кожа ягодиц, ногтевые пластинки, роговица. Кожные проявления разнообразны. Могут протекать в виде дерматита, интертриго, 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 роговицы (вплоть до паннофтальмита), придаточных полостей носа.

#### **Диагностика**

Диагностика основывается на обнаружении спор и мицелия гриба в патологическом материале, с дальнейшим выделением чистой культуры возбудителя. При гистологических исследованиях обнаруживается 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 (**табл.**). 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*, которое 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 *Endomyceales*, типу *Ascomycota*, царству *Fungi*.

#### **Эпидемиология**

Источником инфекции являются человек и теплокровные животные. Механизм передачи - аэрозольный, который реализуется воздушно-капельным и воздушно-пылевым путем.

Установлено, что от 1 до 10% здоровых людей являются носителями пневмоцист, которые заселяют легкие с раннего детства.

#### **Клиника**

Клинические признаки пневмоцистоза наблюдаются чаще всего у детей с явлениями иммунодефицита в возрасте до одного года, а также у иммунокомпрометированных 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 при отсутствии 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: отечную, ателектатическую, эмфизематозную.

Для отечной стадии (длительность 1-1,5 недели) типично 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 недели) характеризуется ярко выраженной клиникой интерстициальной пневмонии: дыхание учащено до 150 в минуту, появляется коклюшеобразный кашель, нередко сопровождающийся выделением пенистой 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 недель) 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*. Пентамидин диизотионат подавляет систему репродукции пневмоцист.

Триметоприм-сульфаметоксазол назначают перорально или внутривенно (в дозе 20 мг/кг – триметоприм и 100 мг/кг – сульфаметоксазол в сутки в течение 2 нед., на максимальный срок 1 месяц). Данный препарат хорошо переносится больными, и предпочтительнее при назначении пациентам, страдающим СПИДом. Пентамидин вводят внутримышечно или внутривенно (медленно, на протяжении 1-2 часов в 100 мл 5% раствора глюкозы) в дозе 4 мг/кг в сутки в течение 2-3 недель. 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 пентамидина.

При пневмоцистозе могут также использоваться сочетания таких препаратов, как клиндамицин (900 мг внутрь 4 раза в сутки) и примахин (30 мг внутрь 1 раз в сутки) в течение 21 дня. Клиндамицин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Однако необходимо учитывать, что прием пищи замедляет всасывание клиндамицина, в связи с чем прием препарата рекомендуется проводить за 2 часа до еды. При почечно-печеночной недостаточности суточную дозу клиндамицина следует уменьшать на 1/3 или на 1/2 от обычной в зависимости от степени нарушения функции органов и удлинять интервал между введениями. При использовании клиндамицина могут наблюдаться нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, боли в животе, поносы). 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 альфа-дифторметилорнитин

(ДФМО). Данный препарат является малотоксичным, хорошо переносится, обладает иммуномодулирующим действием, к тому же блокирует репликацию цитомегаловирусов и ретровирусов. Препарат назначают в дозе 6 г на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела в сутки в 3 приема в течение 8 недель. В среднем через 4 дня после начала терапии при благоприятном течении заболевания состояние пациента начинает улучшаться. Через 3-4 недели 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, желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система).

##### **Этиология**

Возбудитель - грибы из родов *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, желудочно-кишечного тракта, а также тяжелые менингоэнцефалиты вследствие распространения процесса с придаточных пазух носа. Указанные проявления характерны для лиц с тяжелыми формами диабета.

##### **Диагностика**

Диагностика основывается на обнаружении в патологическом материале возбудителя и выделение 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 (**табл.**). 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. Пенициллез

##### **Определение**

Пенициллез - 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 развитие пенициллеза 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. Поражается 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. аспергиллез, мукороз (табл. 178).

##### **Профилактика**

Профилактика заключается в регулярной дезинфекция. Эффективная 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, выделение его ретрокультуры, внутрибрюшинном заражение лабораторных животных. При гистологических исследованиях характерной картины не выявляется.

#### **Лечение**

В лечение больных применяют иодистый калий в нарастающих дозировках внутрь, пероральные антимикотики (итраконазол, кетоконазол). Возможна хирургическая тактика. Местные антимикотики, фунгицидные красители (табл.).

#### **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 центральной нервной системы (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 не известны. Заболевание неконтагиозно. Регистрируются спорадические случаи.

### **Клиника**

Течение заболевания хроническое, прогрессирующее. При поражении мозга прогноз не благоприятный. Излюбленная локализация - ЦНС (преимущественно головной мозг), реже – кожа. Клиническая картина характеризуется поверхностными поражениями кожи (эпидермиса), которые протекают в виде *Tinea nigra*, *keratomycosis palmaris*. Характерны головные боли, 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), выделение его культуры.

Гистологически в веществе мозга выявляются инкапсулированные очаги с признаками специфического воспаления с сегментированными ветвящимися нитями гриба.

### **Лечение**

Лечение при кожных проявлениях см. хромомикоз (табл.). Абсцессы мозга – лечение хирургическое. Профилактика - не ясна.

## **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, загрязненных 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 определяется капиллярная гранулема, явления некроза, выраженный инфильтрат из лейкоцитов, эозинофилов, гистоцитов и ретикулярных клеток.

#### **Лечение**

Лечение хирургическое, удаление или электрокоагуляция полипозных разрастаний. Внутривенные вливания 5% раствора солюсурьмина.

**Профилактика** - не предложена.

## **4.5. Себорейный дерматит и перхоть**

### **4.5.1. 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 СПИД 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), овальный питириспорум, фокальная инфекция; ВИЧ-инфекция;

- у детей: иммунодефицитные состояния, сенсibiliзирующее 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, нососщечных и носогубных складок, разгибательных поверхностей верхних конечностей. У больных СПИД 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 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 папуло-макулезных элементов.

#### 4.5.2. 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**

Большинством клиницистов перхоть рассматривается как инфекционное заболевание, которое вызывается сапрофитным микроорганизмом - овальным питироспорумом и развивается вследствие снижения бактерицидных свойств кожной мантии, явлениях себореи у лиц с пониженным питанием, гиповитаминозами, заболеваниях ЖКТ, нервно-психических расстройствах, 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.

#### 4.5.3. Лечение больных себорейным дерматитом и перхотью

В терапии перхоти и себорейного дерматита у взрослых важную роль играет лечение сопутствующей патологии, применение общеукрепляющих

средств, витаминных препаратов и местных средств, содержащих антими-  
котики.

Для местного лечения волосистой части головы (а при себорейном дерматите кожи лица, надгрудной и межлопаточных областей) используют:

- шампуни, кремы, лосьоны, содержащие противогрибковые препараты (кетоназол, 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 кетоназола, водно-масляную эмульсию 3% серы, 2% салициловой кислоты, 1% гидрокортизоновый крем.

При упорных формах себорейного дерматита и перхоти у взрослых проводится системная антимикотическая терапия кетоназолом или итраконазолом (орунгалом). Орунгал назначают по 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 неделя – 1,0 г ежедневно; 2 неделя – 0,5 г ежедневно; с 3<sup>й</sup> недели - 0,25 г ежедневно. Изотретиноин (5-10 мг ежедневно) также уменьшает явления себореи и интенсивность воспалительной реакции кожи (В.П. Адаскевич, 2003).

Лечение себорейного дерматита новорожденных проводит педиатр при консультации дерматолога. При легкой форме - наружное лечение дезинфицирующими и кератопластическими средствами: 3% нафталан, 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 гамма-глобулин в/м, инъекции витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> (№ 5-15); внутрь - витамины С, В<sub>2</sub>, В<sub>1</sub>. Показаны ферментные препараты, эубиотики. После улучшения общего состояния и со стороны кожных покровов - курс общего УФО. Необходимо рациональное вскармливание.

## Глава 5

# ПРИОНОВЫЕ БОЛЕЗНИ

Важным достижением XX века в области биологии и медицины стало открытие в 1982 году американским молекулярным биологом, профессором Стенли Прюзинером 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, таким образом, отличаются от всех известных микроорганизмов, таких как вирусы, бактерии и грибки. Многократные пассажи в культуре клеток показали, что патогенные прион-протеины (PrP), способные к трансмиссии, являются мутантами клеточной изоформы нормального прион-протеина. В настоящее время установлено 18 различных мутаций человеческого гена PrP, которые связаны с различными прионовыми болезнями.

Протеин-прион представляет собой сиалогликопротеид с молекулярной массой 33000-35000 дальтон, кодируемый единственным геном, расположенным у человека в 20 хромосоме. Он состоит приблизительно из 254 аминокислот, включая 22-членный N-терминальный сигнальный пептид. Особое значение имеет прион 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. 178): 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 УФ-облучению (табл. 179), гамма-излучению, гидролизу ферментами (табл. 180). Наиболее эффективные воздействия оказываются в дозах, которые денатурируют практически все белки. Таким образом, из всего живого прион погибает последним.

Роль нормального протеин-приона (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. Прион-протеин необходим для нормальной синоптической 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.

Таблица 178

Характеристика устойчивости прионов к физико-химическому воздействию

Вещества	Дозы	Эффект воздействия
NH <sub>2</sub> OH	0,1-0,5 мМ	Устойчив
Псорален	10-500 мг/мл	Устойчив
Фенол	100%	Инактивация
Zn <sup>2+</sup>	2 мМ	Устойчив
SDS	1-10%	Инактивация
Мочевина	3-8 М	Инактивация
Гипохлорид натрия	2,5% в течение 1 часа при 20°C	Инактивация
Сода	1N в течение 1 часа при 20°C	Инактивация

Сегодня установлено, что протеин-прион существует в двух формах:

- в виде нормальной, неинфекционной формы, которая встречается в головном мозге в норме;

- в виде инфекционной, которая обозначается как клеточный протеин-прион, или PrP<sup>Sc</sup>; - изоформа, или PrP-Sc (от «scrapie» - болезнь овец), накапливается в головном мозге только у больных людей и животных, страдающих спонгиформной трансмиссивной энцефалопатией.

В настоящее время у людей известны две группы заболеваний, вызываемых прионами:

- спонгиформные трансмиссивные энцефалопатии;
- спонгиформный миозит с прион-ассоциированными включениями.

Наиболее изучены в настоящее время - спонгиформные трансмиссивные энцефалопатии.

Таблица 179

Характеристика устойчивости прионов к физическому воздействию

Тип воздействия	Режим и продолжительность воздействия	Эффект воздействия
Автоклавирование	136°C в течение 18 минут	Инактивация
Сухой жар	160°C в течение 24 часов	Инактивация
УФ	Сильные дозы	Устойчив

Учитывая, что прионовые болезни уникальны с генетической и инфекционной точки зрения, Стенли Прюзинер предложил в 1991 году со-

временную концепцию патогенеза спонгиозных трансмиссивных энцефалопатий. Согласно предложенной концепции, человек может быть инфицирован прионами двумя способами:

1. Наследственная передача по Менделю (аутосомно-доминантный тип наследования). В то же время, это не *prima facie* наследование, а последовательное - через предварительную генную ауторепликацию инфекционного агента.

2. Трансмиссия инфекционного агента алиментарным или ятрогенным путем.

Таблица 180

Характеристика устойчивости прионов к воздействию ферментов

Вещества	Дозы	Эффект воздействия
ДНК-аза А	0,1-100 мг/мл	Устойчив
ДНК-аза	100 мг/мл	Устойчив
Протеиназа К	100 мг/мл	Инактивация
Трипсин	100 мг/мл	Инактивация

Таким образом прионовые заболевания являются одновременно и инфекционными, и наследственными болезнями. Однако, они могут быть и спорадическими, учитывая тот факт, 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: дозой инфекта, путем инфицирования, видовым барьером. 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 видового барьера и распространения заражения внутри самого вида необходимы очень высокие дозы инфекта. Однако, необходимо отметить, что при одинаковой дозе инфекта трансмиссивность подострых спонгиформных энцефалитов в одних случаях (например, скрапи овец) зависит от источников агента, а в других - сразу и от вида донора, и от вида реципиента.

При различных способах введения патологических прионов через различные периферические пути, включая брюшную полость, желудок, инфекционный агент сначала появляется в клетках лимфо-ретикулярной системы миндалин, тимуса, лимфатических узлов и, особенно, селезенки. В первую очередь инфект 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: лимфоузлы, селезенку, миндалины и др., где происходит частичная репликация прионов. Дендритные клетки могут являться пермиссивными для периферической репродукции прионов. Из органов иммуногенеза прионы достигают ближайших аксонов. В области аксона продолжается их репликация, создается высокая концентрация прионов, которые затем 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 инкубационном периоде, ни в преclinical стадии, ни даже в разгар болезни не удается найти биологических сдвигов в периферической крови.

При внутрицеребральном внедрении прион-протеина PrP-Sc, он начинает накапливаться в головном мозге, при этом имеет место транспорт PrP-с и PrP-Sc вдоль аксонов.

Значительная часть клеточных прионов протеина прикрепляются к внешней поверхности мембраны клеток за счет гликопротеидов после прохождения через комплекс Гольджи. Как и другие протеины, изоформа

прион протеина PrP Sc проникает внутрь клетки через фиссуры, находящиеся на поверхности клетки. Прион-протеина PrP-Sc в отличие от клеточной изоформы накапливается в клетке. Иммуноэлектронномикроскопически 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 спонгиформная дистрофия нейронов, гибель нервных клеток и реактивный астроцитозный глиоз.

В настоящее время установлено, что нейропатология прионовых болезней человека характеризуется 4 классическими микроскопическими признаками:

- спонгиозными изменениями;
- потерей нейронов;
- астроцитозом;
- формированием 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 спонгиформной энцефалопатии позволяют выявить множество овальных вакуолей (спонгиоз) от 1 до 50 микрон в диаметре нейропиля 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 выявить мелкую зернистость. В некоторых случаях вакуоли сливаются в микроцисты (200 микрон и более), что значительно искажает цитоархитектонику коры. Кроме коры головного мозга, спонгиозные изменения нейропиля и вакуолизация цитоплазмы нейронов наблюдается 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 переменна. Для мозжечковых повреждений не характерно слияние вакуолей (спонгиоз в большинстве случаев представлен микровacuолями диаметром 1-50 микрон).

При прионовых болезнях спонгиформные 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 спонгиозных 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 клязматодендрозом. Необходимо отметить, что миелиновые волокна коры остаются не измененными.

Чем длительнее протекает заболевание, тем более выражена 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 прион-протеиновых (PrP) бляшек, которые обычно видны как округленные эозинфильные 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 PrP амилоидные 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 Белоруссии - как патоген 2-й степени опасности по мерам предосторожности для медицинского персонала.

## **5.1. Подострые трансмиссивные спонгиозные энцефалопатии**

В группу прионовых подострых трансмиссивных спонгиформных энцефалопатий человека входят следующие заболевания:

- болезнь Крейтцфельда-Якоба;
- синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера;
- синдром «фатальной семейной бессонницы»;
- болезнь Куру;
- хроническую прогрессирующую энцефалопатию 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 - основным механизм действия прионов на клеточном уровне) практически в любом отделе серого вещества мозга, включая мозжечок (табл. 181).

Таблица 181

Клинические проявления при прионовой энцефалопатии

<b>Характер повреждения</b>	<b>Клинические проявления</b>
Расстройства чувствительной сферы	Амнезия различной степени, потеря и извращение чувствительности, выпадение функций органов чувств
Нарушения в двигательной сфере	Атаксия, обездвижение, атрофия мышц, в том числе дыхательных, параличи
Нарушения психик	Утрата профессиональных навыков, депрессия, сонливость, агрессивность, снижение интеллекта, вплоть до полного слабоумия

Не смотря на имеющиеся клинические проявления прионовой энцефалопатии у больных не наблюдается признаков воспаления, изменений в крови или в спинномозговой жидкости, отрицательны любые тесты, позволяющие подтвердить диагноз. Электроэнцефалограмма сомнительна. Клинический диагноз возможно подтвердить только при проведении гистологического исследования центральной нервной системы (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, характеризующаяся медленной прогрессирующей гибелью нейронов.

Болезнь развивается обычно у взрослых и характеризуется быстрым развитием деменции, которая сопровождается пирамидальными и экстра-

пирамидальными симптомами. Заболевание встречается с частотой 1:1000000; реже наблюдаются семейные и ятрогенные случаи заболевания. В 1968 году 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 внутрочерепных 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 аутопсии на разрезах обнаруживаются очаги размягчения вещества мозга, иногда в виде полостей, заполненных мутноватым серовато-розовым кашицеобразным содержимым. При гистологическом исследовании обнаруживается уменьшение количества нейронов, реактивная пролиферация астроцитов, в отростках нейронов и астроцитов многочисленные маленькие вакуоли, из-за чего появился термин “губчатый энцефалит”. При болезни Крейтцфельда-Якоба в ткани мозга не обнаруживаются признаки воспаления.

Выделяют три классические формы болезни Крейтцфельда-Якоба:

- спорадическая форма (85-90% всех случаев);
- семейная форма (10-15%);
- ятрогенная форма (% еще окончательно не установлен).

В последние годы по предложению британских исследователей выделена еще одна форма, так называемая «новая атипичная форма» болезни Крейтцфельда-Якоба (nv-CJD).

**Спорадическая форма** болезни Крейтцфельда-Якоба является редким заболеванием, не смотря на то, что распространена на всех континентах. Средний уровень регистрируемой в мире заболеваемости БКЯ составляет около 0,5-1,0 на 1 млн жителей. БКЯ встречается в разных возрастных группах - от 17 до 82 лет. Продолжительность течения болезни колеблется от нескольких недель до восьми лет. Однако, средняя продолжительность жизни от начала болезни - шесть месяцев.

**Ятрогенные формы** БКЯ возникают в следствии 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 (способа и ворот поступления инфекта в организм, его фенотипа, дозы инфекта, генотипа реципиента и т.д.). В случаях, когда проникновение агента происходит непосредственно в центральную нервную систему, инкубационный период составляет от 10 до 30 месяцев и первыми признаками заболевания является де-

менция. 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 таких больных диагностируется только мозжечковая атаксия.

По клинической симптоматике *«новая атипичная форма»* болезни Крейтцфельда-Якоба (nv-CJD) ближе к болезни Куру и ятрогенным формам. У таких больных наблюдается выраженное преобладание атаксии над деменцией и большое количество прионовых амилоидных бляшек с PrP в биопсийном материале головного мозга. Бляшки располагаются моноцентрически, окружены характерной спонгиозной зоной. Время развития болезни от момента первых клинических проявлений до их завершения составляет около 12 месяцев. Специфического лечения не существует и болезнь имеет 100% летальность.

### 5.1.2. Болезнь Куру

Болезнь Куру, установленная в 1957 году, - наиболее типичный пример трансмиссивных прионовых заболеваний человека. Заболевание 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 это заболевание началось спонтанно у одного представителя племени как случай спорадической БКЯ, а затем трансмиссивно передано другим членам племени в связи с ритуальным каннибализмом. С момента первого описания этой болезни до настоящего времени от болезни Куру погибло более 2 500 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 ритуального каннибализма.

### 5.1.3. Синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера

Синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера редкое семейное заболевание, которое передается по аутосомно-доминантному типу. Впервые данное заболевание установлено в 1936 году. Первоначально считалось, что синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера семейное заболевание, но в последние годы была установлена и спорадическая форма. Синдром встречается у лиц 40-50 лет и характеризуется, главным образом, мозжечковой атаксией, расстройствами глотания и фонации, прогрессирующей демен-

цией на протяжении от 6 до 10 лет (средняя продолжительность болезни составляет 50 месяцев), после чего наступает смерть.

Морфологические изменения при синдроме Герстмана-Страусслера-Шейнкера аналогичны обычным трансмиссивным подострым спонгиозным 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 микрон 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 прион протеин PrP, но не АВ пептид.

#### **5.1.4. Фатальная семейная бессонница**

Фатальная семейная бессонница, установленная в 1986 году - 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 патологический ген, заболевание развивается обязательно, однако степень его выраженности значительно варьирует. Болезнь имеет множество клинических проявлений в результате дистрофических изменений центральной части головного мозга (в таламусе).

При фатальной семейной бессоннице 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 засыпании снижается эффективность проведения импульсов через таламус.

При семейной фатальной бессоннице происходит нарушение этой функции, а также нарушаются другие циркадные ритмы, влияющие на кровяное давление, частоту сердечных сокращений, 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 4 стадии течения заболевания.

Первая стадия (прогрессивная бессоница) - основное проявление фатальной семейной бессоницы, может продолжаться около 4 месяцев. Постепенно развиваются панический страх и различные фобии.

Во второй стадии, длящейся около пяти месяцев, появляются галлюцинации, тревожное возбуждение и потливость.

Третья стадия длится около трех месяцев и характеризуется полной бессонницей. Больные выглядят намного старше своих лет, отмечается выраженная несдержанность в поступках.

Четвертая стадия продолжается около 6 месяцев, 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 месяцев (до 1 года). Болезнь трансмиссивна. Она была воспроизведена на хомячках при внутривенном введении субстрата, полученного от больных детей.

Есть указания на то, что заболевание может развиваться в пренатальном периоде. 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 позднем периоде жизни ребенка, встречается крайне редко.

В клинической картине данного заболевания наблюдаются интенсивные головные боли, нарушение зрения, множественные инсультоподобные состояния (с эпилептиформными припадками), прогрессивная гипотония, поражение печени (хронический гепатит с исходом в цирроз), иногда развивается геморрагический панкреатит. Смерть обычно наступает в результате печеночной недостаточности.

При гистологическом исследовании выявляется спонгиоз, близкий по морфологии к болезни Крейтцфельда-Якоба, дистрофические измене-

ния 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 центрлобулярные некрозы.

## **5.2. Спонгиформный миозит с прион-ассоциированными включениями**

Спонгиформный миозит с прион-ассоциированными включениями (прогрессирующая болезнь мышечного истощения у пожилых людей) впервые был описан в 1993 году. Значительно чаще миозит с включениями регистрируется в возрасте от 50 до 60 лет и старше. В настоящее время имеются сведения и других прионовых заболеваний мышечной ткани.

Спонгиформный миозит с прион-ассоциированными включениями характеризуется медленно прогрессирующей слабостью, часто сопровождается миалгией, которая не устраняется при применении глюкокортикоидных 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 ограниченные массы амилоидоподобных филаментов. При иммуногистохимическом исследовании можно установить, что амилоидные массы состоят из прион-протеинов PrP, Ab-пептидов и аполипопротеина E.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич 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. Шигельоз. - 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., Усвяцов 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.: Издательство «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, Коломийца А.Г. - Мн.: 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 (И.И. Протас и соавт.). - Минск, 1992 г.
19. Дифтерия / Под редакцией Л.А. Фаворовой. - М.: Медицина, 1988. - 208 с.
20. Дифтерия у детей / Под общ. 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 Саратов. ун-та, 1982. - 272 с.
25. Дранкин Д.И., Иванов Н.Р., Годлевская М.В. Менингококковая инфекция. - Издательство 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., Колотиллов 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. - 331с.
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 редакцией 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. Эпидемический паротит. - Л.: Медицина, 1988. - 176 с.
36. Казанцев А.П. и др. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 1999. - 482 с.
37. Камышенцев М.В., Стефанов В.Е. Грипп: путь решения проблемы. - СПб.: издательство «ЭЛБИ-СПб», 2002. - 240 с.
38. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение. - М.: Медицинское информационное агенство, 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 (кокциеллез). – М.: Медицина, 1987. – 128 с.
45. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека (руководство для врачей). Изд-во <<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/. - Санкт-Петербург, 1996. - 27 с.
48. Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Захаренко С.М. Клиника, диагностика и лечение актуальных кишечных инфекций. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. – 192 с.
49. Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Финогеев Ю.П., Захаренко С.М., Крумгольц В.Ф., Семена А.В., Винакмен Ю.А., Агеев В.Д. Инфекционные болезни с поражением органа зрения / Под редакцией проф. Ю.В. Лобзина. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003. – 208 с.
50. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. – 128 с.
51. Лобзин Ю.В., Финогеев Ю.П., Винакмен Ю.А., Захаренко С.М., Усков А.Н. Маски инфекционных болезней. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003. – 200 с.
52. Лобзин Ю.В., Финогеев Ю.П., Крумгольц В.Ф., Семена А.В., Захаренко С.М., Винакмен Ю.А. Практика лабораторных исследований при инфекционных заболеваниях. Под редакцией проф. 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 «Рарогъ», 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. Ибн Сины, 1991. - 176 с.
56. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: Пер. с нем. / Под ред. А.А.Шептулина. - М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 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. Озерицковская 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. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – СПб: ООО «Издательство 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 редакцией 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.: Издательство «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. Рощупкин В.И., Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. - Изд-во Саратов. 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. – Т.: Медицина, 1986. – 470 с.
81. Руководство по тропическим болезням / Под ред. А.Я. Лысенко. – 4-е издание, 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., Дмитраченко Т.И. Краснушная инфекция. - Мн.: ООО «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
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.: ОАО «Издательство «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. – СПбГПМА: «ЭЛБИ-СПб», 2005. – 192 с.
97. Тропические болезни / Под редакцией 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.: Изд. «Медикас», 1996. – 254 с.
99. Учайкин, В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 809 с.

100. Учайкин В.Ф., Молочный В.П. Инфекционные токсикозы у детей. – М.: Издательство РАМН, 2002. – 248 с.
101. Финогеев Ю.П., Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Винакмен Ю.А., Крумгольц В.Ф., Семена А.В., Захаренко С.М. Инфекционные болезни с поражением кожи / Под редакцией проф. Ю.В. Лобзина. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003. – 240 с.
102. Финогеев Ю.П., Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Семена А.В. Поражение сердца при инфекционных болезнях / Под редакцией проф. Ю.В. Лобзина. – СПб.: ООО «Издательство 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. Апросиной. – 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: «ШТИИИИЦА», 1990. – 192 с.
108. Черкасов В.Л. Рожь. - 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.: Геотар Медицина, 1999. – 864 с.
112. Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи / Под общ. ред. Г.С. Мазуркевича, С.Ф. Багненко. – СПб.: Политехника, 2004. – 539 с.
113. Штайнигер У., Мюлендаль К.Э. Неотложные состояния у детей: Перевод с нем. – Мн.: 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.: ВУНМИЦ МЗ РФ, 1998. – 212 с.
119. Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В. Эпидемиология: Учебное пособие. – М.: Медицина, 2003. – 448 с.

120. Anne Gershon, Peter Hotez, Samuel Katz. Krugman's Infectious Diseases of Children 11th edition. - By Mosby, 2003. - P. 2803.
121. Bandara Jayaweera. Medical parasitology. - Wasala Publications, 2003. - P. 292.
122. Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. / By David S. Goldman. - W. B. Saunders Company, 2000. - P. 6556.
123. David A. Warrell, Timothy M. Cox, John D. Firth et al. Oxford Textbook of Medicine 4th edition. - Oxford Press, 2003. - P. 8981.
124. Douglas C. Princeton. Current Clinical Strategies: Manual of HIV/AIDS Therapy. - Current Clinical Strategies Publishing, 2003. - P. 93.
125. Jonathan Cohen, William Powderly. Infectious Disease 2nd edition. - By Mosby, 2003. - P. 7208.
126. Nelson M. Gantz, Richard B. Brown, Steven L. Berk et al. Manual of Clinical Problems in Infectious Disease 4th edition. - Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 1999. - P. 579.
127. Parveen Kumar, Michael Clark. Clinical medicine. - Harcourt Publishers Limited, 1999. - P. 1326.