

ВИРУСНЫЕ БОЛЕЗНИ

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Под названием “острые респираторные заболевания” (острые респираторные инфекции) объединяются грипп и большая группа болезней, характеризующаяся преимущественным поражением дыхательных путей. К ним помимо гриппа относятся парагрипп, аденовирусная, риновирусная, респираторно-синцитиальная, коронавирусная инфекции. Эти заболевания вызываются различными, преимущественно вирусными, этиологическими агентами и широко распространены во всех странах мира. Каждый взрослый человек в среднем в год болеет 2 раза гриппом или другими острыми респираторными заболеваниями, школьник — 3 раза, ребенок дошкольного возраста — 6 раз.

ГРИПП (INFLUENZA, GRIPPUS)

В настоящее время по решению экспертов ВОЗ в международной терминологии инфекционных болезней принято название “грипп”; *grippe* — англ., франц.

Грипп — острое респираторное заболевание вирусной этиологии, протекающее с явлениями общей интоксикации и поражением респираторного тракта. Относится к воздушно-капельным антропонозам.

Этиология. До 1933 года возбудителем гриппа считалась палочка Афанасьева–Пфейффера. Достоверно вирусная природа гриппа установлена в 1933 году в Англии Смитом, Эндрюсом и Лейдлоу, выделившими специфический пневмотропный вирус из легких хомячков, зараженных смывами из носоглотки больных гриппом, и обозначенный ими как вирус гриппа типа А. В 1940 году Френсис и Мэджил открыли вирус гриппа типа В, а в 1947 году Тейлор выделил еще один новый вариант вируса гриппа — типа С.

Вирусы гриппа типов В и С практически не изменяют своей антигенной структуры, тогда как вирус гриппа типа А быстро изменяется, образуя новые подтипы и антигенные варианты. Антигенная структура вирусов гриппа типа А претерпела значительные изменения. В 1946–1957 гг. выявлены новые варианты вируса гриппа А — А1 и А2, а выделенные в последующие годы вирусы значительно отличаются по антигенным свойствам от вируса гриппа А2.

Вирусы гриппа относятся к группе РНК-содержащих ортомиксовирусов с размерами частиц 80–120 нм. В составе вирусов гриппа присутствуют различные антигены. S-антиген, или внутренний нуклеокапсид включает в себя рибонуклеиновую кислоту и вирусный белок, составляя 40% массы вириона. В наружной оболочке вириона содержится поверхностный V-антиген. В его составе гемагглютинин и нейраминидаза.

Изменение гемагглютинина или нейраминидазы обуславливает появление новых подтипов вируса внутри типа А. Новые антигенные варианты вируса вызывают более тяжелые по течению и более массовые по характеру распространения эпидемии гриппа.

Согласно современной номенклатуре вируса гриппа типа А, принятой ВОЗ в 1980 году, у вирусов гриппа, выделенных от человека, установлено наличие 3 подтипов антигена Н (Н1, Н2, Н3) и 2 подтипов антигена N (N1 и N2). В соответствии с данной номенклатурой вирусы гриппа, циркулирующие среди населения до 1957 года, имеют общую антигенную формулу А (Н1N1), с 1957 по 1968 год — А (Н2N2), а с 1968 года — А (Н3N2).

Вирусы гриппа обладают слабой устойчивостью к действию физических и химических факторов и разрушаются при комнатной температуре в течение нескольких часов, в то время как при низких температурах (от -25°C до -70°C) сохраняются несколько лет. Быстро погибают при нагревании, высушивании, а также при воздействии небольших концентраций хлора, озона, ультрафиолетовой радиации.

Эпидемиология. Источником гриппозной инфекции является только больной человек с явными и стертыми формами заболевания. Путь передачи инфекции — воздушно-капельный. Максимальная заразительность наблюдается в первые дни болезни, когда при кашле и чихании с капельками слизи вирус выделяется во внешнюю среду. Выделение вируса при неосложненном течении гриппа заканчивается к 5–6-му дню от начала заболевания. В то же время при пневмонии, осложняющей течение гриппа, вирус обнаруживается в организме до 2–3 нед от начала заболевания.

Повышение заболеваемости и вспышки гриппа наблюдаются в холодное время года. Эпидемии, вызываемые вирусом гриппа типа А, повторяются каждые 2–3 года и имеют взрывной характер (в течение 1–1,5 мес заболевает 20–50% населения). Эпидемии гриппа В распространяются медленнее, длятся 2–3 мес и поражают не более 25% населения.

Ввиду того, что гриппом переболевает не все население одновременно и продолжительность иммунитета различная, периодически образовывается значительная неиммунная прослойка, особенно восприимчивая к новым заносным вариантам вируса. Местные штаммы вирусов гриппа чаще обуславливают лишь сезонный подъем заболеваемости.

Грипп С не дает эпидемических вспышек, заболевание носит лишь спорадический характер.

Патогенез. Вирус гриппа избирательно поражает эпителий респираторного тракта (преимущественно трахеи). Размножаясь в клетках цилиндрического эпителия, вызывает их дегенеративные изменения, используя содержимое эпителиальных клеток для построения новых вирусных частиц. Массированный выход зрелых вирусных частиц нередко сопровождается гибелью эпителиальных клеток, а некроз эпителия и связанное с этим разрушение естественного защитного барьера приводит к вирусемии. Токсины вируса гриппа вместе с продуктами распада эпителиальных клеток оказывают токсическое действие на сердечно-сосудистую, нервную (центральную и вегетативную) и другие системы организма. Гриппозная инфекция приводит к подавлению иммунитета, а при внедрении вторичной бактериальной флоры через некротизированную поверхность слизистой оболочки дыхательных путей могут возникнуть различные осложнения.

В патогенезе гриппа выделяют пять основных фаз патологического процесса:

I — репродукция вируса в клетках дыхательных путей;

II — вирусемия, токсические и токсико-аллергические реакции;

III — поражение дыхательных путей с преимущественной локализацией процесса в каком-либо отделе дыхательного тракта;

IV — возможные бактериальные осложнения со стороны дыхательных путей и других систем организма;

V — обратное развитие патологического процесса.

В основе поражения различных органов и систем при гриппе ведущую роль играют циркуляторные расстройства, причиной которых являются нарушения тонуса, эластичности и проницаемости сосудистой стенки, прежде всего капилляров. Повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к нарушению микроциркуляции и возникновению геморрагического синдрома (носовые кровотечения, кровохарканья, а при тяжелом течении — кровоизлияния в вещество и оболочки головного мозга, в альвеолы, что проявляется синдромом инфекционно-токсической энцефалопатии или геморрагическим токсическим отеком легких).

Грипп обуславливает снижение иммунологической реактивности. Это приводит к обострению различных хронических заболеваний, а также к возникновению вторичных бактериальных осложнений. Наиболее частое и серьезное осложнение гриппа — острая пневмония. В настоящее время общепризнано, что пневмония при гриппе носит смешанный вирусно-бактериальный характер вне зависимости от сроков ее возникновения.

Воспалительный процесс в легких может быть обусловлен присоединением различной бактериальной флоры (чаще пневмококками), но в последние годы все большее значение приобретает золотистый стафилококк.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* продолжается от 12 до 48 ч. Различают следующие клинические формы болезни: типичный грипп и атипичный (афебрильный, акатаральный и молниеносный); по тяжести течения — легкий, среднетяжелый, тяжелый и очень тяжелый грипп; по наличию осложнений — осложненный и неосложненный грипп.

Типичный грипп начинается остро, в большинстве случаев с озноба или познабливания. Температура тела уже в первые сутки достигает максимального уровня (38–40°C). Клиническая картина проявляется синдромом общего токсикоза и признаками поражения респираторного тракта. Одновременно с лихорадкой появляется общая слабость, разбитость, адинамия, повышенная потливость, боли в мышцах, сильная головная боль с характерной локализацией в лобной области и надбровных дугах. Появляются болевые ощущения в глазных яблоках, усиливающиеся при движении глаз или при надавливании на них, светобоязнь, слезотечение.

Поражение респираторного тракта характеризуется появлением першения в горле, сухого кашля, саднящими болями за грудиной (по ходу трахеи), заложенностью носа, осиплым голосом.

При объективном обследовании отмечается гиперемия лица и шеи, инъекция сосудов склер, влажный блеск глаз, повышенное потоотделение. В дальнейшем может появиться герпетическая сыпь на губах и около носа. Имеется гиперемия и своеобразная зернистость слизистой оболочки зева. Со стороны органов дыхания выявляются признаки ринита, фарингита, ларингита. Особенно характерно поражение трахеи, более выраженное по сравнению с другими отделами респираторного тракта. Бронхит возникает значительно реже, а поражение легких (так называемая гриппозная пневмония) рассматривается как осложнение. Помимо общетоксических симптомов на высоте болезни могут появиться нерезко выраженные менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского), которые исчезают через 1–2 дня. В цереброспинальной жидкости патологических изменений не обнаруживается. Картина крови при неосложненном гриппе характеризуется лейкопенией или нормоцитозом, нейтропенией, эозинопенией, относительным лимфоцитозом. СОЭ не увеличена.

В зависимости от уровня интоксикации и выраженности катарального синдрома грипп может протекать в легкой, среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой форме.

Для *легкой формы гриппа* характерно повышение температуры тела не более 38°C, умеренная головная боль и катаральные явления. Пульс менее 90 уд/мин. Систолическое артериальное давление 115–120 мм рт. ст. Частота дыхания менее 24 в 1 мин.

При *среднетяжелой форме* — температура тела в пределах 38,1–40°C. Умеренно выраженный синдром общей интоксикации. Пульс 90–120 уд/мин. Систолическое артериальное давление менее 110 мм рт.ст. Частота дыхания более 24 в 1 мин. Сухой мучительный кашель с болями за грудиной.

Тяжелая форма гриппа характеризуется острейшим началом, высокой (более 40°) и более длительной лихорадкой с резко выраженными симптомами интоксикации (сильной головной болью, ломотой во всем теле, бессонницей, бредом, анорексией, тошнотой, рвотой, менингеальными симптомами, иногда энцефалитическим синдромом). Пульс более 120 уд/мин, слабого наполнения, нередко аритмичен. Систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст. Тоны сердца глухие. Частота дыхания более 28 в 1 мин. Болезненный, мучительный кашель, боли за грудиной.

Очень тяжелые формы гриппа встречаются редко, характеризуются молниеносным течением с бурно развивающимися симптомами интоксикации, без катаральных явлений и заканчиваются в большинстве случаев летально. Вариантом молниеносной формы может быть стремительное развитие геморрагического

токсического отека легких и печальный исход от паренхиматозной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности в случае несвоевременного оказания неотложной и специализированной врачебной помощи.

Во время эпидемических вспышек грипп протекает более тяжело с преобладанием типичных форм заболевания. В межэпидемическое время чаще наблюдаются легкие и *атипичные формы гриппа*, когда явления интоксикации выражены слабо, а температура тела либо остается нормальной (афебрильная форма гриппа), либо повышается не более 38°C. В клинической картине болезни на первый план выступают симптомы ринита, фарингита. Если же воспалительный процесс локализуется в трахее при видимом отсутствии ринита и фарингита, то речь идет о так называемой акатаральной форме гриппа.

Грипп у детей отличается от заболевания у взрослых более тяжелым течением процесса, более частым развитием осложнений, снижает реактивность детского организма и отягощает течение других болезней. Нарушение общего состояния, лихорадочная реакция и поражения верхних дыхательных путей более выражены и продолжительны, достигая нередко 5–8 дней.

Люди всех возрастов восприимчивы к гриппу, от младенца до глубокого старика. Лица 60 лет и старше болеют гриппом тяжелее, чем лица молодого возраста. Особенности течения гриппа у *лиц пожилого и старческого возраста* являются более длительно растянутые во времени все периоды течения болезни, более тяжелое течение с частыми осложнениями. У лиц этой возрастной группы отмечается более постепенное развитие заболевания и на первый план у них выступают нарушения сердечно-сосудистой системы (одышка, цианоз носогубного треугольника и слизистых оболочек, акроцианоз на фоне тахикардии и резкого снижения артериального давления). Явления общей интоксикации у них менее выражены и в клинической картине отступают на второй план. Продолжительность лихорадочного периода достигает 8–9 дней, температура снижается медленно, длительно оставаясь субфебрильной.

Продолжительность заболевания *неосложненным гриппом* в целом у лиц пожилого возраста больше в 1,5 раза по сравнению с молодыми больными и составляет 1–1,5 нед. Грипп у пожилых и стариков осложняется пневмонией в 2 раза чаще, чем у лиц молодого и среднего возраста.

Осложнения. Ни при одном инфекционном заболевании раннее выявление осложнений не представляет столько диагностических трудностей, как при гриппе. Осложнения гриппозной инфекции отличаются большой частотой (10–15% от всех заболевших гриппом). В их клиническом многообразии ведущее положение (80–90%) занимают острые вирусно-бактериальные пневмонии, которые выявлялись до 10% от всех заболевших и примерно у половины госпитализированных больных гриппом, преимущественно тяжелой и среднетяжелой формами. Второе по частоте место занимают осложнения со стороны ЛОР-органов (гаймориты, отиты, фронтиты, синуситы); реже — пиелонефриты, пиелоститы, холангиты и др.

Пневмония, осложняющая течение гриппа, может развиваться в любом периоде заболевания, однако у лиц молодого возраста в 60% случаев преобладают ранние пневмонии, возникающие на 1–5-й день от начала заболевания, обычно при выраженном катаральном синдроме и общей интоксикации, что значительно затрудняет своевременную диагностику этих осложнений.

В типичных случаях течение осложненного пневмонией гриппа характеризуется длительной лихорадкой (более 5 дней) или возникновением второй температурной волны после кратковременной нормализации температуры тела. В течение заболевания гриппом нет положительной динамики как в состоянии, так и самочувствии больного. Сохраняется выраженная слабость, потливость, ознобы, одышка. Присоединяется кашель с отделением слизисто-гнойной или кровянистой мокроты. При аускультации мелкопузырчатые влажные хрипы, крепитация могут выслушиваться в положении больного на пораженном

боку (прием Куравицкого) или после коротких покашливаний. У большинства больных в крови — лейкоцитоз, повышенная СОЭ.

С целью ранней диагностики (прогнозирования) острых пневмоний в самой начальной фазе до формирования отчетливых клинико-рентгенологических проявлений рекомендуется в амбулаторно-поликлинических условиях (при лечении на дому) использование комплекса клинико-лабораторных показателей, включающего повышение температуры тела выше 39°C, симптомы трахеобронхита, одышку более 24 дыханий в 1 мин, лейкоцитоз более $8 \cdot 10^9$ /л и СОЭ выше 13 мм/ч. Этот комплекс обнаруживался у 65% больных гриппом с последующим развитием пневмонии, подтвержденной рентгенологически. Выявление такого комплекса у заболевших гриппом дает основание для перевода этих больных в инфекционный стационар и проведения наряду с противогриппозным этиотропным и патогенетическим лечением цикла антибиотикотерапии.

В случае подозрения на осложнения со стороны ЛОР-органов показана консультация оториноларинголога.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Распознавание гриппа в период эпидемической вспышки не представляет трудности, когда клинические проявления его типичны, а удельный вес гриппа среди всех ОРЗ достигает 90%. В межэпидемическое время, когда преобладают атипичные формы гриппа, клинически его трудно отдифференцировать от других острых респираторных инфекций, так как на долю гриппа в этот период приходится 3–5 % от всего числа ОРЗ. В это время диагноз гриппа можно поставить только после лабораторного подтверждения.

Для быстрой диагностики гриппа используют “экспресс-метод” обнаружения вируса гриппа с помощью флуоресцирующих антител. Исследуемый материал берут из носа в первые дни болезни. Приготовленные из него мазки обрабатывают специфическими гриппозными флуоресцирующими сыворотками. Образовавшийся комплекс антиген- антитело ярко светится в ядре и цитоплазме клеток цилиндрического эпителия и отчетливо виден в люминесцентном микроскопе. Ответ можно получить через 2–3 ч.

Серологические исследования помогают ретроспективной диагностике гриппа. Исследуют парные сыворотки крови, взятые у больных в острый период болезни (до 5-го дня от начала заболевания) и в период реконвалесценции с интервалом 12–14 дней. Наиболее показательными в серологической диагностике являются реакция связывания комплемента (РСК) с гриппозными антигенами и реакция торможения гемагглютинации (РТГА). Диагностическим считается нарастание титра антител в 4 раза и более.

Дифференциальную диагностику гриппа необходимо проводить как с острыми респираторными заболеваниями, так и с рядом других инфекций, так как начало многих из них ввиду интоксикации и катаральных явлений напоминает грипп.

Грипп и другие ОРЗ различаются по локализации поражения дыхательных путей и ряду клинических проявлений. При гриппе страдают все отделы респираторного тракта, но преобладает трахеит, проявляющийся сухим кашлем и болями по ходу трахеи. При *парагриппе* поражается преимущественно гортань и возникает ларингит в виде осиплости голоса и грубого сильного кашля. **Аденовирусная инфекция** проявляется поражением слизистых оболочек глаз, носа, глотки, миндалин с наиболее выраженными изменениями со стороны глотки. При риновирусной инфекции ведущие симптомы заболевания — ринит и риноррея.

При дифференциальной диагностике с другими часто встречающимися инфекционными болезнями необходимо помнить, что в их начальном периоде может быть и синдром общей интоксикации, и катаральный синдром, не имеющие однако никакого отношения к гриппу. Так, при кори на фоне выраженной интоксикации всегда поражается респираторный тракт (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, иногда и бронхит). Однако ряд признаков (конъюнктивит и особенно пятна Филатова–Бельского–Коплика на слизистой

оболочке щек) позволяет диагностировать корь до появления характерной коревой экзантемы.

Воспалительные изменения со стороны верхних дыхательных путей, наряду с лихорадкой и общей интоксикацией, являются характерным проявлением катарального (гриппоподобного) варианта начального (преджелтушного) периода вирусного гепатита.

Из группы тифо-паратифозных заболеваний дифференциальную диагностику надо проводить с *паратифом А*. В начальном периоде этой болезни нередко возникает катаральный синдром (ринофарингит, трахеобронхит, конъюнктивит). Но в отличие от гриппа паратиф А начинается постепенно, с каждым днем нарастает высота лихорадки, причем выраженные явления синдрома общей интоксикации не соответствуют относительно легким воспалительным изменениям дыхательных путей. Лихорадка постоянного типа, а появление на 4–7-й день болезни полиморфной сыпи исключают вероятность гриппа.

Для *менингококковой инфекции*, ее локализованной формы — назофарингита свойственны умеренные проявления общей интоксикации, першение, боли в горле, насморк, затруднение носового дыхания. При осмотре — яркая гиперемия и отечность слизистой оболочки задней стенки глотки, слизистой оболочки носа. В крови — лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, увеличенная СОЭ. Возможны признаки менингизма. Постоянное наблюдение такого рода больных, повторное исследование крови и цереброспинальной жидкости в динамике позволяют исключить грипп, либо диагностировать переход в генерализованную форму менингококковой инфекции.

Лечение. При гриппе применяют комплекс этиотропных, патогенетических и симптоматических средств, направленных на возбудителя заболевания, дезинтоксикацию организма, повышение защитных сил, ликвидацию воспалительных и других изменений.

Лечение легких и среднетяжелых форм гриппа проводят в домашних условиях, тяжелых и осложненных — в инфекционном стационаре. Во время лихорадочного периода больному гриппом необходимы постельный режим, тепло, обильное горячее питье с большим количеством витаминов, особенно С и Р (чай, компот, настой шиповника, фруктовые соки, морс, 5% раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой). Для профилактики геморрагических осложнений, особенно пожилым людям с повышенным АД, необходим зеленый чай, варенье или сок черноплодной рябины (аронии), грейпфруты, а также витамины группы Р (рутин, кварцетин) в сочетании с 300 мг аскорбиновой кислоты в сутки.

Для уменьшения сильной головной и мышечной болей, укорочения проявлений токсикоза и воспалительных изменений в дыхательных путях используют комплексный препарат “ангигриппин” (ацетилсалициловая кислота 0,5; аскорбиновая кислота 0,3; кальция лактат 0,1 г; рутин и димедрол по 0,02 г) в течение 3–5 дней, по 1 порошку 3 раза в день. Можно использовать также *колдрекс* или *аспирин упса с витамином С*, предварительно растворив таблетку этих препаратов в полстакане теплой воды, либо *анальгетики* — амидопирин, панadol, темпалгин, седалгин по 1 таблетке 2–3 раза в день. *Жаропонижающие средства* (ацетилсалициловую кислоту более 0,5 однократно) следует принимать лишь при высокой температуре тела, достигающей 39°C и более и 38°C — у детей и пожилых лиц.

Обязательно назначение комплекса витаминов (“Ревит”, “Гексавит”, “Ундевит” по 2 драже, “Декамевит” по 1 драже 2–3 раза в день), аскорбиновой кислоты до 600–800 мг/сут и укрепляющего стенки сосудов витамина Р до 150–300 мг/сут.

Противовирусный препарат *ремантадин* эффективен при лечении гриппа, вызванного вирусом типа А, и лишь при раннем его использовании — в первые часы и сутки от начала заболевания (по 0,1 г 3 раза в день после еды в 1-е сутки, по 0,1 г 2 раза в день во 2 и 3-и сутки и 0,1 г однократно на 4-й день болезни).

При гриппе, вызванном вирусом типа А и В, эффективно назначение препарата **озельтамивир** (тамифлю) взрослым и детям старше 12 лет по 0,075 г 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Результативным является использование лекарств, стимулирующих выработку собственных эндогенных интерферонов, т.е. интерферониндуцирующих и иммуномодулирующих препаратов (арбидола, амиксина, неовира, циклоферона).

Арбидол эффективен в отношении вирусов гриппа А и В и возбудителей других ОРВИ. Назначают его взрослым и детям старше 12 лет по 0,2 г 3 – 4 раза в сутки перед едой 3 – 5 дней.

Амиксин - эффективен как против вирусов гриппа, так и против возбудителей всех ОРВИ. Лечебные дозы взрослым по 0,125 г 1 раз в сутки внутрь после еды в течение 2-х дней подряд, затем по 0,125 г через день (но не более 6 таблеток на курс лечения).

Неовир применяется при лечении гриппа и ОРВИ, вызванных вирусами парагриппа, риновирусами, РС-вирусом, аденовирусами, герпесвирусами. С лечебной целью рекомендуется от одной инъекции внутримышечно 2 мл 12,5%-ного раствора до четырех инъекций с интервалом 48 часов (в зависимости от тяжести течения).

Циклоферон – индуктор эндогенного интерферона с выраженной противовирусной, иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью. Лечебные дозы при неосложненном гриппе: в 1-й день 4 таблетки одномоментно, во 2, 4 и 6-й дни по 2 таблетки (по 0,15 г) 1 раз в день перед едой. 5 %-ный линимент циклоферона используется для наружного интраназального применения.

При гриппе, протекающем в легкой и среднетяжелой неосложненной форме, используются препараты альфа-интерферона – человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ) с низкой противовирусной активностью. Его закапывают в носовые ходы по 5 капель не менее 5 – 6 раз в сутки или вводят в виде ингаляций 2 раза в день (в течение 2 – 3-х дней) при появлении первых клинических симптомов гриппа и других ОРЗ. ЧЛИ с высокой противовирусной активностью используются в инъекциях при тяжелом и осложненном течении гриппа и других ОРВИ у взрослых.

Для улучшения дренажной функции бронхов и усиления эвакуации слизи и мокроты необходимо проведение теплых, влажных ингаляций, содержащих соду и бронходилататоры (солутан, эуфиллин, эфедрин). Ингаляции проводят до 15 мин 2 раза в день в течение 4 сут. При выраженном рините для интраназального введения используют 2–5% раствор *эфедрина*, 0,1% раствор (или эмульсия) *санорина*, *нафтизин*, *галазолин*.

Назначение антибиотиков или сульфаниламидов для профилактики осложнений (пневмоний) у больных с неосложненным течением гриппа *неоправдано*, так как нередко способствует развитию этих осложнений.

Комплексное лечение больных тяжелыми формами гриппа, помимо патогенетической и симптоматической, включает и специфическую этиотропную терапию. Наибольшей эффективностью обладает *противогриппозный донорский иммуноглобулин* (гамма-глобулин), вводимый в ранние сроки болезни по 3–6 мл внутримышечно с интервалом 8–12 часов (детям — 0,15–0,2 мл на 1 кг массы тела в сутки) до получения выраженного терапевтического эффекта.

Дезинтоксикационная патогенетическая терапия усиливается за счет внутривенного введения неоконпенсана (гемодеза) 200–300 мл, реополиглюкина 400 мл, растворов 5% глюкозы с аскорбиновой кислотой, Рингер-лактата (лактасоль) — всего до 1,5 л/сут на фоне форсированного диуреза с помощью 1% раствора лазикса (фуросемида) 2–4 мл во избежание отека легких и мозга.

При очень тяжелых формах гриппа с выраженными токсическими проявлениями назначают кортикостероидные препараты — преднизолон 90–120 мг/сут или эквивалентные дозы других глюкокортикоидов, 10 000–20 000 ЕД контрикала, а также сердечные средства (0,06% раствор коргликона 1 мл или 0,05% раствор строфантина К 1 мл внутривенно, в капельнице). Проводят оксигенотерапию увлажненным кислородом

через носовые катетеры. При учащении дыхания свыше 40 в 1 мин при нарушениях ритма дыхания больных переводят на искусственную вентиляцию легких.

При крайне тяжелых формах гриппа показано назначение антибиотиков: амоксициллина по 0,625 г 3 раза в день в сочетании с эритромицином по 0,5 г 4 раза в день внутрь или цефалоспоринов – цефтриаксона (роцефина, лендацина) 1,0 г внутривенно 1 раз в сутки.

Прогноз. При неосложненном гриппе трудоспособность восстанавливается через 7–10 дней, при присоединении пневмонии — не ранее 3–4 нед. Тяжелые формы (с энцефалопатией или отеком легких) могут представлять угрозу для жизни.

Военнослужащие выписываются после клинического выздоровления, нормальных анализов крови и мочи не ранее 4-го дня нормальной температуры тела с освобождением от работ на 3 сут. После перенесения тяжелых форм гриппа, осложненных пневмонией, реконвалесцентов направляют на ВВК для предоставления отпуска по болезни сроком до 1 мес.

Профилактика сводится к изоляции больных в домашних условиях или в стационаре и ограничению заболевшими посещений поликлиник и аптек. Обслуживающие больных лица должны носить 4–6-слойные марлевые маски и использовать интраназально 0,25–0,5% оксолиновую мазь.

Для вакцинопрофилактики используют инактивированные гриппозные вакцины внутривенно и под кожу. Химиопрофилактику гриппа А осуществляют приемом ремантадина (по 0,1 г/сут), который дают в течение всей эпидемической вспышки. В очаге проводят текущую и заключительную дезинфекцию.

АДЕНОВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ADENOVIRUS)

Аденовирусные заболевания (pharyngoconjunctival fever-PCP — англ.) — острые вирусные болезни, протекающие с преимущественным поражением органов дыхания, глаз и лимфатических узлов.

Этиология. Изучение болезней этой группы началось с 1953 года. Аденовирусы впервые были выделены американскими учеными во главе с Хьюбнером в 1954 году из ткани миндалин и лимфатических узлов, полученных от детей во время операций, а также обнаружены у лиц с заболеваниями верхних дыхательных путей, сопровождающихся конъюнктивитами. С 1956 года в практику вошел термин “аденовирусы”, предложенный Эндерсом, Френсисом, а болезни, вызываемые данной группой вирусов, получили название аденовирусных заболеваний.

В настоящее время известны 32 типа аденовирусов, выделенных от человека и различающихся в антигенном отношении. Вспышки заболеваний чаще обусловлены типами 3, 4, 7, 14 и 21. Тип 8 вызывает эпидемический кератоконъюнктивит. Аденовирусы содержат дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). Для всех типов аденовирусов характерно наличие общего комплементсвязывающего антигена. Аденовирусы сохраняются до 2 нед при комнатной температуре, но погибают от воздействия ультрафиолетового облучения и хлора.

Эпидемиология. *Источником инфекции* являются больные с клинически выраженными или стертыми формами заболевания. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Однако не исключена возможность и алиментарного пути передачи инфекции.

Заболеемость повышается в холодное время года. Чаще болеют дети и военнослужащие. Особенно высока заболеваемость во вновь сформированных коллективах (в первые 2–3 мес).

Патогенез. *Воротами инфекции* являются преимущественно слизистые оболочки верхних дыхательных путей, реже — конъюнктивы. Аденовирусы размножаются в слизистой оболочке с характерным постепенным, последовательным вовлечением в

патологический процесс нисходящих отделов дыхательного тракта. Репродукция аденовирусов может происходить в ткани кишечника, лимфатических узлах. Размножение вируса в лимфоидной ткани сопровождается множественным увеличением лимфатических узлов. Помимо местных изменений, аденовирусы оказывают общее токсическое воздействие на организм в виде лихорадки и симптомов общей интоксикации. Способность аденовирусов к размножению в эпителиальных клетках дыхательного тракта, конъюнктивы, кишечника с возникновением в отдельных случаях гематогенной диссеминации создает широкий диапазон клинических проявлений этой инфекции, включая появление генерализованной лимфоаденопатии и распространенной экзантемы.

Помимо аденовирусов в генезе острых пневмоний имеет значение присоединение вторичной бактериальной флоры, чему способствует угнетение иммунной системы.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* колеблется от 4 до 14 дней (чаще 5–7 дней). Основными клиническими формами аденовирусных заболеваний являются: ринофарингиты, ринофаринготонзиллиты, фарингоконъюнктивальная лихорадка, конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты, аденовирусная пневмония. Помимо этого аденовирусы могут вызывать и иные клинические формы — диарею, острый неспецифический мезаденит и др. Для любой из клинических форм аденовирусной инфекции характерна совокупность поражения респираторного тракта и других симптомов (конъюнктивит, диарея, мезаденит и др.). Исключение составляет кератоконъюнктивит, который может протекать изолированно, без поражения дыхательных путей.

Аденовирусные заболевания начинаются остро с повышения температуры тела, симптомов интоксикации (познабливание, головная боль, слабость, снижение аппетита, мышечные боли и др.). Но даже при высокой лихорадке общее состояние больных остается удовлетворительным и токсикоз организма не достигает той степени, которая свойственна гриппу. Лихорадка в типичных случаях продолжительная, длится до 6–14 дней, иногда носит двухволновой характер. При аденовирусных заболеваниях, протекающих только с поражением верхних дыхательных путей, температура сохраняется 2–3 дня и нередко не превышает субфебрильных цифр.

Заложенность носа и насморк — ранние симптомы аденовирусного заболевания. Часто поражается глотка. Воспалительный процесс редко протекает в виде изолированного фарингита. Значительно чаще развивается ринофарингит или ринофаринготонзиллит. Редко возникают признаки ларингита, трахеита и бронхита. Острый ларинготрахеобронхит наблюдается у детей младшего возраста. Характеризуется осиплостью голоса, появлением грубого “лающего” кашля, развитием стенотического дыхания. Нередко возникает синдром ложного крупа, при котором (в отличие от дифтерийного) афонии не бывает.

Поражение дыхательных путей может сочетаться с воспалением конъюнктив. Катаральные двусторонние конъюнктивиты возникают у 1/3 больных, однако начинаются нередко как односторонние.

Пленчатые конъюнктивиты встречаются преимущественно у детей дошкольного возраста. Заболевание начинается остро и протекает тяжело. Температура тела достигает 39–40°C и сохраняется до 5–10 дней. У многих больных умеренно увеличены периферические лимфатические узлы, особенно передне- и заднешейные, иногда — подмышечные и паховые. В периферической крови при неосложненных формах болезни — нормоцитоз, реже — лейкопения, СОЭ не увеличена. В целом для аденовирусных заболеваний характерна небольшая интоксикация при сравнительно длительной невысокой лихорадке и резко выраженном катаральном синдроме.

Аденовирусная инфекция протекает более тяжело и длительно у *детей раннего возраста* с наличием повторных волн заболевания, сравнительно частым присоединением пневмонии. *Лица пожилого возраста* болеют аденовирусной инфекцией редко.

Осложнения. Они могут возникнуть на любом сроке аденовирусного заболевания и зависят от присоединения бактериальной флоры. Наиболее часто встречаются пневмонии, ангины, реже — гаймориты, фронтиты.

С присоединением пневмонии состояние больного ухудшается, температура достигает 39–40°C, появляется одышка, цианоз, усиливается кашель, интоксикация. Клинически и рентгенологически пневмония является очаговой или сливной. Лихорадка сохраняется до 2–3 нед, а изменения в легких (клинические и рентгенологические) до 30–40 дней от начала болезни.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Если диагностика возможна вовремя эпидемической вспышки (особенно в организованном коллективе), то распознавание спорадических случаев трудно из-за полиморфизма клинической картины и сходства ее с другими ОРЗ. В расшифровке заболевания помогают характерные поражения глаз (фарингоконъюнктивальная лихорадка, конъюнктивиты).

Для раннего лабораторного подтверждения диагноза используется обнаружение специфического вирусного антигена в эпителиальных клетках слизистой оболочки носоглотки с помощью иммунофлюоресцентного метода. Для ретроспективной диагностики применяют серологический метод (РСК с аденовирусным антигеном). Диагностическим считается нарастание титра антител в парных сыворотках в 4 раза и больше. Дифференциальную диагностику надо проводить с гриппом, парагриппом и другими ОРЗ.

Лечение. Больным легкими и среднетяжелыми формами неосложненной аденовирусной инфекции проводится, как и при гриппе, патогенетическое и симптоматическое лечение в амбулаторно-поликлинических условиях (на дому), военнослужащим — в изоляторе медицинского пункта. Больные тяжелыми и осложненными формами лечатся в инфекционных стационарах. Комплексная терапия этих больных включает внутримышечное введение 6 мл нормального иммуноглобулина, содержащего специфические антитела против аденовирусов, а также внутривенное введение дезинтоксикационных растворов (5% раствор глюкозы 500 мл с аскорбиновой кислотой, гемодез 200–300 мл), комплекс витаминов, увлажненный кислород через носовые катетеры.

При поражении глаз иммуноглобулин закапывают в конъюнктивальный мешок. При пленчатых конъюнктивитах промывают глаза 2% раствором борной кислоты, закапывают 20–30% раствор сульфацил-натрия (альбуцида), 0,2% раствор дезоксирибонуклеазы (на дистиллированной воде), за края век закладывают 0,25–0,5% мазь теброфена.

При развитии острого ларинготрахеобронхита со стенозом гортани (ложного крупа) назначают внутримышечно литическую смесь (2,5% раствор аминазина в сочетании с 1% раствором димедрола и 0,5% раствором новокаина — все в возрастных дозах). Внутрь — преднизолон, начиная с 15–20 мг, с постепенным увеличением дозы. Курс гормональной терапии 5–7 дней.

При пневмониях комплексную терапию аденовирусной инфекции усиливают назначением антибиотиков. При стафилококковой природе пневмонии показаны оксациллин, метициллин в обычных возрастных дозах в течение 7–14 дней.

Прогноз благоприятный. При пневмонии процесс может затягиваться на длительное время. После тяжелых форм аденовирусных заболеваний, осложненных пневмонией, военнослужащие направляются на ВВК для предоставления им отпуска по болезни сроком до 1 мес.

Профилактика. Ведущее значение имеют обычные противоэпидемические мероприятия.

ПАРАГРИПП (PARAORIPPUS)

Парагрипп (paragrip — англ., paragrippe — франц.) — острое респираторное вирусное заболевание, характеризующееся умеренно выраженной общей интоксикацией, поражением верхних дыхательных путей, преимущественно гортани.

Этиология. Вирусы парагриппа относятся к группе РНК-содержащих парамиксовирусов размерами 100–300 нм. В настоящее время известно 4 типа вирусов парагриппа, выделенных от человека. Им не свойственна, как вирусам гриппа, вариабельность антигенной структуры. Парагриппозные вирусы агглютинируют эритроциты человека (0 группы), кур, морских свинок, обезьян. Специфические иммунные сыворотки тормозят реакцию гемагглютинации. Гемагглютинирующие и комплементсвязывающие антитела строго специфичны. Вирусы нестойки во внешней среде, при комнатной температуре сохраняются не более 4 ч, а полная их инаktivация происходит после 30-минутного прогревания при температуре 50°C.

Эпидемиология. *Резервуаром и источником инфекции* является человек, больной клинически выраженной или стертой формой парагриппа. Инфекция передается воздушно-капельным путем. Наряду с гриппом и аденовирусными заболеваниями, парагрипп широко распространен среди военнослужащих. Часто им болеют и дети. Вирусы типов 1, 2 и 3 распространены повсеместно и вызывают заболеваемость в любое время года. Тип 4 выделен только в США. Парагриппозные вирусы обуславливают до 20% острых респираторных заболеваний у взрослых и до 30% — у детей.

Патогенез. *Воротами инфекции* являются слизистые оболочки респираторного тракта, особенно носа и гортани, где возникают выраженные воспалительные изменения. Глотка и трахея вовлекаются в процесс реже и в меньшей степени. Парагриппозные вирусы репродуцируются в клетках эпителия дыхательных путей, разрушая при этом сами клетки. Размножившиеся вирусы и продукты распада эпителиальных клеток частично проникают в кровь, способствуя развитию лихорадки и других симптомов интоксикации, которая при парагриппе слабо выражена. У детей из-за отека слизистой оболочки гортани и ее воспалительной инфильтрации может возникнуть синдром “ложного крупа”. В возникновении пневмоний, как и при гриппе, существенную роль играет наслоившаяся бактериальная флора.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* колеблется от 2 до 7 дней, чаще 3–4 дня.

У большинства больных парагрипп протекает как кратковременное заболевание (не более 3–6 дней), без выраженной общей интоксикации. Заболевание возникает остро лишь у половины больных, у остальных оно начинается исподволь, из-за чего больные не всегда обращаются за медицинской помощью в первый день болезни. Интоксикация при парагриппе выражена нерезко, но отмечается у большинства больных. Беспокоит субфебрильная температура тела, общая слабость, головная боль. В клинической картине преобладают признаки Поражения верхних отделов респираторного тракта. Частыми проявлениями парагриппа являются боли и першение в горле, заложенность носа, сухой кашель, симптомы ринофарингита. Ларингит и трахеит у взрослых встречаются сравнительно редко (14–20%), значительно чаще у детей. Кроме того, у них может возникнуть острый ларингит с синдромом стеноза гортани (“ложный круп”).

Частым проявлением парагриппа у военнослужащих является увеличение и умеренная болезненность периферических лимфатических узлов — углочелюстных, заднешейных, реже — подмышечных.

В крови больных неосложненным парагриппом — нормоцитоз или умеренная лейкопения. СОЭ не увеличена.

Осложнения. Наиболее частым осложнением как у детей, так и у взрослых является пневмония. С ее появлением процесс приобретает остролихорадочный характер со значительным повышением температуры, ознобом, сильной головной болью, болями в

груди, усиленным кашлем с выделением мокроты, иногда с примесью крови. Выслушиваются звучные мелкопузырчатые влажные хрипы, чаще над нижними долями легких. Рентгенологически определяется вовлечение в воспалительный процесс от одного до нескольких сегментов, а иногда и целой доли. Такие изменения в легких обусловлены вторичной бактериальной флорой и удерживаются до 3–4 нед и более. В крови — нейтрофильный лейкоцитоз и повышение СОЭ.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Из-за отсутствия характерных симптомов клиническая диагностика трудна. Острые респираторные заболевания по типу ринофаринголарингита вялотекущие, без выраженной лихорадки, позволяют заподозрить парагрипп.

Для лабораторного подтверждения диагноза наиболее быстрым является обнаружение вирусных антигенов в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа с помощью иммунофлюоресцентного метода. Более четкие результаты дает серологический метод. При помощи РТГА и РСК исследуют парные сыворотки, взятые с интервалом 10–14 дней. Нарастание титра антител к какому-либо типу парагриппозных вирусов в 4 и более раз подтверждает диагноз. Однако серологический метод пригоден лишь для ретроспективной диагностики.

Лечение. Больные с неосложненным течением парагриппа получают симптоматическое лечение в амбулаторно-поликлинических условиях (на дому), военнослужащие — в изоляторе медицинского пункта части. При развитии осложнений (3–4% всех больных) лечение проводится в инфекционном стационаре.

При ложном крупе с симптомами стеноза гортани, как и при аденовирусных заболеваниях, детям внутримышечно вводят литическую смесь, внутрь — кортикостероидные препараты в возрастных дозах, паровые ингаляции, горячие ножные ванны.

При пневмониях комплексное лечение усиливают антибактериальной терапией. Назначают антибиотики с учетом обусловившей пневмонию микрофлоры. Длительность курса антибиотикотерапии 7–12 дней. Проводят ингаляционную терапию кислородом через носовые катетеры. В случае необходимости используют сердечно-сосудистые средства.

Прогноз при парагриппе благоприятный. Выписка реконвалесцентов проводится после полного клинического выздоровления. После парагриппа, осложненного пневмонией, военнослужащие проходят ВВК для предоставления им отпуска по болезни сроком до 1 месяца.

Профилактика парагриппа в большей мере основана на проведении всех противоэпидемических мероприятий, необходимых при воздушно-капельных инфекциях.

РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Респираторно-синцициальная инфекция — острое вирусное заболевание, характеризующееся явлениями умеренной интоксикации и поражением преимущественно нижних отделов органов дыхания с частым развитием бронхитов, бронхолитов, пневмоний.

Этиология. РС-вирус относится к парамиксовирусам, диаметр вириона 90–120 нм, в своем составе имеет рибонуклеиновую кислоту с характерной спиралевидной структурой и комплементсвязывающий антиген. Характерным свойством этого вируса является способность обуславливать образование синцития или псевдогигантских клеток в культуре ткани. Размножается в культуре тканей HeLa, HEp-2 и почки эмбриона человека. Во внешней среде нестойк, при температуре 55°C инактивируется в течение 5 мин.

Эпидемиология. Респираторно-синцициальная инфекция распространена повсеместно, регистрируется круглый год, наибольший подъем заболеваемости

наблюдается зимой и весной. Источником инфекции является больной человек в остром периоде болезни. Передается воздушно-капельным путем. Чаще наблюдается у детей раннего возраста, однако отмечается высокая восприимчивость и взрослых. При заносе этой инфекции в детские учреждения заболевают практически все дети в возрасте до одного года.

Патогенез. Изучение патогенеза этого заболевания затруднено. Клиническое течение болезни, как естественное, так и при экспериментальной инфекции у взрослых, не отражает сущности процесса, развивающегося у детей, так как у взрослых заболевание чаще протекает как острое респираторное заболевание. Считается, что при РС-инфекции ведущей является патология нижних дыхательных путей и наиболее характерным — тяжелое поражение бронхиол.

Воспалительные изменения развиваются в начальном периоде на слизистой оболочке носа и глотки, и у взрослых поражением этих отделов процесс может ограничиться. У детей в возрасте до года обычно поражаются бронхиолы и паренхима легких с наличием некроза трахеобронхиального эпителия и некротического обтурационного бронхиолита, что приводит к закупорке бронхов комочками слизи. Возникающий спазм приводит к образованию ателектазов и эмфиземе, что способствует возникновению вирусно-бактериальных пневмоний.

Гуморальный иммунитет после перенесенной болезни сохраняется всю жизнь.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* составляет 3–6 дней. У взрослых заболевание в большинстве случаев протекает в виде легкого респираторного заболевания с признаками слабовыраженной интоксикации. Отмечается умеренная головная боль, вялость. Температура тела обычно субфебрильная, иногда достигает 38°C. В неосложненных случаях продолжительность лихорадочного периода составляет 2–7 дней.

Катаральные изменения проявляются в виде ринита, умеренной гиперемии мягкого неба, дужек, режы — задней стенки глотки.

Ведущим симптомом РС-инфекции является сухой, продолжительный, приступообразный кашель, который может длиться до 3 нед. У больных может быть одышка экспираторного типа, чувство тяжести в грудной клетке, цианоз губ. При аускультации в легких выслушиваются рассеянные хрипы, жесткое дыхание. Заболевание часто (около 25%) осложняется пневмонией. На рентгенограммах при этом обнаруживается усиление рисунка с наличием кольцевидных образований или мелких линейных тяжей за счет уплотнения стенок бронхов и участков бронхиолярной эмфиземы. Через 7–10 дней они исчезают, полная нормализация легочного рисунка происходит несколько позже.

Наиболее тяжелые формы болезни, обуславливающие в 0,5% случаев летальные исходы, *свойственны детям до одного года*. Заболевание протекает с высокой лихорадкой, выраженной головной болью, рвотой, возбуждением. Характерны признаки поражения нижних отделов респираторного тракта — постоянный кашель, одышка, астматический синдром, в легких обильные разнокалиберные влажные хрипы. При осмотре ребенка отмечают бледность лица, цианоз губ, в тяжелых случаях — акроцианоз. В первые дни заболевания у детей может быть жидкий или кашицеобразный стул.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Клинически диагноз РС-инфекции выставить трудно, проводят дифференциальную диагностику с гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями. У взрослых при клинической диагностике учитывают преобладание симптомов бронхита над симптомами поражения верхних отделов дыхательного тракта при слабо выраженной интоксикации. Для *детей раннего возраста* характерно острое начало с быстрым развитием симптомов бронхиолита и пневмонии.

Для лабораторной диагностики наиболее распространенным и доступным является серологический метод. Исследуют парные сыворотки, взятые с интервалом 10–14 дней,

при помощи РН, РСК и РНГА. Диагностическим является нарастание титра антител в 4 раза и более. Используют также метод иммунофлюоресценции.

Лечение при неосложненном течении симптоматическое. Осложнения, связанные с бактериальной флорой, требуют назначения антибактериальных средств.

Прогноз благоприятный.

Профилактика и мероприятия в очаге. Специфическая профилактика не разработана.

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (CORONAVIROSIС)

Коронавирусная инфекция — острое вирусное заболевание, клинически характеризующееся слабо выраженной интоксикацией и поражением верхних отделов респираторного тракта.

Этиология. Коронавирусы — семейство вирусов, объединяющее РНК-содержащие плеоморфные вирусы средней величины. Диаметр различных коронавирусов варьирует от 80 до 220 нм. Для них характерно наличие оболочки с ворсинками более редкими, чем у вируса гриппа. Ворсинки прикрепляются к вириону посредством узкого стебля и расширяются к дистальному концу, напоминая солнечную корону во время затмения (отсюда название семейства). Коронавирусы размножаются в цитоплазме инфицированных клеток. При этом дочерние вирионы появляются через 4–6 ч после инфицирования. Типовым видом коронавирусов принято считать вирус инфекционного бронхита птиц. В семейство коронавирусов также входят коронавирусы человека — респираторные вирусы.

Всем коронавирусам присуща способность фиксировать комплемент в присутствии гипериммунных сывороток или сывороток, полученных от переболевших. Во внешней среде нестойки, разрушаются при температуре 56°C за 10–15 мин.

Патогенез. Патогенез коронавирусной инфекции еще недостаточно изучен. Частота острых респираторных заболеваний коронавирусной этиологии колеблется от 4,5 до 10%.

Коронавирусы вызывают преимущественно поражение верхних дыхательных путей. Лишь у детей отмечены случаи поражения бронхов и легких.

Выделение коронавирусов человека HСV-24 и HСVE-25 из фекалий детей с проявлением гастроэнтерита свидетельствует об энтеропатогенности их.

Имеются сообщения о выделении коронавирусов из мозга больных рассеянным склерозом.

Симптомы и течение. Какой-либо специфики в клинической картине этой инфекции нет. Она может быть сходна с болезнями, обусловленными респираторно-синцитиальными, парагриппозными вирусами и риновирусами. Могут наблюдаться такие симптомы, как боль при глотании, чихание, недомогание, умеренная головная боль, т. е. симптомы, свойственные респираторным заболеваниям.

Инкубационный период длится 2–3 дня. Заболевание протекает со слабовыраженными симптомами общей интоксикации. Температура чаще нормальная или субфебрильная. Основным симптомом является ринит. Общая продолжительность заболевания 5–7 дней.

Отмечают поражение не только верхних, но и нижних отделов дыхательного тракта, проявляющееся кашлем, болью в грудной клетке при дыхании, свистящими хрипами, затруднением дыхания. Полагают, что эти наблюдения указывают на определенное значение коронавирусов как возбудителей, способствующих развитию пневмонии.

У детей коронавирусная инфекция протекает клинически более выражено, чем у взрослых. Наряду с насморком достаточно часто наблюдается воспаление гортани и увеличение шейных лимфатических узлов. Кроме того, почти в 25% случаев отмечается

кашель, свидетельствующий о распространении воспалительного процесса в нижние отделы респираторного тракта.

Были описаны вспышки коронавирусной инфекции, проявляющейся лишь симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, болезнь протекала по типу острого гастроэнтерита. Заболевание было кратковременным, исход благоприятный. Из испражнений заболевших выделены коронавирусы штаммов HECV-24 и HECV-25.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Клинически коронавирусную инфекцию диагностировать трудно, так как она не имеет специфического симптомокомплекса. Дифференциальную диагностику чаще проводят с риновирусной инфекцией, в отличие от которой коронавирусная имеет более выраженные риноррею и недомогание и реже сопровождается кашлем.

При вспышках острых гастроэнтеритов следует проводить дифференциальную диагностику с другими вирусными диареями.

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции сходна с диагностикой других острых респираторных заболеваний. Наиболее распространенными являются метод обнаружения возбудителя в слизи зева и носа при помощи флюоресцирующих антител и серологический. *Серологическая диагностика* используется для ретроспективной расшифровки этиологии. Проводится на основе роста титров антител в РСК, РНГА.

Лечение. При благоприятном неосложненном течении применяют симптоматическое лечение, направленное на уменьшение явлений ринореи. При осложнениях проводится соответствующая антибактериальная терапия.

Прогноз заболевания благоприятный.

Специфическая профилактика не разработана. Проводят обычные противоэпидемические мероприятия в очаге капельной инфекции.

РИНОВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (RINOVIROSIS)

Риновирусное заболевание, или заразный насморк, — острая респираторная болезнь, вызываемая риновирусами, характеризуется преимущественным поражением слизистой оболочки носа и слабо выраженными симптомами общей интоксикации.

Этиология. Риновирусы относятся к группе пикорнавирусов, содержащих РНК. Размеры вирионов 15–30 нм, основу их составляет рибонуклеиновая кислота, они разделены на две большие группы. Одна из них (Н-штаммы) репродуцируется только в культуре клеток почечной ткани человека, другая (М-штаммы) — в культуре клеток почек обезьян. Выделены штаммы риновирусов, которые размножаются в органных культурах мерцательного эпителия носа и трахеи человека (О-штаммы). В настоящее время различают свыше 100 серотипов риновирусов. Риновирусы не имеют общего группового антигена, каждый серотип обладает своим вируснейтрализующим и комплементсвязывающим антигеном. Во внешней среде нестойки, в течение 10 мин инактивируются при температуре 50°C, при высушивании на воздухе большая часть инфекционности теряется через несколько минут.

Эпидемиология. В условиях умеренного климата риновирусное заболевание встречается в течение всего года. Подъем заболеваемости регистрируется в основном весной и осенью. Риновирусы обуславливают до 20–25% всех острых респираторных заболеваний.

Источником инфекции являются больные и вирусоносители, *путь распространения* — воздушно-капельный. Возможно также заражение через инфицированные предметы.

Переболевшие риновирусным заболеванием приобретают иммунитет, в период выздоровления в крови появляются вируснейтрализующие, комплементсвязывающие и

другие антитела, однако иммунитет после перенесенного заболевания строго специфичный, поэтому возможны многократные заболевания, вызванные разными серотипами вируса.

Патогенез. Риновирусы проникают в организм человека через дыхательные пути. В зависимости от места внедрения развиваются различные клинические проявления. При внедрении риновирусов в носоглотку возникает ОРЗ с преимущественным повреждением слизистой оболочки носа. При внедрении вирусосодержащего материала в виде аэрозоля возникали заболевания с преимущественным поражением трахеи и бронхов. Считают, что для взрослых характерно поражение слизистой оболочки носа и лишь у маленьких детей воспалительные изменения могут отмечаться в гортани, бронхах. Присоединение бактериальной флоры ведет к развитию пневмонии.

Возбудитель риновирусной инфекции размножается в клетках эпителия респираторного тракта, вызывая местную воспалительную реакцию с резким набуханием, отеком тканей и обильной секрецией.

Развивающийся после болезни иммунитет бывает как гуморальный, так и тканевой. При этом защитное действие в большей степени связано с появлением секреторных антител.

Симптомы и течение. Инкубационный период продолжается 1–6 дней (чаще 2–3 дня). Заболевание характеризуется слабо выраженными симптомами общей интоксикации; начинается остро, появляется недомогание, тяжесть в голове, умеренно выраженные “тянущие” боли в мышцах. Эти симптомы развиваются на фоне нормальной или субфебрильной температуры. Одновременно развивается катаральный синдром — чихание, чувство саднения, царапанья в горле. Появляются заложенность носа, затруднение носового дыхания.

Ведущий симптом — насморк с обильными серозными выделениями, которые вначале имеют водянистый характер, затем становятся слизистыми. Наряду с ринореей часто наблюдается сухой першащий кашель, гиперемия век, слезотечение. В среднем насморк продолжается 6–7 дней, но может затянуться до 14 дней. У больных появляется чувство тяжести в области придаточных пазух, ощущение заложенности ушей, снижаются обоняние, вкус, слух. Кожа у входа в нос мацерируется. В зеве воспалительные изменения выражены слабо и характеризуются умеренной гиперемией дужек, миндалин, слизистой оболочки мягкого неба, реже задней стенки глотки. У детей младшего возраста болезнь протекает тяжелее, чем у взрослых, из-за более выраженных катаральных явлений. Осложнения наблюдаются редко.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Клинически о риновирусной инфекции можно думать при остром респираторном заболевании, протекающем с выраженными симптомами ринита, умеренном кашле и отсутствии симптомов интоксикации.

Дифференциальная диагностика проводится с коронавирусной инфекцией, имеющей сходную клиническую симптоматику, и парагриппом.

Лабораторным подтверждением диагноза служит выделение вируса на культурах тканей или нарастанием титра антител в 4 раза и более с использованием РСК с антигенами из смеси разных серотипов риновирусов. Для серологических исследований первую сыворотку берут до 5-го дня болезни, вторую — спустя 2–4 нед.

Лечение. Специфического лечения нет. Основная терапия направлена на уменьшение ринореи. Применяют щелочные ингаляции, теплое питье, УВЧ на область носа. Лечение больных неосложненными формами заболевания проводят дома. Срок изоляции — 5–6 дней.

Прогноз благоприятный.

Профилактика и мероприятия в очаге. Специфическая профилактика не разработана, так как большое число различных в антигенном отношении риновирусов затрудняет ее разработку. Проводят обычные противоэпидемические мероприятия в очаге воздушно-капельной инфекции.

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ)

К *недифференцированным острым респираторным заболеваниям (ОРЗ)* относят все случаи ОРЗ, этиологический диагноз которых стандартными лабораторными методами исследования установить не удалось.

Диагноз “недифференцированные” ОРЗ вынужденный и обусловлен объективными и субъективными причинами. К первым относят постоянное расширение спектра возбудителей ОРЗ и, соответственно, отсутствие адекватных методов диагностики на современном этапе развития лабораторного дела; недостаточный уровень конкретной диагностической лаборатории; отсутствие 100% чувствительности и специфичности, а также повторяемости современных методов диагностики ОРЗ; слабый иммунный ответ у больных ОРЗ на фоне иммунодепрессивного состояния.

Результаты лабораторных исследований также зависят от субъективных моментов: неадекватность выбора метода исследования; несоблюдение сроков взятия материалов для исследований; нарушение условий взятия, хранения и транспортировки материалов для исследований; неправильная интерпретация полученных результатов.

Этиология. ОРЗ могут быть обусловлены большим числом (более 200) различных этиологических агентов. *Вирусы* (вирусы гриппа различных антигенных типов и вариантов, парагриппа 4 типов, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы 4 типов, риновирусы свыше 100 типов, энтеровирусы 60 типов, реовирусы 3 типов, аденовирусы 32 серотипов и аденоассоциированные вирусы, вирусы простого герпеса). *Бактерии* (стрептококки, стафилококки, менингококки, легионеллы). *Хламидии* — *Ch. psittacis*, *Ch. Pneumoniae*. *Микоплазмы* — *M. pneumoniae* и *M. hominis* (в лабораторных условиях).

Эпидемиология. Естественным хозяином и источником подавляющего большинства ОРЗ является больной с клинически выраженными или стертыми формами ОРЗ. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем. Заболевание встречается в виде sporadic случаев и эпидемических вспышек.

Патогенез. Несмотря на многообразие возбудителей ОРЗ, в их патогенезе принципиально можно выделить следующие стадии: проникновение возбудителя в организм через верхние дыхательные пути и аппликация его на тропных тканях; колонизация тропных тканей, различные этапы цитопатического действия возбудителя на клетки и ткани респираторной системы; проникновение микроорганизмов и их метаболитов во внутреннюю среду макроорганизма с развитием местной и общей реакции в ответ на инфекцию; угнетение факторов местной и общей защиты с возможным развитием осложнений (бактериальной суперинфекции); формирование специфического иммунитета, активация факторов неспецифической защиты, элиминация возбудителя, восстановление нарушенных структур и функций макроорганизма, выздоровление.

Иммунитет после перенесенного ОРЗ строго типоспецифический, поэтому один и тот же человек может заболеть ОРЗ несколько раз в течение года.

Симптомы и течение. ОРЗ не зависимо от этиологии клинически характеризуется двумя обязательными синдромами: общей инфекционной интоксикации различной степени выраженности; поражения респираторного тракта на различных его уровнях. Некоторые этиологические агенты, кроме этих проявлений, обуславливают и ряд других синдромов: ложный круп при *парагриппозной инфекции* у детей; конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты, острый тонзиллит, лимфаденопатия при *аденовирусных заболеваниях*; миалгия и герпангина при *энтеровирусных заболеваниях*; увеличение печени и/или селезенки при *хламидийной, микоплазменной и аденовирусной инфекциях*; пневмония при *орнитозной, микоплазменной, легионеллезной и пневмококковой инфекциях* (пневмония для большинства ОРЗ вирусной этиологии является осложнением и носит чаще вирусно-бактериальный характер).

Диагноз и дифференциальный диагноз. Клинически диагностика ОРЗ, вызванного различными возбудителями, очень трудна, особенно спорадических случаев, так как даже грипп в межэпидемический период протекает с преобладанием синдрома поражения верхних дыхательных путей, напоминая ОРЗ другой этиологии.

Во всех случаях ставится нозосиндромальный диагноз: острое респираторное заболевание с указанием синдромов поражения респираторного тракта, периода болезни, дня болезни, а также степени тяжести состояния, развившихся неотложных состояний и осложнений.

Следующим этапом диагностического поиска является определение природы воспаления (вирусное, бактериальное) на основе оценки общеклинического анализа крови. Для ОРЗ вирусного генеза характерны лейкопения и тенденция к лимфо- и моноцитозу. Лейкоцитоз с нейтрофилезом и/или сдвигом лейкоцитарной формулы влево свидетельствует о бактериальной природе ОРЗ или наличии бактериального осложнения.

Этиологическая диагностика ОРЗ включает в себя методы экспресс- и серологической диагностики, а также выделение возбудителей.

Методы экспресс-диагностики позволяют получить предварительный ответ в течение нескольких часов с момента поступления проб в лабораторию. С этой целью используют реакцию иммунофлюоресценции (РИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА). Для обнаружения некоторых возбудителей (аденовирусы, реовирусы, хламидии и др.) применяют методы гибридизации нуклеиновых кислот (МГНК) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Серологические исследования относительно просты и доступны для большинства лабораторий. В основе этих методов лежит обнаружение увеличения титров специфических антител в динамике ОРЗ с помощью различных иммунологических реакций — РСК, РТГА, РН, ИФА. Диагностическое значение имеет четырехкратное и более увеличение титра специфических антител к возбудителю инфекции в РТГА, РСК.

Для выявления бактериальной этиологии ОРЗ или бактериологической расшифровки осложнений по показаниям проводят соответствующие исследования (микроскопия, посевы и т.д.) материалов от больных (мокрота, мазки со слизистых носоглотки и т.д.).

При отрицательных результатах этиологической расшифровки тактика диагностического поиска может пойти по следующим направлениям: повторная постановка диагностического опыта с имеющимися материалами от больного; параллельное исследование материалов в 2–3 независимых лабораториях; расширение спектра диагностического поиска, применяемых методов диагностики (серологические, вирусологические, бактериологические и т.д.); постановка опыта с контрольным материалом (сыворотка) после проведения мероприятий по иммунореабилитации у больных с иммунодефицитными состояниями (после нарастания титра антител).

При получении отрицательных результатов и исключении синдромосходных заболеваний выставляется окончательный нозосиндромальный диагноз с указанием методов исследования, в которых не удалось установить этиологический диагноз.

Лечение. Назначают режим, диету, этиотропную (противовирусная, антибактериальная, комбинированная), патогенетическую (дезинтоксикационная, десенсибилизирующая, иммуномодулирующая и т.д.) и симптоматическую (антипиретики, анальгетики, противокашлевые средства) терапию в зависимости от предполагаемой и установленной этиологии заболевания, степени тяжести, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний.

Прогноз при неосложненных ОРЗ благоприятный; при тяжелых по течению и осложненных случаях — серьезный.

Специфическая профилактика большинства ОРЗ отсутствует.

ЭНТЕРОВИРУСНЫЕ БОЛЕЗНИ (ENTEROVIROSIS)

Энтеровирусные болезни — острые инфекционные заболевания, вызываемые кишечными вирусами из группы Коксаки и ЕСНО. Клинические проявления многообразны, нередко связаны с поражением центральной нервной системы, мышц, миокарда и кожных покровов.

Этиология. Возбудители энтеровирусных болезней — неполиомиелитные вирусы. Кишечные вирусы относятся к пикорнавирусам (семейство *Picornaviridae*, род *Enterovirus*). Существует 23 серотипа вируса Коксаки А, 6 серотипов Коксаки В, 32 серотипа вирусов ЕСНО и еще 5 энтеровирусов человека (энтеровирусы 68–72 типов). Энтеровирус 70 является возбудителем острого геморрагического конъюнктивита. Энтеровирус 72 соответствует вирусу гепатита А. Общие свойства энтеровирусов: а) небольшие размеры (15–35 нм), б) содержат РНК, в) устойчивы к эфиру, 70% спирту, 5% лизолу, к замораживанию. Могут развиваться на различных первичных и перевиваемых культурах тканей. Вирусы Коксаки патогенны для новорожденных мышей. Вирус инактивируется при обработке 0,3% раствором формалина, хлорсодержащими препаратами при содержании хлора 0,3–0,5 г/л, а также при нагревании, высушивании, ультрафиолетовом облучении.

Эпидемиология. *Источником инфекции* является только человек. Инфекция передается воздушно-капельным (от больных) и фекально-оральным (от вирусоносителей) путем. Заболевание распространено повсеместно. В странах умеренного климата характерна сезонность с повышением заболеваемости в конце лета и в начале осени. Заболевают преимущественно дети и лица молодого возраста. Заболевания наблюдаются в виде спорадических случаев, локальных вспышек (чаще в детских коллективах) и в виде крупных эпидемий, поражающих ряд стран.

Патогенез. Кишечные вирусы проникают в организм через слизистую оболочку верхних отделов респираторного и пищеварительного тракта. В ряде случаев на месте ворот инфекции возникают изменения в виде поражения слизистых оболочек (синдром острого респираторного заболевания, фарингиты, герпангина). После накопления вируса в месте первичного размножения возбудитель проникает в кровь (вирусемия) и разносится по всему организму. Энтеровирусы обладают тропизмом к нервной ткани, мышцам и эпителиальным клеткам, что проявляется и в клинической картине болезни, а также в морфологических изменениях тканей. Некоторое значение имеет лимфогенное распространение вирусов. У беременных возможно внутриутробное поражение плода. Перенесенное энтеровирусное заболевание (или инаппарантная инфекция) оставляет после себя иммунитет к тому типу вируса, которым была обусловлена инфекция. Существуют перекрестные иммунологические реакции к некоторым энтеровирусам.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* продолжается от 2 до 10 дней (чаще 3–4 дня). Энтеровирусные болезни характеризуются многообразием клинических проявлений. Некоторые из клинических форм (герпангина, эпидемическая миалгия, перикардиты) связаны с определенной группой энтеровирусов. Заболевания начинаются остро. Ниже приводится краткая характеристика отдельных клинических форм. Нередко наблюдаются сочетанные признаки различных клинических форм.

Герпангина вызывается вирусами Коксаки А (серотипы 2, 3, 4, 6, 7 и 10) и Коксаки В-3. Заболевание начинается остро, быстро повышается температура тела до 39–40°C, однако общее состояние больных остается удовлетворительным. Лихорадка длится 2–5 дней. Боли в горле выражены умеренно или отсутствуют. Характерны изменения зева: на фоне умеренно гиперемированной слизистой оболочки зева появляются единичные (от 1 до 20) четко отграниченные элементы, которые иногда представлены в виде небольших папул (1–2 мм в диаметре), затем они превращаются в пузырьки (до 5 мм), наполненные прозрачной жидкостью. Пузырьки быстро лопаются, и на их месте возникают поверхностные изъязвления, покрытые сероватым налетом и окруженные узким венчиком гиперемированной слизистой оболочки. Отдельные язвочки могут сливаться, образуя

более обширные дефекты (до 7 мм). Расположены они на передних дужках, реже на небе, язычке, небных миндалинах. К 4–7-му дню болезни наступает заживление дефекта слизистой оболочки без каких-либо следов. У 1/3 больных наблюдаются и другие проявления энтеровирусных заболеваний.

Эпидемическая миалгия (плевродиния, болезнь Борнхольма) вызывается вирусами Коксаки В (типы 1–5), Коксаки А-9 и возможно некоторыми вирусами ЕСНО (типы 1, 6, 9). Заболевание начинается внезапно. Появляются озноб, повышение температуры тела (до 39–40°C) и почти одновременно сильнейшие мышечные боли, которые локализуются в мышцах живота (часто в пупочной области) и в нижних отделах грудной клетки. Боль усиливается при движении, кашле. Приступы миалгии продолжаются 5–10 мин и повторяются через 30–60 мин. Иногда они более длительны (от нескольких часов до 1–2 сут). Лихорадка чаще длится 2–3 дня. У половины больных отмечается вторая волна лихорадки с новым приступом болей. У отдельных больных в это время развивается картина серозного менингита (на 5–7-й день болезни). Из других симптомов часто отмечают гиперемия слизистой оболочки зева, лимфаденопатию, иногда экзантему.

Серозный менингит — одна из распространенных форм энтеровирусных болезней, вызывается всеми группами энтеровирусов (Коксаки А (типы 2, 4, 7, 9), Коксаки В (типы 1–5), ЕСНО (типы 4, 6, 9, 11, 16, 30)). Наблюдается как в виде спорадических случаев, так и в виде эпидемических вспышек. Начинается остро с повышения температуры тела (до 39–40°C) и симптомов общей интоксикации. К концу 1-го или на 2-й день болезни появляются четко выраженные менингеальные симптомы (сильная головная боль, ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского и др.). Иногда наблюдаются другие симптомы энтеровирусной инфекции (миалгия, экзантема, поражение миокарда, гиперемия слизистой оболочки зева). Цереброспинальная жидкость вытекает под давлением, прозрачная, цитоз 200–300 в 1 мкл, нейтрофилов до 50%, содержание сахара и хлоридов нормальное. У некоторых больных отмечается вторая волна лихорадки.

Миелит (с параличами) может вызываться вирусами Коксаки А (типы 4, 7, 10, 14) и В (типы 1–6), а также вирусами ЕСНО (типы 2, 4, 6, 7, 9, 11, 16). По клиническим симптомам и течению напоминает паралитические формы полиомиелита. Протекает легче. Парезы и параличи проходят относительно быстро с восстановлением двигательных функций. Иногда протекают тяжело. Описаны летальные исходы.

Энцефаломиокардит новорожденных вызывается вирусами Коксаки В (типы 2–5). Характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью (до 60–80%). Описаны небольшие вспышки. Основные признаки — лихорадка, расстройство питания, повышенная сонливость, судороги, цианоз, желтуха, тахикардия, расширение границ сердца, коллапс, геморрагии, увеличение печени и селезенки, понос.

Энцефалит вызывается вирусами Коксаки и ЕСНО. Тяжесть заболевания широко варьирует. В легких случаях проявляется лишь отдельными, нерезко выраженными симптомами и изменениями ЭЭГ. В тяжелых случаях протекает с нарушением сознания, хореоподобными подергиваниями мышц, судорогами, нистагмом, параличом лицевого нерва.

Перикардиты и миокардиты вызываются вирусами Коксаки В (типы 2–5) и вирусами ЕСНО (типы 1, 6, 8, 9, 19). Появляются умеренная лихорадка, общая слабость, боли в области сердца, глухость тонов, шум трения перикарда, возможен выпот в полость перикарда. Выявляются характерные для миокардита изменения ЭКГ. Течение благоприятное.

Инфекционная экзантема (бостонская экзантема, эпидемическая экзантема, кореподобная и краснухоподобная экзантемы) чаще обусловлена вирусами ЕСНО (типы 4, 5, 9, 12, 16, 18), реже вирусами Коксаки (А-9, А-16, В-3). Заболевание начинается остро. Повышается температура тела до 38–39°C, отмечаются симптомы интоксикации (слабость, головная боль, мышечные боли, боли в горле). Через 1–2 дня появляется сыпь,

которая в выраженных случаях захватывает туловище, конечности, лицо, стопы. По характеру экзантема чаще краснухо- или кореподобная, реже скарлатиноподобная или петехиальная. Через 3–4 дня она исчезает. Лихорадка длится 1–7 дней. У отдельных больных наблюдаются и другие проявления болезни (серозный менингит, эпидемическая миалгия).

Своеобразный вариант энтеровирусной экзантемы — заболевание, протекающее с поражением кистей, стоп, полости рта (Hand–Fuss — Mund Krankheit, или сокращенно HFMK). При этой форме на фоне умеренной интоксикации и небольшого повышения температуры тела на пальцах кистей и стоп появляется экзантема в виде небольших везикул диаметром 1–3 мм, слегка выступающих над уровнем кожи и окруженных венчиком гиперемии. Одновременно на языке и слизистой оболочке щек обнаруживают единичные небольшие афтозные элементы. Заболевание вызывается вирусами Коксаки А (серотипы 5, 10, 16).

Малая болезнь (трехдневная лихорадка, летний грипп, неопределенная лихорадка, Коксаки- и ЕСНО-лихорадка) может быть вызвана всеми типами энтеровирусов. Характеризуется кратковременностью и легкостью течения, а также отсутствием выраженных изменений со стороны отдельных органов и систем. Проявляется в виде умеренной кратковременной лихорадки (1–3-дневная), слабости, разбитости, мышечных болей. Иногда отмечаются стертые признаки других клинических форм (нерезко выраженная эпидемическая миалгия, герпангина без типичных изменений в зеве, слабые менингеальные симптомы и пр.).

Острый катар верхних дыхательных путей вызывается многими типами энтеровирусов. При инфекции, обусловленной вирусом Коксаки А-21, эта форма является преобладающей. В отличие от малой болезни в таких случаях кратковременная лихорадка сочетается с выраженным воспалением слизистой оболочки верхних дыхательных путей (ринофарингит, ларингит, у детей может возникнуть синдром крупа).

Энтеровирусная диарея может наблюдаться не только у детей, но и у взрослых. Понос может сочетаться с другими проявлениями энтеровирусных болезней или быть основным признаком заболевания. У некоторых больных симптомы энтероколита сочетаются с выраженной картиной острого мезаденита, что нередко обуславливает диагностические трудности.

Эпидемический геморрагический конъюнктивит обусловлен энтеровирусом-70. Заболевание начинается остро. Обычно сначала поражается один глаз, через 1–3 дня процесс захватывает и второй глаз. Отмечается светобоязнь, слезотечение, ощущение инородного тела. Общее состояние больного остается удовлетворительным. При осмотре наблюдается отек век, гиперемия и припухлость конъюнктив, кровоизлияния в конъюнктиву, чаще верхнего века, отделяемое скудное, слизисто-гнойное или серозное. Роговая оболочка поражается редко. Нормализация наступает через 10–14 дней.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При ряде клинических форм диагноз может быть установлен на основании характерной клинической симптоматики (герпангина, эпидемическая миалгия, серозный менингит с экзантемой, эпидемический конъюнктивит), особенно во время эпидемических вспышек. Диагностика спорадических энтеровирусных заболеваний нередко вызывает трудности. Для лабораторного подтверждения диагноза используют выделение вирусов (из слизи и смывов зева, цереброспинальной жидкости, испражнений) и серологические исследования. Следует учитывать, что выделение вирусов из кала может наблюдаться и у здоровых вирусоносителей. Для серологических исследований берут парные сыворотки (первая до 4–5-го дня болезни, вторая — после 14-го дня болезни). Диагностическим считается нарастание титра антител в 4 раза и более. Используют реакцию нейтрализации с эталонными штаммами энтеровирусов (на тканевых культурах или мышатах-сосунках), РСК, РТГА, реакцию преципитации в геле.

Дифференциальный диагноз проводят в зависимости от клинической формы (с серозными менингитами, инфекционными конъюнктивитами, ротавирусными диареями, полиомиелитом и др.). Особая осторожность необходима при диагностике эпидемической миалгии, которая бывает сходна с острыми хирургическими заболеваниями (острый аппендицит, кишечная непроходимость и др.).

Лечение. Этиотропного лечения нет. Имеются указания об эффективности иммуноглобулина с высоким титром антител при лечении больных тяжелыми формами энтеровирусного энцефалита у лиц с дефицитом антител. Назначают общеукрепляющие и симптоматические средства. При менингитах, миокардите и инфекционных экзантемах эффективно назначение преднизолона, начиная с 30–40 мг/сут с последующим снижением дозы. Курс лечения 5–7 дней.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный; серьезный при миелитах и энцефалитах, неблагоприятный при энцефаломиокардитах новорожденных. Сроки потери трудоспособности зависят от клинической формы. При серозных менингитах стационарное лечение продолжается 2–3 нед, выписка производится после полного клинического выздоровления и санации cerebrospinalной жидкости.

Профилактика и мероприятия в очаге. В очаге проводят комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение инфекций с воздушно-капельным и фекально-оральным механизмом передачи (см. Грипп. Дизентерия). Введение иммунного иммуноглобулина не дает выраженного профилактического эффекта. Специфическая профилактика не разработана. Срок изоляции 14 дней. Для детей, контактировавших с заболевшими, в детских учреждениях устанавливается карантин на 14 дней после прекращения контакта и дезинфекции. Работников родильных домов и детских учреждений, бывших в контакте с больными, на 14 дней переводят на другую работу.

ПОЛИОМИЕЛИТ (POLIOMYELITIS)

Синонимы: (детский спинномозговой паралич, спинальный детский паралич, болезнь Гейна–Медина.)

Полиомиелит (polios — серый, myelos — спинной мозг) — острое вирусное заболевание, характеризующееся поражением нервной системы (преимущественно серого вещества спинного мозга), а также воспалительными изменениями слизистой оболочки кишечника и носоглотки.

Болезнь известна давно, но систематическое описание ее приведено Гейном 1840 г.

Этиология. Возбудитель (*poliovirus hominis*) относится к группе пикорнавирусов, к семейству энтеровирусов, куда входят также Коксаки- и ЕСНО-вирусы. Различают три серотипа вируса (I, II, III). Наиболее часто встречается 1 тип. Размеры вируса — 8–12 нм, содержит РНК. Устойчив во внешней среде (в воде сохраняется до 100 сут, в испражнениях — до 6 мес), хорошо переносит замораживание, высушивание. Не разрушается пищеварительными соками и антибиотиками. Культивируется на клеточных культурах, обладает цитопатогенным действием. Погибает при кипячении, под воздействием ультрафиолетового облучения и дезинфицирующих средств.

Эпидемиология. Единственным источником инфекции является человек, особенно больные легкими и стертыми формами заболевания. Число последних значительно превышает число больных клинически выраженными формами полиомиелита. Заболевают преимущественно дети до 10 лет (60–80% заболеваний приходится на детей в возрасте до 4 лет). Заболевание чаще наблюдается в летне-осенние месяцы (максимум в августе–октябре). Характерен фекально-оральный механизм передачи, возможна также передача инфекции воздушно-капельным путем. Во внешнюю среду вирус полиомиелита попадает вместе с испражнениями больных; он содержится также в слизи носоглотки примерно за 3 дня до повышения температуры и в течение 3–7 дней после начала болезни.

В последние годы в большинстве стран, в том числе и в России, заболеваемость резко снизилась в связи с широким применением эффективной иммунизации живой вакциной.

Патогенез. *Входными воротами* инфекции является слизистая оболочка носоглотки или кишечника. Во время инкубационного периода вирус размножается в лимфоидных образованиях глотки и кишечника, затем проникает в кровь и достигает нервных клеток. Наиболее выраженные морфологические изменения обнаруживаются в нервных клетках передних рогов спинного мозга. Нервные клетки подвергаются дистрофически-некротическим изменениям, распадаются и гибнут. С меньшим постоянством подобным же, но менее выраженным изменениям подвергаются клетки мозгового ствола, подкорковых ядер мозжечка и еще в меньшей степени — клетки двигательных областей коры головного мозга и задних рогов спинного мозга. Часто отмечается гиперемия и клеточная инфильтрация мягкой мозговой оболочки. Гибель 1/4–1/3 нервных клеток в утолщениях спинного мозга ведет к развитию пареза. Полные параличи возникают при гибели не менее 1/4 клеточного состава.

После окончания острых явлений погибшие клетки замещаются глиозной тканью с исходом в рубцевание. Размеры спинного мозга (особенно передних рогов) уменьшаются: при одностороннем поражении отмечается асимметрия. В мышцах, иннервация которых пострадала, развивается атрофия. Изменения внутренних органов незначительные — в первую неделю отмечается картина интерстициального миокардита. Перенесенное заболевание оставляет после себя стойкий, типоспецифический иммунитет.

Симптомы и течение. Инкубационный период продолжается в среднем 5–12 дней (возможны колебания от 2 до 35 дней). Различают непаралитическую и паралитическую формы полиомиелита.

Непаралитическая форма протекает чаще в виде так называемой “малой болезни” (абортивная или висцеральная форма), которая проявляется кратковременной лихорадкой, катаральными (кашель, насморк, боли в горле) и диспепсическими явлениями (тошнота, рвота, жидкий стул). Все клинические проявления исчезают обычно в течение нескольких дней. Другим вариантом непаралитической формы является легко протекающий серозный менингит.

В развитии **паралитического полиомиелита** выделяют 4 стадии: препаралитическую, паралитическую, восстановительную и стадию остаточных явлений. Заболевание начинается остро со значительным повышением температуры тела. В течение первых 3 дней отмечается головная боль, недомогание, насморк, фарингит, возможны желудочно-кишечные расстройства (рвота, жидкий стул или запор). Затем после 2–4 дней апирексии появляется вторичная лихорадочная волна с резким ухудшением общего состояния. У некоторых больных период апирексии может отсутствовать. Температура тела повышается до 39–40°C, усиливается головная боль, появляются боли в спине и конечностях, выраженная гиперестезия, спутанность сознания и менингеальные явления. В ликворе — от 10 до 200 лимфоцитов в 1 мкл. Могут наблюдаться снижение мышечной силы и сухожильных рефлексов, судорожные вздрагивания, подергивание отдельных мышц, тремор конечностей, болезненность при натяжении периферических нервов, вегетативные расстройства (гипергидроз, красные пятна на коже, “гусиная кожа” и другие явления). Препаралитическая стадия длится 3–5 дней.

Появление параличей обычно производит впечатление внезапности, у большинства больных они развиваются в течение нескольких часов. Параличи вялые (периферические) с понижением тонуса мышц, ограничением или отсутствием активных движений, с частичной или полной реакцией перерождения и отсутствием сухожильных рефлексов. Поражаются главным образом мышцы конечностей, особенно проксимальных отделов. Чаще поражаются ноги. Иногда наступает паралич мышц туловища и шеи. С развитием параличей возникают спонтанные боли в мышцах: могут быть тазовые расстройства. Нарушений чувствительности не наблюдается. В паралитической стадии клеточно-белковая диссоциация в ликворе сменяется на белково-клеточную.

В зависимости от преимущественной локализации поражений нервной системы паралитический полиомиелит делят на несколько форм:

- *спинальную* (вялые параличи конечностей, туловища, шеи, диафрагмы);
- *бульбарную* (нарушение глотания, речи, дыхания, сердечной деятельности);
- *понтинную* (поражение ядра лицевого нерва с парезами мимической мускулатуры);
- *энцефалитическую* (общемозговые явления и очаговое поражение головного мозга);
- *смешанную* (множественные очаги поражения).

Наиболее тяжелыми поражениями являются паралич дыхательных мышц и диафрагмы, повреждение продолговатого мозга, которые приводят к тяжелым расстройствам дыхания и кровообращения. Чаще больные погибают от нарушения дыхания. У оставшихся в живых паралитическая стадия продолжается от нескольких дней до 1–2 нед.

Восстановление функций парализованных мышц идет вначале быстрыми темпами, а затем замедляется. Восстановительный период может продолжаться от нескольких месяцев до 1–3 лет. Стадия остаточных явлений (резидуальная) характеризуется стойкими вялыми параличами, атрофией мышц, контрактурами и деформациями конечностей и туловища.

Осложнения: пневмония, ателектазы легких, интерстициальный миокардит; при бульбарных формах иногда развиваются острое расширение желудка, тяжелые желудочно-кишечные расстройства с кровотечением, язвами, прободением, илеусом.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При типичных проявлениях у больного паралитической формы ее распознавание не представляет затруднений. Для полиомиелита характерны острое лихорадочное начало, быстрое развитие вялых параличей, их асимметричность, преимущественное поражение проксимальных отделов конечностей, своеобразная динамика изменений ликвора. Значительные трудности представляет распознавание полиомиелита в ранней препаралитической стадии и его непаралитических форм. Диагноз устанавливается на основании клинической симптоматики (менингеальные симптомы, слабость отдельных мышечных групп, ослабление сухожильных рефлексов), эпидемиологических предпосылок (наличие полиомиелита в окружении пациента, летнее время) и данных лабораторного исследования (выделение вируса на культурах тканей, РСК и реакция преципитации со специфическим антигеном в парных сыворотках).

Дифференциальный диагноз проводится с острым миелитом, полирадикулоневритом, ботулизмом, клещевым энцефалитом, серозными менингитами, дифтерийными параличами, полиомиелитоподобными заболеваниями, вызываемыми вирусами ЕСНО и Коксаки.

Лечение. В препаралитической стадии может быть эффективным введение иммуноглобулина (по 0,3–0,5 мл/кг массы больного). В острой фазе применяют противоотечные, седативные, болеутоляющие, антигипоксантами, витамины группы В, антибиотики (при бактериальных осложнениях). Для предупреждения контрактур следует укладывать больного на жесткий матрац без подушки, ноги должны быть вытянуты, стопы фиксированы в нормальном положении шиной. При нарастании паралича дыхательной мускулатуры больного переводят на искусственную вентиляцию легких. В восстановительном периоде широко используют антихолинэстеразные препараты (прозерин), ноотропы, адаптогены, дибазол, глютаминовую кислоту, применяют массаж, лечебную физкультуру, физиотерапию, санаторно-курортное лечение.

Прогноз при тяжелых бульбарных и спинальных параличах очень серьезный. При благоприятном течении у переболевших формируется инвалидность из-за стойких атрофических параличей. Военнослужащие, перенесшие паралитические формы, подлежат увольнению в связи с остаточными явлениями.

Профилактика и мероприятия в очаге. Больных обязательно изолируют. Выписка реконвалесцентов производится после исчезновения острых явлений, но не ранее 40 дней со дня заболевания. Профилактика осуществляется путем плановой вакцинации живой вакциной.

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ (HEPATITIS VIROSA)

Вирусные гепатиты (ВГ) составляют большую группу инфекционных заболеваний человека, характеризующихся преимущественным поражением печени. Заболевания имеют сходную клиническую картину, но различаются этиологией, эпидемиологией, патогенезом, исходами. Они вызываются по крайней мере пятью возбудителями - вирусами А, В, С, D, Е. Недавно открыт новый вирус - G, однако он малоизучен. В последние годы часто диагностируются микст-гепатиты (в основном гепатиты В + С), что обусловлено общими механизмами инфицирования. Общность патофизиологических процессов позволяет классифицировать ВГ по клинической форме, степени тяжести и характеру течения. По клиническим проявлениям гепатиты могут быть манифестными (желтушные, безжелтушные) и латентными или бессимптомными (субклинические, инаппарантные). По степени тяжести они делятся на легкие, среднетяжелые, тяжелые и крайне тяжелые (фульминантные). По характеру течения вирусных гепатитов выделяют острое циклическое (до 3 месяцев), острое затяжное или прогредиентное (до 6 месяцев) и хроническое течение (свыше 6 месяцев). При острой желтушной форме обычно наблюдается цикличность течения - последовательная смена трех периодов: начального (преджелтушного), желтушного и реконвалесценции.

С.П. Боткин в 1888 г. впервые высказал предположение об инфекционной природе “катаральной желтухи” человека. Вирусная природа болезни была доказана в 1937 г. в США Дж. Финдлеем и Ф. Мак Коллюмом. Это открытие подтвердили П.Г. Сергиев, Е.М. Тареев и др. (1940) при изучении желтух у привитых против лихорадки паппатачи. В 1963 г. В. Блумберг выделил так называемый “австралийский антиген”, оказавшийся поверхностным антигеном вируса гепатита В (HBsAg), а в 1970 г. Д. Дейн выявил вирус гепатита В в крови и клетках печени. В 1973 г. С. Фейнстоуну в фекалиях больного удалось идентифицировать возбудитель гепатита А. В 1977 г. М. Ризетто открыл вирус-паразит D (дельта-вирус), вызывающий дельта-инфекцию только при наличии у больного HBsAg. Подтверждение этиологической самостоятельности возбудителя гепатита Е было получено в опыте с самозаражением, проведенным М.С. Балаяном в 1983 г. В 1989 г. группе американских исследователей под руководством М. Хоутона удалось выделить и идентифицировать геном вируса гепатита С.

ОСТРЫЕ ГЕПАТИТЫ

Гепатит А (ГА)

Этиология. Вирус ГА (ВГА, HAV) содержит РНК, относится к роду энтеровирусов семейства пикорнавирусов (Picornaviridae), имеет размеры 27-32 нм. Во внешней среде он более устойчив, чем типичные пикорнавирусы, может сохраняться в течение нескольких месяцев при температуре + 4С, несколько лет - при температуре - 20С, в течение нескольких недель - при комнатной температуре. Вирус инактивируется при кипячении через 5 мин. Частичная гибель его в воде происходит в течение 1 ч при концентрации остаточного хлора 0,5 - 1,5 мг/л, полная инактивация - при концентрации 2,0-2,5 мг/л в течение 15 мин, а при ультрафиолетовом облучении (1,1 Вт) - за 60 секунд.

Известен только один серологический тип вируса ГА. Из определяемых в настоящее время специфических маркеров важнейшим являются антитела к ВГА класса

IgM (анти-HAV IgM), которые появляются в сыворотке крови уже в начале заболевания и сохраняются в течение 3-6 месяцев. Наличие анти-HAV IgM свидетельствует о ГА, используется для диагностики заболевания и выявления источников инфекции в очагах. Появление анти-HAV IgG возможно с 3-4 недели заболевания, антитела сохраняются длительно, что свидетельствует о перенесенном ГА, позволяет оценить динамику специфического иммунитета населения. Антиген ВГА обнаруживают в фекалиях больных за 7-10 дней до клинических симптомов и в первые дни заболевания, что используют для ранней диагностики и выявления источников инфекции.

Эпидемиология. ГА распространен повсеместно и характеризуется неравномерным распределением по континентам и странам, а также в пределах одной страны. В настоящее время в мире можно условно выделить регионы с высокой (Азия и Африка), средней (Южная и Восточная Европа) и низкой (Скандинавия, Центральная Европа, Северная Америка) интенсивностью циркуляции ВГА. Уровень заболеваемости ГА коррелирует с санитарно-гигиеническим состоянием отдельных территорий.

Источником инфекции являются больные всеми формами острого инфекционного процесса. При этом наибольшее эпидемиологическое значение имеют больные безжелтушными и бессимптомными формами. Выделение вируса с фекалиями начинается со второй половины инкубационного периода, а максимальная заразительность источников инфекции отмечается в последние 7-10 дней инкубации и в преджелтушный период заболевания. После появления желтухи частота обнаружения антигена ВГА с фекалиях резко уменьшается. Вирусемия кратковременна и эпидемиологического значения не имеет. Особенностью эпидемического процесса при ГА является осенне-зимняя сезонность. Рост заболеваемости обычно начинается в июле-августе и достигает максимума в октябре-ноябре с последующим снижением в первой половине очередного года.

Механизм передачи возбудителя - фекально-оральный, заражение людей происходит при употреблении инфицированной воды и пищи, иногда контактно-бытовым путем. Заражающая доза крайне мала и составляет 100-1000 вирусных частиц.

Наибольшая восприимчивость к ГА характерна для детей. К группам повышенного риска относят различные организованные (в частности, воинские) коллективы. Иммунитет после перенесенного заболевания длительный, возможно, пожизненный. Бессимптомные формы формируют менее напряженный иммунитет, чем клинически выраженные.

Патогенез. Возбудитель ГА обычно внедряется в организм человека через слизистую желудочно-кишечного тракта, размножается в эндотелии тонкой кишки, мезентериальных лимфатических узлах, затем гематогенно попадает в печень, где проникает в ретикулогистиоцитарные клетки Купфера, в паренхиматозные клетки печени (гепатоциты) и повреждает их. Внедрение вируса в гепатоциты и его репликация приводит к нарушению внутриклеточных метаболических процессов, в том числе и в мембранах. При этом объем некроза практически всегда ограничен. В гепатобиоптатах, как правило, регистрируется фокальный, пятнистый (легкие желтушные и безжелтушные формы), реже зональный (среднетяжелые формы) тип некроза печени. В дальнейшем возбудитель поступает с желчью в кишечник и затем выделяется с фекалиями из организма больного.

ВГА обладает достаточно высокой иммуногенностью и уже с первых дней болезни индуцирует специфическую сенсibilизацию лимфоцитов. Ключевое значение в элиминации вируса придается лизису инфицированных гепатоцитов натуральными киллерами. Анти-HAV вместе с лимфоцитами-киллерами осуществляют антителозависимый цитоллиз гепатоцитов. Нарастание иммунитета ведет к освобождению организма от возбудителя, наступающему, как правило, с появлением желтухи.

Можно утверждать, что ГА не завершается хроническим гепатитом и состоянием вирусносительства. Не свойственно ГА и формирование злокачественных вариантов болезни. Однако на фоне предшествовавших вирусных поражений печени, при

хронической интоксикации алкоголем, наркотиками, токсичными лекарственными препаратами, а также у истощенных лиц, особенно при смешанных инфекциях, наблюдаются молниеносные, коматозные формы болезни, приводящие к острому некрозу печени.

В настоящее время обсуждается триггерная роль вируса гепатита А в развитии аутоиммунного гепатита I типа.

Симптомы и течение. Инкубационный период: минимальный - 7 дней, максимальный - 50 дней, чаще от 15 до 30 дней.

Начальный (преджелтушный) период обычно характеризуется гриппоподобным, реже диспепсическим или астеновегетативным вариантами клинических проявлений. Продолжительность начального периода 4 - 7 дней.

В случае гриппоподобного варианта болезнь начинается остро, температура тела быстро повышается до 38-39С, часто с ознобом, и держится на этих цифрах 2-3 дня. Больных беспокоят головная боль, ломота в мышцах и суставах. Иногда отмечаются небольшой насморк, болезненные ощущения в ротоглотке. У курящих уменьшается или пропадает желание курить. Астенические и диспепсические симптомы выражены слабо.

Для диспепсического варианта преджелтушного периода болезни характерны снижение или исчезновение аппетита, боли и тяжесть в подложечной области или правом подреберье, тошнота и рвота. Иногда учащается стул до 2-5 раз в сутки.

При астеновегетативном варианте болезнь начинается постепенно, температура тела остается нормальной. Преобладает слабость, снижается работоспособность, появляются раздражительность, сонливость, головная боль, головокружение.

Смешанный вариант начала болезни проявляется чаще всего признаками нескольких синдромов. При пальпации органов брюшной полости отмечаются увеличение, уплотнение и повышение чувствительности печени, а нередко и увеличение селезенки. За 2-3 дня до появления желтушности склер и кожных покровов больные замечают, что у них потемнела моча (приобрела темно-коричневый цвет), а испражнения, наоборот, стали более светлыми (гипохолчными).

Выраженность симптомов начального периода часто имеет прогностическое значение: повторная рвота, боли в правом подреберье, высокая длительная лихорадка указывают на возможное тяжелое течение вирусного гепатита в желтушном периоде и вероятность острого массивного некроза печени.

Желтушный период проявляется желтушностью склер, слизистых оболочек ротоглотки, а затем кожи. Интенсивность желтухи нарастает быстро и в большинстве случаев уже в ближайшую неделю достигает своего максимума. Цвет мочи становится все более темным, испражнения - бесцветными. С появлением желтухи ряд симптомов преджелтушного периода ослабевает и у значительной части больных исчезает, при этом дольше всего сохраняются общая слабость и снижение аппетита, иногда - чувство тяжести в правом подреберье. Температура тела в желтушном периоде обычно нормальная. При обследовании больного можно выявить увеличение, уплотнение и повышение чувствительности края печени, положительный симптом Ортнера. У 15-50% больных в положении на правом боку пальпируется край селезенки. Характерно урежение пульса. Артериальное давление нормальное или несколько снижено. Первый тон сердца на верхушке ослаблен. В крови повышено содержание общего билирубина, главным образом за счет прямого (связанного), резко нарастает активность аминотрансфераз, особенно аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), увеличены показатели тимоловой пробы, снижен протромбиновый индекс. Характерны гематологические сдвиги: лейкопения, нейтропения, относительный лимфо- и моноцитоз, нормальная или замедленная СОЭ. При серологическом исследовании крови определяются анти-HAV IgM.

При циклическом течении болезни за периодом разгара следует фаза реконвалесценции, когда улучшается общее состояние, ослабевают признаки нарушения

пигментного обмена, наступает "пигментный криз". Уменьшается желтушность кожи и слизистых, светлеет моча, испражнения приобретают обычную окраску, появляется четкая тенденция к нормализации биохимических показателей и прежде всего билирубина и протромбина.

Следует подчеркнуть, что билирубинемия при ГА в 70-80% случаев не превышает 100 мкмоль/л. Выраженное снижение уровня билирубина крови происходит чаще всего на второй неделе желтухи. Одновременно наблюдается падение активности аминотрансфераз, а к 20-25 дню с момента появления желтухи эти показатели обычно достигают нормы.

Различают тяжесть состояния больного ВГ, которая определяется ежедневно, и клиническую форму болезни по тяжести течения, определяемую с учетом тяжести состояния и длительности заболевания.

Тяжесть состояния больного определяется на основании оценки и сопоставления клинических и лабораторных показателей. Удовлетворительное состояние больного гепатитом характеризуется слабо выраженными симптомами интоксикации или их полным отсутствием, малой выраженностью желтухи. Билирубинемия не превышает 100 мкмоль/л, а протромбиновый индекс составляет более 70%. Состояние средней тяжести характеризуется наличием у больного симптомов интоксикации (анорексия, слабость, нарушение сна, тошнота, рвота и др.), умеренным увеличением печени. Билирубинемия колеблется от 100 до 200 мкмоль/л, протромбиновый индекс - от 60 до 70%, сулемовый титр - от 1,2 до 1,5 ед. При тяжелом состоянии больного гепатитом симптомы интоксикации выражены более резко. Отмечается нарастающая общая слабость, сонливость, головокружение, анорексия вплоть до отвращения к пище, повторная рвота, яркая желтушность кожи, геморрагический синдром и т.д. Билирубинемия превышает 200 мкмоль/л, протромбиновый индекс составляет менее 60%, сулемовый титр - менее 1,2 ед.

Тяжелое течение ВГ всегда представляет угрозу острой печеночной недостаточности - критического состояния с летальным исходом в случае несвоевременной интенсивной терапии, которая должна всегда быть упреждающей. В связи с этим при оценке тяжести состояния больного и прогноза течения болезни целесообразно учитывать факторы, отягчающие течение гепатитов, наличие которых увеличивает риск развития острой печеночной недостаточности. К ним относятся: сопутствующая соматическая патология, в частности, язвенная болезнь, сахарный диабет, заболевания крови; сопутствующие очаговая (одонтогенная, тонзиллогенная и др.) инфекция, туберкулез; алкоголизм, наркомания или токсикомания; лекарственные токсические гепатиты; иммунодефицитные состояния (предшествующий прием иммунодепрессантов, показатели периферической крови и др.); алиментарная дистрофия, несбалансированное питание. Наличие хотя бы одного из вышеуказанных отягчающих факторов предполагает изменение оценки тяжести состояния на одну ступень в сторону более тяжелого, а также проведение дополнительных лечебных мероприятий в сочетании с диагностическим мониторингом (интенсивным наблюдением).

Тяжесть клинической формы ВГ устанавливают при определенном исходе путем комплексной оценки состояния больного в разгаре болезни, длительности желтушного периода, общей продолжительности болезни и особенно цитолитического синдрома, который определяется повышением активности АЛАТ.

Легкая форма ВГ характеризуется общим удовлетворительным состоянием больного в разгаре заболевания, быстрым исчезновением желтушности кожи (через 2-3 нед), быстрой нормализацией активности АЛАТ (в течение 1 мес). В случаях, когда по основным клинико-лабораторным показателям состояние больного только 2-3 дня оценивалось как среднетяжелое, а в остальные дни обозначалось как удовлетворительное, и гепатит приобрел легкое течение, более обоснованно относить эту форму заболевания к легкой.

Среднетяжелая форма ВГ отличается средней степенью тяжести больного в период разгара болезни, длительностью желтушности кожи до 3-4 нед и повышенной активностью АлАТ до 1,5 мес. В случаях, когда по основным клинико-лабораторным показателям состояние больного определяется как легкое, однако нормализация активности АлАТ происходит более 1,5 мес, заболевание следует расценивать как среднетяжелое. С другой стороны, если в самый разгар болезни основные клинико-лабораторные показатели соответствуют тяжелому состоянию больного, но при быстром течении желтушного периода, продолжающегося до 20 дней, и нормализации активности АлАТ в течение 30 дней также более обоснованно относить данную форму гепатита к среднетяжелой.

При тяжелой форме ВГ в разгаре заболевания наблюдается тяжелое состояние больного, длительность желтухи превышает 4 нед, повышение активности АлАТ - более 1,5 мес.

Фульминантная (крайне тяжелая) форма острого гепатита проявляется быстрым, в течение часов-суток, развитием острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ). Такое течение характеризуется быстрым наступлением печеночной комы, чаще всего на 4-5 день от начала желтухи. У большинства больных наблюдаются геморрагии в местах инъекций, носовое кровотечение, рвота содержимым типа "кофейной гущи". Нередко отмечается появление отеков на стопах и в нижней трети голени. О глубоком повреждении печеночных клеток свидетельствуют высокие показатели активности аминотрансфераз, при этом АсАТ преобладает над АлАТ. Развитие комы приводит к летальному исходу, особенно при отсутствии превентивной интенсивной терапии.

Циклическое течение ГА наблюдается примерно в 90-95% случаев, в 5% и более инфекционный процесс приобретает волнообразный характер в виде одного или двух обострений (обычно в пределах 1-3 месяцев от начала болезни, иногда и позднее). Обострения проявляются усилением признаков, характерных для разгара гепатита. При этом общее состояние после улучшения вновь ухудшается, исчезает аппетит, усиливаются неприятные ощущения в области печени, темнеет моча, обесцвечивается кал, нарастает интенсивность желтушности кожи, повышается активность аминотрансфераз. При ГА, даже с затянувшейся фазой реконвалесценции, заболевание, как правило, заканчивается полным выздоровлением.

Однако не исключается возможность того, что в результате грубых нарушений диеты, употребления алкоголя, физического перенапряжения, интеркуррентных инфекций в 0,5-1% случаев может возникнуть рецидив болезни - возврат клинических и лабораторных признаков ВГ. Иногда наблюдаются бессимптомные рецидивы - повышение активности аминотрансфераз, появление патологических показателей осадочных проб, положительных качественных реакций мочи на уробилин и желчные пигменты при отсутствии клинических признаков ухудшения.

Легкие формы ГА у взрослых отмечаются в 70-80%, среднетяжелые - в 20-30%, тяжелые - в 2-3% случаев. Острое циклическое течение преобладает в 95-97%, затяжное - 3-4% случаев, летальные исходы наблюдаются очень редко.

Безжелтушные формы ГА. Начальный период у большинства больных протекает по смешанному астенодиспепсическому варианту. На 2-3-й день повышается температура тела до 37,3 - 37,8С, появляются общее недомогание, неприятные ощущения в эпигастрии или в правом подреберье, тошнота, рвота, снижается аппетит. Увеличиваются размеры печени, край ее уплотняется, выступает из-под правого подреберья на 1-3 см. В разгар заболевания общее состояние может ухудшаться, интоксикация усиливается. В этот период некоторые больные жалуются на тошноту, тяжесть в эпигастрии или правом подреберье. Может отмечаться субиктеричность склер. Наиболее чувствительным диагностическим тестом считается повышение активности аминотрансфераз в 3-5 и более раз по "печеночному типу" (активность АлАТ выше, чем АсАТ). Часто повышается активность лактатдегидрогеназы, особенно пятой "печеночной"

фракции. Клиническое течение безжелтушных форм ГА обычно легкое и редко превышает один месяц.

Субклинические формы. Для них характерно умеренное повышение активности аминотрансфераз при полном отсутствии клинических проявлений гепатита, за исключением возможной незначительной гепатомегалии. Субклинические и инаппарантные (выявление анти-НАV IgM при полном отсутствии клинико-биохимических признаков) формы, как и безжелтушные, выявляются в очагах ВГ при целенаправленном обследовании всех контактировавших с больными желтушными формами заболевания.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз ГА устанавливается на основании эпиданамнеза (пребывание в очаге ГА за 15-40 дней до заболевания), острого начала заболевания, короткого начального периода (чаще по гриппоподобному типу), диспепсических проявлений (анорексия, тошнота, рвота, неприятные ощущения в животе) с 3-5-го дня болезни, быстрого развития желтухи, преимущественно непродолжительного желтушного периода (в среднем 2 недели). Количество лейкоцитов периферической крови нормальное или уменьшенное, характерен лимфоцитоз, иногда обнаруживают плазматическую и моноцитарную реакцию, скорость оседания эритроцитов замедлена. Раннее и длительное повышение активности трансаминаз еще в инкубационном периоде за 3-8 дней до начала клинических проявлений заболевания определяют их большую диагностическую ценность. С первого дня болезни выпадает положительная качественная реакция мочи на уробилин и желчные пигменты. Специфическим методом лабораторной диагностики ГА является выявление в сыворотке крови больного с помощью ИФА анти-НАV IgM в течение первых 2-3 недель болезни и/или четырехкратное и более выраженное нарастание титра анти-НАV IgG, взятых в желтушном периоде болезни и в периоде реконвалесценции.

В процессе распознавания безжелтушных или начального периода желтушных форм вирусного гепатита должна проводиться дифференциальная диагностика с гриппом (ОРЗ), острыми кишечными инфекциями (гастрит, гастроэнтерит, гастроэнтероколит), полиартритом ревматической или иной природы.

В желтушном периоде заболевания дифференциальный диагноз проводится в первую очередь с другими инфекциями, при которых поражается печень (лептоспироз, псевдотуберкулез, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, малярия; редко - гепатиты, вызываемые грамположительными кокками, грамотрицательными бактериями и др.). В этих случаях гепатиты рассматривают как одно из проявлений основного заболевания, при успешном лечении которого признаки поражения печени исчезают.

Среди печеночноклеточных желтух нередко значительные трудности возникают при разграничении ВГ от токсического (отравления хлорированными углеводородами, хлорированными нафталинами и дифенилами, бензолами, металлами и металлоидами) и лекарственного. Диагноз токсического гепатита основывается на анамнестических данных о контакте с ядом, наличии анурии, азотемии. Билирубин крови и активность аминотрансфераз изменяются одинаково при сравниваемых гепатитах. Диагностическое значение имеет определение осадочных проб, белковых фракций, которые находятся в пределах нормы при токсических повреждениях печени. Креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, ГГТП крови в отличие от ВГ значительно повышены.

Развитие желтухи может быть связано с употреблением ряда лекарственных препаратов: производных фенотиазина, антидепрессантов (ингибиторы МАО, ипразид и др.), противотуберкулезных препаратов (пиразинамид, этионамид, ПАСК, гидразид изоникотиновой кислоты), антибиотиков (тетрациклины и др.), андрогенов и анаболических стероидов (метилтестостерон, метандростенолон, неробол, ретаболил и др.), антиреотоксических средств (мерказолил, метилтиоурацил), иммунодепрессантов, цитостатиков и антиметаболитов (циклофосфан, тиофосфамид и

др.), средств для наркоза (фторотан). Диагностика медикаментозного гепатита основывается на анамнестических сведениях (прием гепатотоксических препаратов). Заболевание начинается остро с признаков нарушения пигментного обмена. Характерно отсутствие преджелтушного периода. В некоторых случаях развитию желтухи предшествуют признаки аллергизации организма (уртикарная сыпь, зуд кожи, боли в крупных суставах, эозинофилия). Печень, как правило, не увеличена, безболезненна. Активность аминотрансфераз повышена незначительно. Отмена токсического препарата устраняет признаки гепатита обычно через 10-15 дней.

Следует заметить, что существует такой термин, как неспецифический реактивный гепатит, то есть вторичный гепатит, при большом числе заболеваний, имеющий синдромное значение. Он отражает реакцию печеночной ткани на внепеченочное заболевание или очаговое заболевание печени. Неспецифический реактивный гепатит вызывается рядом эндогенных и экзогенных факторов, к которым помимо вышеперечисленных относят заболевания желудочно-кишечного тракта, коллагенозы, болезни эндокринных желез, ожоги, послеоперационные состояния, злокачественные опухоли различной локализации и многие другие. При этом клинико-лабораторные показатели неспецифического реактивного гепатита нерезко изменены, течение доброкачественное, возможна полная обратимость изменений печени при устранении вызвавшего их основного заболевания.

Кроме того необходимо помнить о дифференциальной диагностике печеночноклеточной с надпеченочной (гемолитической) и подпеченочной (механической) желтухами.

Лечение. Все больные манифестными формами вирусных гепатитов подлежат госпитализации в инфекционный стационар. Лечение ВГ должно способствовать уменьшению интоксикации, снижению функциональной нагрузки на печень, предупреждению генерализованного некроза гепатоцитов, а также формирования хронического гепатита. Особенно трудной является терапия при тяжелых формах заболевания, осложненных острой печеночной недостаточностью.

При легких и среднетяжелых формах все больные в остром периоде заболевания должны соблюдать полупостельный режим, при тяжелом течении болезни - постельный. Постепенное расширение двигательной активности возможно с наступлением пигментного криза. Необходимо строгое соблюдение общегигиенических правил, в том числе гигиены полости рта и кожи. В случаях упорного зуда кожи показаны протирания ее раствором пищевого уксуса (1:2), 1% раствором ментолового спирта, горячий душ на ночь. Важным элементом ухода за больными являются контроль за суточным балансом жидкости, регулярностью стула. Задержка стула способствует усилению кишечной аутоинтоксикации, поэтому следует стремиться к тому, чтобы стул был ежедневно. При его задержке показаны слабительные средства растительного происхождения, лактулоза, сульфат магния (10-15 г) или пищевой сорбит (15-30 г) на ночь. Последние способствуют также рефлексорному желчеоттоку. Индивидуальная доза должна быть такой, чтобы стул был мягкооформленным, не более 2 раз в сутки.

Правильной коррекции питания соответствует лечебный стол N5. Он содержит 90-100 г белков, 80-100 г жиров, 350-400 г углеводов, основные витамины (С - 100 мг, В - 4 мг, А - 2-3 мг, РР - 15 мг). Энергетическая ценность 2800-3000 ккал. Диета должна быть механически и химически щадящей. Разрешаются вареные, тушеные и запеченные блюда. Пищу подают в теплом виде, дробно (4-5 раз в сутки). Запрещаются острые, соленые, жареные блюда, острые приправы и маринады, чеснок, редька, редис, шоколад, торты. Исключаются свинина, консервы и тугоплавкие жиры. В целях детоксикации количество свободной жидкости увеличивают до 1,5-2,0 л в сутки. В качестве напитков используются некрепкий чай, фруктовые и ягодные соки, отвар шиповника, 5% раствор глюкозы. Запрещаются консервированные и содержащие алкоголь напитки. Больным со среднетяжелым и тяжелым течением целесообразно

назначение диеты N5a, которая заменяется диетой N5 после пигментного криза. В диете 5a все блюда подают в протертом виде, ограничено содержание жиров до 50-70 г, поваренной соли до 10-15 г, снижена энергетическая ценность до 2500-2800 ккал. У больных с анорексией, многократной рвотой энтеральное питание затруднено. Даже кратковременное голодание крайне неблагоприятно воздействует на патологический процесс. В этих случаях энергозатраты компенсируют парентеральным введением концентрированных растворов глюкозы, официальных аминокислотных смесей.

При ГА, для которого характерно острое, в основном доброкачественное, циклическое течение, назначение противовирусных средств не показано.

Патогенетическая терапия должна быть максимально взвешенной и щадящей с учетом того, что практически все лекарственные препараты метаболизируются в печени. Увеличение ее функциональной нагрузки вследствие полипрагмазии может быть причиной усиления цитолитического синдрома и декомпенсированного течения патологического процесса. Объем терапевтических мероприятий дифференцируется по степени тяжести гепатита и периоду заболевания.

При легком течении, кроме охранительного режима, диетического питания и обильного питья до 2-х литров в сутки, показано применение комплекса витаминов в среднетерапевтических дозах. Может быть дополнительно назначен рутин в сочетании с аскорбиновой кислотой (аскорутин по 1 табл. 3 раза в день). В случаях отсутствия пигментного криза в течение недели от начала периода разгара заболевания (максимального значения билирубинемии) применяются энтеросорбенты (микрористаллическая целлюлеза или АНКИР-Б по 2,0-3,0 г; гидролизная целлюлеза - полифепан, билигнин по 0,5-1,0 г/кг, угольные гранулированные сорбенты типа СКН-П, КАУ, СУГС и др.). Энтеросорбенты назначают обычно на ночь через 2-3 часа после последнего приема пищи или лекарств. Их нельзя сочетать с другими лекарственными препаратами или приемом пищи во избежание так называемого "синдрома обкрадывания".

В случаях среднетяжелых форм заболевания дополнительно к вышеуказанным средствам назначают ферментные препараты для усиления пищеварительной функции желудка и поджелудочной железы (панкреатин, креон, мезим форте, панцитрат, фестал и др.), которые принимают во время или непосредственно после приема пищи. Проводится инфузионно-детоксикационная терапия, для чего внутривенно капельно вводят 800-1200 мл 5% раствора глюкозы с соответствующим количеством инсулина (1 ЕД на 4 г глюкозы), к которой добавляют 20-30 мл рибоксина. Дополнительно внутривенно (через систему для введения раствора глюкозы) вводят 5 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты 2 раза в сутки. В качестве средств неспецифической детоксикации можно использовать гемодез (внутривенно капельно по 400 мл через день). При резком снижении аппетита с целью энергообеспечения применяют концентрированные (10-20%) растворы глюкозы с соответствующим количеством инсулина в сочетании с панангином (10-20 мл), калием хлорида (50 мл 3% раствора на 400 мл раствора глюкозы). Вместо глюкозо-калиевых смесей можно вводить раствор Лабори (10% раствор глюкозы - 400 мл, калия хлорида - 1,2 г, кальция хлорида - 0,4 г, магния сульфата - 0,8 г).

При тяжелом течении необходимо усиление неспецифической детоксикации путем трехкратного в течение суток приема энтеросорбентов и 5% раствора альбумина, плазмы или протеина (по 250-500 мл). Гемодез вводят ежедневно, но не более 400 мл/сут в течение четырех дней подряд. В случаях анорексии используют концентрированные полиионные энергетические растворы, аминокислотные смеси (гепастерил, гепасол и т.п.), предназначенные для лечения больных с печеночной недостаточностью. Назначается гипербарическая оксигенация (время сеанса - 45 мин, парциальное давление кислорода - 0,2 МПа) 1-2 раза в сутки в течение 10 дней.

При отсутствии эффекта (ухудшение состояния больного на фоне проводимой комплексной патогенетической терапии) показаны глюкокортикостероиды в

эквивалентных преднизолону дозах - не менее 60 мг/сут внутрь или 120 мг/сут парентерально. Применение преднизолона предполагает обязательное дробное питание, при необходимости использование антацидных препаратов для предупреждения образования стероидных язв желудка и 12-перстной кишки. Если глюкокортикостероиды не приводят к улучшению состояния больного в течение 2-3 суток или в случаях воздержания от их использования показана экстракорпоральная детоксикация (гемосорбция, плазмаферез с частичным плазмообменом, плазмасорбция, ультрафильтрация).

Отечно-асцитический синдром требует тщательной коррекции водно-электролитного и белкового состава крови. Дефицит белков плазмы восполняют введением концентрированных (10-20%) растворов альбумина, плазмы. Ограничивают поступление в организм хлорида натрия (с пищей и инфузионными растворами) до 5 г в сутки. Парентерально вводят калийсодержащие растворы, особенно ценны глюкозокалиевые смеси. Показаны калийсберегающие мочегонные средства - антагонисты альдостерона (верошпирон по 100-150 мг/сут, спиронолактон, альдактон) и производные птеридина (триампур). При отсутствии эффекта назначается фуросемид (лазикс) по 40 мг/сут 2-4 раза в неделю с последующим уменьшением дозы по мере улучшения на фоне введения калийсодержащих препаратов. Обязательно строгое соблюдение суточного баланса жидкости.

При затяжном течении обязательны выявление и санация возможных очагов хронической инфекции. Показаны повторные курсы поливитаминных и полиферментных препаратов. Воздействие на реактивность организма в современных условиях приобретает иногда ведущее значение. При этом огромное значение уделяется активной неспецифической иммунотерапии. Основными ее направлениями являются применение рекомбинантных интерлейкинов (ИЛ) и других цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12, гамма-интерферон, колониестимулирующий фактор), тиопоэтинов (глутоксим, моликсан), препаратов тимуса (тимозин альфа, тимоген), индукторов интерферонов (неовир, циклоферон, амиксин), а также фитотерапии и немедикаментозных методов (оксигенотерапия, ультрафиолетовое или лазерное облучение крови, озонотерапия, рефлексотерапия и др.).

Среди иммунокорректирующих препаратов наиболее изучены следующие: интерлейкин-1 (беталейкин) по 15 нг/кг внутривенно капельно ежедневно в течение 5 суток; интерлейкин-2 (ронколейкин) по 0,5-2 мг внутривенно капельно через 2-3 дня до 5 введений; лейкинферон (комплекс цитокинов) по 1 ампуле внутримышечно через день до 5-10 инъекций; тимозин- α 1 по 1 мл (1,6 мг) подкожно 2 раза в неделю, тимоген по 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 5-10 дней; индукторы интерферонов (неовир, циклоферон) по 250-500 мг внутримышечно через день до 5-10 инъекций, амиксин по 125 мг внутрь после еды первые два дня 2 раза в сутки и далее через день. Возможны повторные курсы после незначительного перерыва. Тиопоэтины (глутоксим, моликсан) вводятся по 10-20 мг парентерально ежедневно до 1 месяца. Далее при необходимости назначаются 30-60 мг парентерально 3 раза в неделю на срок до пяти месяцев. Немедикаментозные методы лечения также могут применяться курсами по 10-14 дней.

Возможность воздействия на отдельные звенья патогенеза при выделении основных клинко-патогенетических синдромов позволяет стереотипировать лечебную тактику у больных. Так, при наличии цитолитического синдрома могут использоваться гепатопротекторы в первую очередь растительного происхождения, в том числе и с желчегонным эффектом (гепатофальк планта, гепабене, гепалив, производные силибинина и др.), а также "эссенциальные" фосфолипиды (эссенциале) на срок до 3 месяцев и больше.

Для быстрого восстановления физической и умственной работоспособности реконвалесцентов, ускорения процессов восстановления собственно функций печени применяются актопротектор - бемитил (по 0,25-0,5 г внутрь 2 раза в день) и нейропептид -

аргинин-вазопрессин (по 50 мг интраназально утром и днем в течение 2 дней подряд с интервалами в 1 неделю).

Прогноз. Реконвалесценты после ВГ могут быть выписаны из стационара при следующих условиях: отсутствие жалоб, желтухи, уменьшение печени до нормальных размеров или четко выраженная тенденция к их сокращению, отсутствие желчных пигментов в моче, нормализация уровня билирубина в крови. Допускается выписка при повышении активности aminотрансфераз (в 2-3 раза) или при увеличении печени на 1-2 см. После выписки все переболевшие подлежат обязательной диспансеризации. Ее организация и содержание должны зависеть от характера остаточных явлений и последствий перенесенного заболевания.

В процессе диспансерного наблюдения первый контрольный осмотр должен проводиться не позже, чем через 1 месяц после выписки из стационара. В случаях, когда больной был выписан со значительно повышенными (более чем в 3 раза) показателями активности aminотрансфераз, осмотр выполняется через 10-14 дней после выписки. После выписки из стационара реконвалесценты ГА нуждаются в освобождении от работы на 2 недели. При затянувшейся реконвалесценции сроки нетрудоспособности соответственно увеличиваются. Кроме того, всем выздоравливающим в течение 3-6 месяцев требуется освобождение от тяжелой физической работы и занятий спортом. В течение 6 месяцев после выписки из стационара всем переболевшим любыми острыми вирусными гепатитами противопоказаны профилактические прививки кроме (при наличии показаний) столбнячного анатоксина и антирабической вакцины. Нежелательно проведение плановых операций, противопоказано применение гепатотоксичных медикаментов. Алкоголь должен быть исключен в любых дозах и в любом виде. Реконвалесценты ГА снимаются с учета через 3 месяца от начала заболевания при условии отсутствия жалоб, нормализации размеров печени и функциональных печеночных проб. В противном случае срок диспансерного наблюдения увеличивается до 6 месяцев.

По наблюдениям многих исследователей, при выписке из стационара полное выздоровление отмечается в 70-90% случаев, у остальных могут наблюдаться различные постгепатитные синдромы: астеновегетативный (по нашим данным у лиц молодого возраста в 9,9%), гепатомегалия (3,3%), функциональная гипербилирубинемия (2,9%), дискинезия желчевыводящих путей (8,9%). Динамическое наблюдение в течение 6 месяцев показало, что полное выздоровление наступало у 93,4% реконвалесцентов, рецидивы и обострения гепатита - у 1,5% обследованных лиц. Случаев формирования хронического гепатита не отмечалось.

Профилактика и мероприятия в очаге. При ГА основным направлением профилактики является: реализация гигиенических мероприятий по разрыву фекально-орального механизма передачи возбудителя; обеспечение доброкачественной водой, безопасными в эпидемическом отношении продуктами питания; создание условий, гарантирующих соблюдение санитарных норм и правил, предъявляемых к заготовке, транспортировке, хранению, технологии приготовления и реализации продуктов питания; соблюдение правил личной гигиены, гигиеническое воспитание людей.

В целях повышения невосприимчивости организма человека к возбудителю ГА по эпидемическим показаниям для профилактики этой инфекции может применяться нормальный донорский иммуноглобулин человека. Наиболее эффективно использование препарата с известным содержанием специфических антител к вирусу ГА. Пассивная иммунизация может обеспечить невосприимчивость к возбудителю на период до 4 месяцев. Препарат вводится внутримышечно однократно по 1,5-4,5 мл, повторное введение разрешается не более 4 раз. После введения иммуноглобулина прививки могут проводиться через 4-8 нед, а введение иммуноглобулина после прививок допускается через 2 нед. Большой защитной эффективностью обладает сочетанное введение

нормального донорского иммуноглобулина и дибазола по 0,04 г 2 раза в сутки на протяжении 10 дней.

При активной иммунизации в качестве вакцины используются инактивированные вирусные антигены, которые стимулируют выработку антител у реципиента. Вакцина против гепатита А не применяется для массовой вакцинации в России. Однако она введена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям (приказ МЗ РФ №229 от 27.06.2001) и может назначаться с трехлетнего возраста. При этом определены следующие группы населения, которые могут быть вакцинированы: Дети, проживающие на территории с высоким уровнем заболеваемости ГА; медицинские работники, воспитатели и персонал детских дошкольных учреждений; работники сферы обслуживания населения, прежде всего занятые в организациях общественного питания, по обслуживанию водопроводных и канализационных сооружений, оборудования и сетей; выезжающие в гиперэндемичные по ГА регионы и страны, а также контактные в очагах по эпидпоказаниям. Вакцина вводится внутримышечно. Однократная вакцинация защищает от инфекции. Однако для обеспечения длительной защиты необходимо введение бустерной дозы через 6-18 мес.

В эпидемических очагах при выявлении больного ГА проводится текущая и заключительная дезинфекция, он изолируется (возможно и на дому) и госпитализируется. В ходе эпидемиологического обследования устанавливаются причины возникновения эпидемического очага, его границы и условия, способствующие распространению возбудителя, определяются пути и факторы заражения людей. Результаты эпидемиологической диагностики служат обоснованием неотложных мероприятий по разрыву путей передачи инфекции.

За лицами, подвергшимся риску заражения ГА, устанавливается усиленное медицинское наблюдение (опрос, осмотр, термометрия, лабораторные исследования) в течение 35 дней со дня разобщения с больным. Лица, с клиническими признаками преджелтушного периода ГА подлежат госпитализации в диагностические отделения инфекционных стационаров или изолируются на дому, им проводится исследование крови на активность трансфераз.

Гепатит В (ГВ)

Острый ГВ - это наиболее опасная нозологическая форма вирусного гепатита, летальность от которого составляет 0,5-2%. Примерно в 5-10% случаев происходит хронизация инфекционного процесса с развитием хронического гепатита В, а в последующем формированием цирроза и первичного рака печени, которые могут стать непосредственной причиной смерти.

Этиология. Вирус гепатита В (ВГВ, HBV) содержит ДНК, относится к семейству гепаднавирусов. Он отличается высокой устойчивостью во внешней среде, к воздействию различных химических и физических факторов. При комнатной температуре сохраняется в течение 3 мес, в холодильнике - 6 мес, в высушенной плазме или в замороженном виде - годами. Инактивация возбудителя ГВ в 1-2% р-ре хлорамина наступает лишь через 2 ч, а в 1,5% р-ре формалина - через 7 суток. При автоклавировании он погибает в течение 45 мин, а при стерилизации сухим жаром (160 С) - через 2 часа.

Возбудитель ГВ - частица Дейна имеет диаметр 42-45 нм и состоит из внешней оболочки и сердцевинки (нуклеокапсид). Белок вирусной оболочки представлен поверхностным антигеном (HBsAg), ранее именованным "австралийским". Нуклеокапсид возбудителя содержит сердцевинный (core) антиген (HBcAg); близкий к нему антиген инфекционности (HBeAg), который представляет секретлируемую растворимую часть HBcAg; недостаточно изученный HBxAg; ДНК и ферменты - ДНК-полимеразу и протеинкиназу. Каждый из антигенов ВГВ вызывает гуморальный

иммунный ответ, проявляющийся выработкой соответствующих антител (анти-НВs, анти-НВс, анти-НВе).

Геном HBV представляет собой кольцевую двухцепочечную молекулу ДНК размером около 3200 пар оснований. В его составе имеются 4 частично перекрывающиеся открытые рамки считывания, кодирующие синтез антигенов оболочки (pre S/S), нуклеокапсида (precore/core), маркер синтеза ДНК-полимеразы и синтез Х-протеина. При сравнительном изучении геномов установлены 6 генотипов ВГВ (А,В,С,D,Е,F) и их взаимосвязь с серологическими подтипами. Цикл репликации HBV включает синтез недостающего участка плюс-цепи ДНК вируса, который трансформируется в ковалентно-замкнутую кольцевую ДНК (сссДНК). Последняя является матрицей для синтеза прегеномной РНК, с которой путем обратной транскрипции синтезируется минус-цепь молекулы ДНК вируса. Накопление в организме сссДНК HBV происходит в результате проникновения в гепатоцит новых вирусных частиц или путем транслокации вновь синтезированной ДНК вируса из цитоплазмы гепатоцитов. Следует отметить, что на сссДНК не влияют практически все изученные на сегодня противовирусные препараты. Данный феномен объясняет быстрое повторное появление в крови вируса после окончания этиотропной терапии.

В последние годы убедительное подтверждение получило выявление наряду с обычными ("дикими") штаммами вируса, мутантных вариантов. Первой была установлена мутация в зоне pre-S/S генома ВГВ, кодирующей синтез НВsAg. В результате новый штамм HBV с измененной структурой НВsAg стал недостижимым для вакцинных анти-НВs. Как оказалось, вакцинация спровоцировала образование мутантного штамма, "убегающего" от действия вакцины.

Вторая группа мутаций связана с участком pre-C генома ВГВ, кодирующем НВеAg, что приводит к невозможности его экспрессии, хотя организм продуцирует анти-НВе. При этом образование НВсAg не нарушается, а значит сохраняется репликация вируса. Считают, что подобные варианты HBV селекционировались в процессе естественной эволюции, в частности, в процессе лечения интерфероном. Некоторые исследователи полагают, что появление НВеAg-негативного ГВ приводит к более частой хронизации и резистентности к интерферонотерапии.

Все антигены вируса и соответствующие им антитела могут служить индикаторами различных стадий инфекционного процесса.

НВsAg является маркером, свидетельствующим об инфицировании человека ВГВ. Он обнаруживается в сыворотке крови спустя 4-6 недель после заражения, еще в инкубационном периоде (за 25-30 дней до появления клинических признаков), а также в преджелтушном и на протяжении всего острого периода гепатита. У большинства больных он исчезает в периоде реконвалесценции, однако у отдельных пациентов НВsAg продолжает обнаруживаться в крови месяцы и даже годы после начала заболевания.

Антитела к поверхностному антигену (анти-НВs) большей частью начинают обнаруживаться в крови только в отдаленном периоде, спустя длительное время после исчезновения НВsAg. Продолжительность фазы "окна" чаще составляет 3-4 месяца. Выявление анти-НВs рассматривают как один из критериев развития постинфекционного протективного иммунитета и выздоровления после острого ГВ.

НВсAg выявляется только в биоптатах печени, что ограничивает возможности внедрения этого теста диагностики в практику. Антитела к сердцевинному антигену (анти-НВс IgM) появляются при остром ГВ еще до желтухи или в первые дни разгара болезни. Они циркулируют в крови до 3-5 месяцев. Обнаружение анти-НВс IgM является для клиницистов наиболее важным подтверждением наличия у больного острого ГВ. Анти-НВс IgG обычно обнаруживаются практически в те же сроки, или несколько позже, но сохраняются продолжительное время.

НВеАg появляется у больного ГВ почти одновременно с НВsАg и свидетельствует о высокой ДНК-полимеразной активности. Наличие в сыворотке крови НВеАg, ДНК НВV является показателями активной репродукции (репликации) вируса. Антитела к антигену инфекционности (анти-НВе) начинают появляться при исчезновении НВеАg. Значительное снижение НВеАg, ДНК НВV и появление анти-НВе указывают на вероятность доброкачественного течения патологического процесса. Длительная циркуляция в крови НВеАg и НВsАg, высокое содержание ДНК НВV свидетельствуют о затяжном течении инфекционного процесса и угрозе хронизации заболевания.

Эпидемиология. ГВ является одной из самых распространенных инфекций человека. По данным ВОЗ, в мире более 1/3 населения инфицированы ВГВ и ежегодно от различных клинических форм этой инфекции умирает свыше 1 миллиона человек. К территориям с низкой частотой выявления НВV-инфекции относятся Северная, Западная и Центральная Европа, Северная Америка; со средней - Южная и Восточная Европа, Южная и Центральная Америка; с высокой - страны Азии и Африки.

Источником инфекции являются больные как манифестными, так и бессимптомными формами острого и хронического ГВ. Больной манифестной формой острого ГВ может быть заразен уже за 2-8 недель до появления признаков заболевания. У большинства таких больных вирусемия прекращается с наступлением клинического выздоровления. Однако у части заразившихся возбудитель может присутствовать в крови в течение нескольких лет. Наибольшую эпидемическую опасность представляют больные бессимптомным ГВ, особенно в фазе активной вирусной репликации. Число выявляемых таких лиц ежегодно в несколько раз превышает число больных манифестным ГВ. В свою очередь, больные хроническим ГВ могут сохранять эпидемическое значение в течение всей жизни. Длительное сохранение возбудителя в организме инфицированных обеспечивает существование вируса как биологического вида.

Механизм заражения ГВ - парентеральный. Выделяют естественные пути передачи ВГВ (от матери к ребенку - вертикальный и перинатальный; при половых контактах с инфицированным человеком - половой; при других контактах с инфицированным человеком - горизонтальный) и искусственные (при нарушении целостности кожных покровов и слизистых оболочек).

Дети, рожденные от НВsАg-положительных матерей, оказываются инфицированными в 10% случаев. Примерно у 15% из них развивается хронический гепатит. При обнаружении у матери НВsАg вероятность перинатального инфицирования ребенка возрастает до 70-90%. При этом почти 90% из числа этих перинатально инфицированных детей впоследствии становятся больными хроническим ГВ. Необходимо отметить, что около 95% случаев перинатальной передачи происходит во время родов, и, примерно, 5% новорожденных заражаются ВГВ еще в утробе матери.

Общепризнана роль сексуальных контактов в распространении ГВ. Передача вируса происходит в результате контакта слизистых оболочек с семенной жидкостью, вагинальным секретом или менструальной кровью инфицированных ВГВ. У 18% больных острым ГВ происходит передача инфекции постоянным половым партнерам. Гораздо чаще инфицируются партнеры больных хроническим ГВ.

Горизонтальная передача чаще всего наблюдается среди детей, в семьях больных хроническим ГВ, в организованных коллективах при пользовании общими бритвенными приборами, зубными щетками, расческами, мочалками и пр. В перемещении вируса вследствие его высокой устойчивости во внешней среде могут участвовать также обезличенные полотенца, носовые платки, постельное белье и др. ГВ является одной из самых опасных профессиональных инфекций для работников медицинских учреждений, а также для тех служащих, которые по роду своей профессиональной деятельности имеют контакт с кровью или другими контаминированными биологическими жидкостями. Заболеваемость ГВ медицинских работников в 3-5 раз превышает показатели заболеваемости взрослого населения. О ведущей роли естественных путей передачи ВГВ

свидетельствует увеличение в структуре больных острым ГВ до 70-80% доли лиц в возрасте 15-30 лет.

Реализация искусственных путей передачи чаще всего происходит при разнообразных лечебно-диагностических манипуляциях в случаях использования недостаточно очищенного от крови и плохо простерилизованного медицинского или лабораторного инструментария, приборов, аппаратов. Наиболее трудоемка стерилизация эндоскопических инструментов. Растет число лиц, инфицирующихся при внутривенном введении наркотиков.

ГВ наблюдается преимущественно в виде спорадических случаев независимо от сезонов года. Ежегодно регистрируются групповые заболевания в лечебных учреждениях. Удельный вес ГВ в структуре внутрибольничных инфекций составляет около 10%. Основной причиной заражения в лечебных учреждениях является неудовлетворительное материально-техническое обеспечение и грубые нарушения санитарно-противоэпидемического режима.

У лиц, перенесших инфекционный процесс, вырабатывается специфическая невосприимчивость к повторным заражениям.

Патогенез. Патогенез ГВ имеет ряд принципиальных отличий. Парентеральный путь передачи возбудителя обеспечивает его гематогенный занос в печень. Вирусу не свойственно прямое повреждающее действие на гепатоциты. Их цитоллиз осуществляется иммуноопосредовано, главным образом, за счет реакции со стороны клеточного звена иммунитета через цитотоксические Т-лимфоциты.

Установлено, что при ГВ усиливается продукция гамма-интерферона, который активизирует систему HLA. В результате происходит экспрессия молекул гистосовместимости 1 класса в совокупности с пептидными антигенами на мембране гепатоцитов, которые распознаются «наивными» цитотоксическими Т-лимфоцитами. Последние пролиферируют и образуют клоны антиген-специфических киллеров, поражающих вирусинфицированные гепатоциты. В меньшей степени происходит экспрессия молекул гистосовместимости 2 класса с последующей пролиферацией Т-хелперов 1 типа, которые активируют бактерицидность и цитотоксичность макрофагов. Последние в свою очередь поглощают остатки некротизированных интралобулярных и перипортальных гепатоцитов.

Реакция со стороны гуморального звена менее значима в иммунопатогенезе и заключается в продукции специфических антител к антигенам ВГВ, их связывании с образованием иммунных комплексов и прекращении циркуляции в крови в свободном виде. Однако значимость гуморального ответа повышается при развитии аутоиммунных процессов, которые принимают участие в генезе хронического гепатита.

Имунопатогенез ГВ схематично может быть представлен следующим образом. У взрослых заболевание протекает как с клиническими симптомами (30-40%), так и латентно (60-70%), но заканчивается, как правило, выздоровлением, что свидетельствует об адекватном иммунном ответе. Хронический гепатит развивается только у 6-10% взрослых, перенесших острую инфекцию, причем либо латентно, либо в легкой форме, что связано с неполноценным иммунным ответом. Педиатры реже видят острый ГВ, так как имеется прямая корреляция между возрастом человека и наличием клинических проявлений в острой стадии болезни. У детей иммунная система еще "недостаточно зрелая" для распознавания ВГВ как "чужого" и не проявляет достаточной активности для избавления организма от возбудителя. Вот почему острый ГВ у большинства детей обычно протекает бессимптомно (90-95%), но очень часто приводит к развитию хронического "носительства" HBV (70-90%), а следовательно, и хронического гепатита (30-50%).

Таким образом, адекватному иммунному ответу, обеспечивающему купирование инфекционного процесса, соответствует острый ГВ циклического течения с полным выздоровлением. Следует заметить, что хотя иммунному ответу и принадлежит

доминирующая роль в патогенезе ГВ, не всегда конечный исход инфекционного процесса определяется состоянием иммунной системы макроорганизма. Необходимо учитывать и биологический цикл развития самого возбудителя, в частности, активность вирусной репликации. Например, при высокой репликативной активности и адекватном ей иммунном ответе развивается типичный клинически манифестный острый ГВ. В свою очередь низкая активность вирусной репликации обуславливает слабую защитную реакцию организма, что приводит к легкому или бессимптомному течению ГВ с быстрым купированием инфекционного процесса и выздоровлением. При этом относительно слабо выраженные проявления Т-клеточной цитотоксичности могут рассматриваться как адекватные.

В разгар ВГ поражение печени характеризуется цитолизом (повреждением гепатоцитов, нарушением структурно-функциональной целостности мембран, разрушением органелл клетки), холестазом и мезенхимально-воспалительной реакцией (повреждением стромы и клеток ретикулогистиоцитарной системы). В основе цитолиза лежит нарушение внутриклеточных метаболических процессов, активация прооксидантных и угнетение антиоксидантных систем клеток. В результате на мембранах гепатоцитов происходит накопление свободных радикалов, усиливается перекисное окисление липидов, что приводит к повышению их проницаемости, выходу из гепатоцитов внутриклеточных ферментов (аминотрансфераз и др.), ионов калия. Последние заменяются натрием и кальцием, что ведет к задержке жидкости и набуханию клеток, изменению их рН, нарушению окислительного фосфорилирования со снижением биоэнергетического потенциала гепатоцитов. В результате нарушаются их весьма разнообразные функции, в том числе детоксицирующая, синтетическая, ухудшаются утилизация глюкозы, эстерификация холестерина, процессы переаминирования и дезаминирования аминокислот. Наиболее ранним проявлением цитолитического синдрома является повышение активности в сыворотке крови таких внутриклеточных ферментов, как аланин-, аспартат-аминотрансфераза (АлАТ, АсАТ) и др. Клинически значимым отражением нарушения пигментного обмена, детоксицирующей и секреторной функции печени является гипербилирубинемия, обусловленная снижением процессов захвата свободного билирубина гепатоцитами, его глюкуронидирования и экскреции в желчные пути. Угнетение синтетической функции печеночных клеток приводит к гипоальбуминемии, уменьшению практически всех факторов свертывания крови, особенно протромбина, ингибиторов коагуляции и фибринолиза. При критическом падении коагуляционного потенциала появляются кровоизлияния, а в тяжелых случаях - массивные кровотечения (геморрагический синдром).

Холестаз отражает нарушение оттока желчи, как правило, в результате снижения секреторной функции печеночных клеток (гепатоцеллюлярный холестаз) и причем в сочетании с цитолизом. В крови накапливаются не только различные фракции билирубина, но и желчные кислоты, холестерин, экскреторные ферменты (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза - ГГТП и др.) и некоторые микроэлементы, в частности, медь.

Возникновение фульминантного гепатита большинство клиницистов связывает с развитием чрезмерного гуморального гипериммунного ответа, следствием чего является массивный некроз печени. При этом регенерация печеночной ткани не наступает или развивается медленно. Чрезмерный иммунный ответ может быть детерминирован иммуногенетически. Некоторые исследователи допускают, что определенную роль в генезе фульминантного течения гепатита могут иметь мутантные штаммы ВГВ (в частности HBV_e- штамм), а также ускоренный апоптоз гепатоцитов, индуцированный HBV.

В случаях тяжелого цитолитического синдрома развивается гипокалиемический алкалоз, а процесс дезинтеграции мембран распространяется на внутриклеточные органеллы. В результате нарушения целостности лизосомных мембран происходит

массивный выход протеолитических ферментов-гидролаз, что ведет к саморазрушению клеток, которое может приобрести характер своеобразной цепной реакции с развитием массивного некроза печени и острой печеночной недостаточности. В этот период отмечаются изменения многих жизненно важных органов и систем (центральной нервной системы, сердца, почек, надпочечников, поджелудочной железы), проявляющиеся их полнокровием, кровоизлияниями и некрозом клеток. С развитием острой печеночной недостаточности интоксикация приобретает черты специфических нарушений функций центральной нервной системы, проявляющихся в так называемых инфекционно-токсической или печеночной энцефалопатии. В основе патогенеза поражения нервной системы при острой печеночной недостаточности лежат глубокие обменные нарушения, обусловленные, с одной стороны, выпадением антитоксической барьерной функции печени. Ряд веществ, образующихся в результате извращенного обмена, оказывают церебротоксическое действие. Определенное значение имеет повышение в крови концентрации аммиака, фенола, некоторых аминокислот. Нарастает концентрация пировиноградной и молочной кислот, низкомолекулярных жирных кислот. С другой стороны, токсическим воздействием обладают и продукты распада самой печеночной ткани. Под влиянием церебротоксических веществ происходит "дезорганизация" обмена нервных клеток, прежде всего в коре головного мозга. Извращается цикл превращений трикарбоновых кислот, следствием чего является нарушение процессов биологического окисления и энергообразования, сопровождающихся развитием внутриклеточного ацидоза. Функция центральной нервной системы при этом нарушается вплоть до развития коматозного состояния.

При благоприятном течении гепатита последней стадией патогенеза является освобождение организма от вирусов и формирование иммунитета.

Симптомы и течение. Инкубационный период продолжается от 42 до 180 дней, в среднем 60 - 120 дней.

Начальный (преджелтушный) период. Заболевание в 50-55% случаев начинается с признаков смешанного варианта преджелтушного периода обычно без значительного повышения температуры тела. Симптомы интоксикации и диспепсические проявления выражены умеренно. У 30-35% больных наблюдается артралгический вариант начального периода, особенностью которого является усиление болей в крупных суставах по ночам и в утренние часы. У 10-12% больных могут появляться уртикарные высыпания на коже, сохраняющиеся 1-2 дня и сопровождающиеся эозинофилией в периферической крови. В 5-7% случаев признаки интоксикации полностью отсутствуют, а иктеричность склер и кожи, потемнение цвета мочи могут быть первыми клиническими проявлениями заболевания. Начальный период болезни длится 7-14 дней и более, однако при заражениях, связанных с переливанием крови, он может быть короче.

Желтушный период обычно продолжается 3-4 недели и характеризуется выраженностью и стойкостью клинических проявлений. Отмечаются более выраженная и продолжительная болезненность, а иногда и довольно резкие боли в правом подреберье. Сохраняется слабость, снижение аппетита доходит до анорексии. Нередки тошнота и даже рвота. Часто (почти в 20% случаев) отмечается зуд кожи. Печень всегда увеличена, при пальпации гладкая, с несколько уплотненной консистенцией. Как правило, отмечается увеличение селезенки. Могут быть положительными желчепузырные симптомы.

В периферической крови чаще выявляется лейкопения с лимфо- и моноцитозом, иногда - с плазматической реакцией. СОЭ снижена до 2-4 мм/час, в периоде реконвалесценции может ускоряться до 18-24мм/час с последующей нормализацией при отсутствии осложнений.

Гипербилирубинемия - более выраженная и стойкая, чем при ГА, особенно на 2-3 неделе желтушного периода. Как правило, наблюдается достаточно манифестированное повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови при снижении сулемового

теста и протромбинового индекса. При серологическом исследовании крови обнаруживаются HBsAg, анти-HBc IgM.

При тяжелом течении очень важны своевременное выявление и комплексная оценка признаков нарастания печеночной недостаточности и прогрессирования некротических процессов в печени: усиление общей мышечной слабости, головокружение, апатия, анорексия, тошнота, учащение рвоты, появление немотивированного возбуждения, нарушения памяти; прогрессирующее увеличение желтушной окраски кожи; уменьшение размеров печени, усиление болезненности ее края; появление геморрагического синдрома (петехиальная сыпь на коже, носовые кровотечения, кровоизлияния в местах инъекций, "дегтеобразный" стул, рвота с примесью крови); появление отечно-асцитического синдрома (отеки на стопах и нижней трети голени, асцит); возникновение лихорадки, тахикардии, нейтрофильного лейкоцитоза; увеличение содержания общего билирубина в сыворотке крови при нарастании его непрямой фракции; уменьшение содержания холестерина ниже 2,6 ммоль/л, коэффициента эстерификации ниже 0,2, сулемового титра менее 1,2. Особенно информативны выраженные изменения коагулограммы - удлинение времени рекальцификации и времени образования сгустка крови, снижение толерантности плазмы к гепарину, снижение протромбинового индекса ниже 50%, количества тромбоцитов - ниже 100×10^9 /л.

Желтушный период ГВ характеризуется длительностью и стойкостью симптомов болезни. Нормализация активности аминотрансфераз, как правило, при легкой форме происходит к 30-35-му дню болезни, при среднетяжелой - к 40-50-му, при тяжелой форме - 60-65-му дню.

При ГВ с холестатическим синдромом на фоне интенсивного цитолиза гепатоцитов (высокая активность аминотрансфераз, диспротеинемия, положительная тимоловая проба, низкие цифры протромбинового индекса) в разгаре желтушного периода появляются признаки холестаза (зуд кожи, выраженная гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы, ГГТП, увеличение в крови желчных кислот, фосфолипидов, бета-липопротеидов, холестерина). В редких случаях (как правило, у больных пожилого возраста) при ГВ развивается холестатическая форма, для которой характерен выраженный синдром холестаза при отсутствии или слабой выраженности цитолитического синдрома.

Острая печеночная недостаточность. Усиление дистрофических и воспалительных изменений в печени могут привести к ее острому или подострому некрозу с острой печеночной недостаточностью, которая клинически выражается синдромом острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ). Выделяют три стадии острой печеночной недостаточности: первую и вторую, относящиеся к прекоме, третью - кому.

Первая стадия (ОПЭ-I) характеризуется относительно незначительными нарушениями психики и сознания. Нарастают астения и адинамия. Настроение неустойчивое, апатия сменяется эйфорией. Поведение больных становится неадекватным, часто агрессивным. Они бурно реагируют на болевые раздражения (в том числе и на инъекции), а затем погружаются в дремоту. Больных беспокоят чувство тоски, тревоги, головокружения даже в горизонтальном положении. Из рта улавливается "печеночный запах". Наблюдается зевота, повторная рвота. Важным признаком прекомы I является нарастающая сонливость днем. Эти признаки выявляются на фоне усиления желтушности кожи, сокращения размеров печени, геморрагического синдрома, ухудшения лабораторных показателей.

Чрезвычайно важно у больных тяжелыми формами вирусного гепатита своевременно выявлять снижение протромбинового индекса и еще нерезко выраженные нарушения психической деятельности, которые могут быть первыми предвестниками надвигающейся энцефалопатии. Для этой цели используются такие простые тесты, как "проба письма" и "проба счета". При первом учитываются изменения почерка больного

при попытке написать что-нибудь или невозможность правильно нарисовать какую-либо геометрическую фигуру (круг, звезду, квадрат и т.п.). "Пробы счета" выявляют ошибки при последовательном вычитании, например, от 300 какой-нибудь однозначной цифры (7,8,9).

Во второй стадии (ОПЭ-II) периоды возбуждения становятся менее продолжительными и все чаще сменяются сопорозным состоянием, из которых больных еще можно вывести окриком или болевым раздражением. Сознание спутано, больной дезориентирован во времени и пространстве, глотательный и роговичный рефлексы сохранены. Появляются мышечные подергивания и характерный "хлопающий" тремор кистей, напоминающий ритмичные взмахи крыльев птицы. Брадикардия сменяется тахикардией. Нередко повышается температура тела. Нарастает кровоточивость, у некоторых больных появляются рвота "кофейной гущей", а также черный "дегтеобразный" стул. Сопорозное состояние постепенно углубляется, переходя в кому. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) регистрируются тета-волны на фоне замедления альфа-ритма.

Третья стадия (ОПЭ-III) отличается от предыдущей нарушением словесного контакта, утратой адекватной реакции на боль. Выявляются патологические рефлексы (Бабинского, клонус стопы и др.), симптомы орального автоматизма (хоботковый, Маринеску-Радовичи и др.). Дефекация и мочеиспускание становятся произвольными.

С углублением комы (ОПЭ-IV) наступает полная потеря реакции на все виды раздражителей, в т.ч. и на болевые. Арефлексия. Появляется симптом "плавающих глазных яблок", исчезает "хлопающий тремор". В терминальной стадии зрачки расширены и не реагируют на свет. Нарушения биохимических показателей крови и, особенно, коагулограммы весьма отчетливы, но они лишь дополняют яркую клиническую симптоматику, которая сама по себе достаточна для проведения градации ОПЭ.

При затяжных формах ГВ клинико-биохимические проявления разгара заболевания и особенно периода обратного его развития длительные - от 3 до 6 месяцев. Эти формы могут быть предстадией хронического гепатита. Установлено, что гематогенная циркуляция в стабильно высокой концентрации ДНК HBV более 3-х недель, HBeAg более 1 месяца, HBsAg более 3-х месяцев, анти-HBc IgM характеризует прогрессивное течение ГВ, а, соответственно, более 5 недель, 2-х и 6 месяцев прогнозирует вероятность хронизации.

Период реконвалесценции. В связи с возможной хронизацией инфекционного процесса решение вопроса о выздоровлении после ГВ зависит от полноты и тщательности клинико-биохимического и серологического (вирусологического) обследования. Так, к моменту выписки из стационара клиническое выздоровление, нормализация биохимических показателей и исчезновение маркеров активной вирусной репликации наступает лишь у 75-90% реконвалесцентов. У остальных наблюдаются различные клинико-лабораторные изменения, выявление которых зависит от качества клинического обследования, набора применяемых лабораторных тестов и правильности их оценки.

Особо следует остановиться на постгепатитном "носителе" HBsAg. При циклическом течении острого ГВ длительность антигенемии, в основном, не превышает 3-6 месяцев. Длительное (более 3-х месяцев) обнаружение в крови HBsAg в стабильно высокой концентрации даже при отсутствии клинических признаков, цитолиза, маркеров активной вирусной репликации является косвенным критерием затяжного (прогрессивного) течения болезни, что может быть подтверждено гистологическими исследованиями печеночных биоптатов. Выявление HBsAg в стабильном титре на протяжении 6 месяцев и более от начала острого ГВ даже при нормальных клинико-лабораторных показателях свидетельствует о хронизации процесса. Необходимо помнить, что в отдельных случаях процесс элиминации HBsAg из организма после

перенесенной острой инфекции может затягиваться и занимать промежуток времени на несколько месяцев больше. Однако HBsAg не должен определяться в сыворотке крови уже через 1 год после перенесенной острой HBV-инфекции. Данное обстоятельство является показанием для проведения пункционной биопсии печени с целью исключения хронического ГВ.

Диагноз и дифференциальный диагноз. ГВ подозревают в случае, если заболевшему за 45-180 дней до начала болезни переливали кровь, плазму, эритроцитарную, лейкоцитарную, тромбоцитарную взвесь, проводили оперативные вмешательства, эндоскопические исследования, многочисленные инъекции (в том числе наркотиков) или, что случается гораздо реже, если больной имел половой или тесный контакт с больным ГВ. Для клинически манифестного острого ГВ характерно постепенное начало болезни, длительный преджелтушный период с полиартралгией и возможными аллергическими высыпаниями на коже, отсутствие улучшения самочувствия или его ухудшение с появлением желтухи, длительный желтушный период с медленным исчезновением симптомов заболевания в периоде реконвалесценции.

Критерием раннего подтверждения диагноза служит обнаружение в крови HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, а также ДНК HBV. Благоприятному циклическому течению гепатита соответствует быстрое исчезновение сначала HBeAg с появлением анти-HBe, ДНК HBV, затем и HBsAg с появлением анти-HBs. На смену ранним анти-HBc IgM появляются поздние анти-HBc IgG. Длительная циркуляция (более 3-х месяцев) в крови HBeAg, ДНК HBV, а также анти-HBc IgM и HBsAg в стабильно высоком титре свидетельствуют о затяжном течении инфекционного процесса и высокой вероятности хронизации. О возможном развитии хронического гепатита также следует думать при выявлении HBsAg в стабильном титре на протяжении 6 месяцев и более от начала заболевания даже при отсутствии маркеров активной вирусной репликации (HBeAg, анти-HBc IgM, ДНК HBV), клинической симптоматики и при нормальных биохимических показателях. В данном случае только результаты анализов пункционных биоптатов печени помогают установить правильный диагноз.

Дифференциальный диагноз проводится с теми же заболеваниями, что и при ГА. Кроме того, в некоторых случаях может возникнуть необходимость в исключении хронического ГВ. При этом даже по результатам комплексного обследования больных точно установить характер течения болезни возможно приблизительно в 70%. Это связано с тем, что отсутствие фиброза и выявление анти-HBc IgM не исключают наличие хронического гепатита.

Лечение. Терапевтические мероприятия такие же, как и при ГА. В случаях циклического течения ГВ назначение противовирусных средств не показано. Их целесообразно использовать при затяжном (прогредиентном) течении. На сегодняшний день в мире основным противовирусным средством для лечения ВГ является альфа-интерферон, в частности, его рекомбинантные препараты. В целом нет единодушного мнения в отношении режима интерферонотерапии острого ГВ. Большинство исследователей рекомендуют назначать альфа-интерферон по 3-5 млн МЕ 3 раза в неделю (возможно и через день) подкожно или внутримышечно в течение 1-3 месяцев. При таком способе терапии процент хронизации уменьшается приблизительно в 5 раз.

Мониторинг эффективности и безопасности интерферонотерапии при ОВГ включает клинический осмотр, общий анализ крови, исследование активности АлАТ и маркеров активной вирусной репликации (а также HBsAg). У большинства больных после окончания этиотропной терапии наблюдается клиническое выздоровление, нормализация биохимических показателей и, самое главное, исчезновение маркеров активной вирусной репликации, а также снижение концентрации HBsAg с последующей его элиминацией из крови. Пациентов, у которых противовирусный эффект по окончании терапии не был достигнут, целесообразно расценивать как лиц с формирующимся хроническим гепатитом. В этой связи их дальнейшее лечение, вероятно, следует осуществлять в

соответствии с правилами противовирусной терапии больных ХВГ, «не ответивших» на монотерапию ИФН- α (см. ниже).

При среднетяжелых и тяжелых формах вирусного ГВ патогенетически обосновано назначение кровезаменителя «Перфторан». Препарат обладает иммуномодулирующими, антиоксидантными, мембраностабилизирующими, дезинтоксикационными свойствами, улучшает реологию крови, уменьшает явления гипоксии. «Перфторан» следует назначать внутривенно по 400 мл 1-2 раза в сут, в течение 2-6 дней (800-2400 мл на курс).

При наличии холестатического синдрома и отсутствии показаний для использования глюкокортикостероидов от применения последних следует воздерживаться, несмотря на высокую степень билирубинемии. Кроме патогенетических средств, рекомендованных для лечения больных различных степеней тяжести, особое внимание уделяют неспецифической дезинтоксикации, в частности энтеросорбции. В целях стимуляции желчеотделения в диету включают дополнительное количество овощей, особенно салатов с растительными маслами. Необходимо назначение жирорастворимых витаминов А и Е, адсорбентов желчных кислот (холестирамин 10-16 г/сут в 3 приема, билигнин по 5-10 г 3 раза в сутки), производных желчных кислот (урсофальк, урсосан по 10-15 мг/кг в сутки), адеметионина (гептрал). Гептрал в первые 2 недели может вводиться парентерально по 800-1600 мг ежедневно с последующим переходом на пероральный прием по 2-4 табл. в течение 1-3 месяцев. Желчегонные средства (аллохол, хофитол, одестон, холаголум, холагол, никодин и др.) показаны при появлении признаков отхождения желчи, на что указывает фрагментарная окраска кала.

Больные с тяжелой формой ГВ в сочетании с факторами риска, осложняющими течение болезни, а также при появлении у них признаков острой печеночной недостаточности подлежат интенсивной терапии. Она обычно проводится на фоне начатых ранее других лечебных мероприятий (см. выше) и должна быть своевременной, иметь предупредительный характер, так как от этого зависит ее эффективность. Лечение в таких случаях осуществляется в палатах, боксах, блоках, отделениях или центрах реанимации и интенсивной терапии.

В случаях нарушения сознания особое значение приобретают наблюдение и уход за больными, исключающие осложнения, связанные с энцефалопатией. Для профилактики аспирации рвотных масс, слюны, слизи оптимальным является положение на боку со слегка запрокинутой головой. Важны туалет полости рта, протирание кожи камфорным спиртом, общий массаж и вибромассаж грудной клетки, периодические поворачивания больных для предупреждения регионарных нарушений кровообращения и пролежней. В коматозном состоянии для улучшения воздухопроницаемости верхних дыхательных путей используют специальные воздуховоды, при необходимости - интубационные трубки.

В случаях психомоторного возбуждения длительная механическая фиксация больных недопустима. Купирование таких состояний осуществляют седативными средствами. Предпочтительнее оксибутират натрия (20% раствор по 10-20 мл внутривенно, медленно), который можно сочетать с внутримышечным введением диазепама (0,5% раствор - 2-4 мл). Оксибутират натрия должен применяться с осторожностью в случаях гипокалиемии и всегда сочетаться с ее коррекцией.

Необходимы промывания желудка (через назогастральный зонд) и высокие или сифонные клизмы для уменьшения аутоинтоксикации. Этой же цели служит пероральное применение плоховсасывающихся антибиотиков широкого спектра действия (неомицин, канамицин по 0,5 четыре раза в сутки), энтеросорбентов, лактулозы (по 30-45 мл через 4-6 часов).

Назначают достаточное дробное энтеральное питание в сочетании с парентеральным энергообеспечением. Больным с угнетением сознания (сопор, кома) энтеральное питание проводят через назогастральный зонд. При этом можно применять обезжиренные безбелковые энпиты, детское питание.

Суточная доза глюкокортикостероидов - не менее 180-240 мг преднизолона или других препаратов в эквивалентных дозах, которые вводят парентерально. Инфузионную терапию (из расчета 40-50 мл/кг) осуществляют с применением концентрированных глюкозокалиевых растворов с инсулином, 10-20% раствора альбумина, аминокислотных смесей (гепасол, гепастерил 500-1000 мл/сут и др.), орнитина при строгом соблюдении суточного баланса жидкости. Важным элементом инфузионной терапии является свежезамороженная плазма, которую следует применять при сниженном протромбиновом индексе (менее 50%) по 200-600 мл/сут. При желудочно-кишечных кровотечениях и других проявлениях геморрагического синдрома назначают ингибиторы протеаз и фибринолиза (5% раствор эпислон-аминокапроновой кислоты по 200 мл 2 раза в сутки, контрикал по 100-200 тыс. ЕД через каждые 3-4 часа или гордокс по 300-500 тыс. ЕД в сутки), внутримышечное введение 2-5 мл 1% раствора викасола, повторные вливания 2-4 мл 12,5% раствора дицинона.

Для устранения гипоксии и отека-набухания головного мозга проводят постоянную ингаляцию увлажненного кислорода через носовые катетеры со скоростью 5 л/час. Показана оксигенобаротерапия, которая в случаях раннего применения (по 2-3 сеанса в сутки) может предупредить развитие комы. Использование средств коррекции КОС и электролитного баланса осуществляется под соответствующим контролем. Следует учитывать, что острой печеночной недостаточности всегда сопутствует гипокалиемический алкалоз, купируемый внутривенным капельным введением препаратов калия (до 6 г калия хлорида в сутки при отсутствии энтерального его поступления с пищей).

В случаях токсического отека-набухания головного мозга, олиго-анурии на фоне геморрагического синдрома требуется особая осторожность в применении осмодиуретиков (маннитола), которые вследствие увеличения ОЦК и разбавления крови могут быть причиной кровоизлияний, усиления внутреннего кровотечения.

Учитывая возможность развития осложнений, обусловленных бактериальной флорой (пневмония, сепсис и др.), целесообразно включение в комплексную терапию антибиотиков широкого спектра действия с учетом предполагаемого возбудителя.

Из специальных методов лечения могут быть использованы различные варианты экстракорпоральной детоксикации с учетом коагулопатии, операция замещения крови. Организацию лечения при угрожающих жизни тяжелых и критических состояниях, выбор средств и методов лечения осуществляют в соответствии с регламентирующими документами по реанимации и интенсивной терапии в лечебных учреждениях.

Прогноз. Выписка реконвалесцентов ГВ проводится по тем же клиническим показаниям, что и при ГА. Переболевшие могут возвращаться к производственной деятельности и учебным занятиям не ранее, чем через 1 месяц после выписки, если клинико-биохимические показатели являются удовлетворительными (отсутствие астено-вегетативного синдрома, гиперферментемия не более 2-х норм) независимо от наличия HBsAg и маркеров активной вирусной репликации. При этом сроки освобождения от тяжелой физической работы и спортивных занятий должны составлять 6-12 месяцев, а при определенных показаниях - дольше. Диспансерное наблюдение осуществляется в течение 12 месяцев. Медицинские обследования должны проводиться каждые 3 месяца, включая клинический осмотр и лабораторные исследования: определение уровня билирубина и его фракций, активности аланиновой аминотрансферазы в сыворотке крови, показателя тимоловой пробы, соответствующих маркеров возбудителей вирусных гепатитов. Снятие с учета проводится при отсутствии хронического гепатита и отрицательном результате исследования на HBsAg для переболевших ГВ. Женщинам рекомендуется избегать беременности в течение года после выписки. При появлении признаков хронизации диспансерное наблюдение не прекращается. Такие больные продолжают наблюдаться в КИЗ территориальных поликлиник 1 раз в 6 месяцев, как и пациенты с хроническими вирусными гепатитами. В случаях подозрения на формирование хронического гепатита

больные подлежат углубленному обследованию, включая пункционную биопсию печени, для выбора методов лечения.

Частота летальных исходов ГВ составляет 0,5-2%. Среди постгепатитных синдромов нередко обнаруживается дискинезия желчевыводящих путей, их воспаление. Хронический гепатит формируется в 5-10%.

Профилактика и мероприятия в очаге. Мероприятия по профилактике должны быть ориентированы на активное выявление источников инфекции и разрыв естественных и искусственных путей заражения, а также проведение вакцинопрофилактики в группах риска.

Важнейшее место в профилактике ГВ принадлежит проведению вакцинации. Вакцинопрофилактика осуществляется в соответствии с Приказом МЗ РФ №229 от 27.06.2001 г. "О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям" полученными генно-инженерным путем рекомбинантными вакцинами. Первая вакцинация всем новорожденным проводится в первые 12 ч жизни, вторая – в 1 месяц, а третья – в 6 месяцев. Иммунизация, ранее не привитым по схеме 0-1-6 месяцев, осуществляется в 13 лет. Детям, родившимся от матерей с HBsAg или больных вирусным ГВ в третьем триместре беременности, вакцинация проводится по схеме 0-1-2-12 месяцев. При этом сопутствующее введение специфического иммуноглобулина против ВГВ не является обязательным, но если оно назначается, то в дозе 0,5 мл/кг.

Вакцинопрофилактика по эпидемическим показаниям (по схеме 0-1-6 месяцев) используется у следующих контингентов: дети и взрослые, в семьях которых есть больной хроническим ГВ; дети домов ребенка, детских домов и интернатов; дети и взрослые, регулярно получающие кровь и ее препараты, а также находящиеся на гемодиализе и онкогематологические больные лица, у которых произошел контакт с материалом, инфицированным ВГВ; медицинские работники, имеющие контакт с кровью больных; лица, занятые в производстве иммунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови; студенты медицинских институтов и учащиеся средних медицинских учебных заведений (в первую очередь выпускники); лица, употребляющие наркотики инъекционным путем. Необходимо отметить, что защитный уровень антител в крови 10 МЕ и выше достигается после полного курса иммунизации у 85-95% вакцинированных. При этом после двух прививок антитела образуются лишь у 50-60% вакцинированных. Введение бустер-дозы не требуется без особых на то показаний для всех групп привитых, кроме медицинских работников. Ревакцинация последних проводится однократно один раз в 7 лет. Среди подлежащих вакцинации групп населения будет некоторое число лиц, имеющих HBsAg или антитела к вирусу ГВ в результате перенесенной инфекции. Эти две категории не нуждаются в вакцинации, однако она не наносит им вреда. Вакцинация не отягощает течение хронического ГВ. У лиц, перенесших ГВ и имеющих антитела к данному вирусу, вакцинация может оказать лишь бустерный эффект. С учетом стоимости определения маркеров ГВ и вакцины экономически оправдано проведение скрининга в группах высокого риска заражения.

Иммунопрофилактика по экстренным показаниям осуществляется у тех людей, у кого произошел контакт с возбудителем. Ее эффективность повышается при использовании ускоренных схем вакцинации (0-1-2 месяца или 0-7-21 день с ревакцинацией через 12 месяцев после введения первой дозы) и одновременном применении специфического иммуноглобулина, содержащего антитела к вирусу ГВ.

Гепатит С (ГС)

ГС - заболевание, сходное по эпидемиологическим признакам с ГВ, однако протекающее более легко и отличающееся при желтушных формах сравнительно быстрым обратным развитием болезни. Чаще встречаются безжелтушные,

субклинические и инаппарантные формы ГС, которые переносятся без стационарного лечения, однако в 80-90% случаев переходят в хронический гепатит и у 20-30% больных - в цирроз печени.

Этиология. Вирус ГС (ВГС, HCV) относится к семейству флавивирусов (Flaviviridae), содержит РНК, покрыт липидорастворимой оболочкой и имеет размеры в диаметре около 50 нм. Геном HCV кодирует структурные (С, Е1, Е2/NS1) и неструктурные (NS2, NS3, NS4, NS5) белки. К структурным белкам относятся: сердцевинный (С - ядерный, core protein) и два гликопротеина оболочки (Е1, Е2 - envelope protein); соответственно, к четырем неструктурным белкам - ферменты, играющие роль в репликации вируса (в частности, NS3 - протеаза/геликаза, NS5 - РНК-полимераза). К каждому из этих белков вырабатываются антитела, циркулирующие в крови. Варибельность их соотношения определяет наличие ряда серотипов. Они не обладают вируснейтрализующими свойствами, особенно у лиц с хроническим течением ГС.

Важной особенностью возбудителя ГС является его генетическая неоднородность. Выделяют по меньшей мере шесть генотипов вируса (1-6), которые в свою очередь подразделяются на субтипы. В настоящее время описано более 50 субтипов ВГС, обозначаемых буквами. Считается, что для целей клинической практики необходимо различать следующие генотипы HCV: 1a, 1b, 2a, 2b и 3a. На территории России преобладают 1b и 3a генотипы.

Сведения о чувствительности ВГС к внешним физико-химическим воздействиям весьма малочисленны. Известно, что вирус устойчив к нагреванию до 50С, но инактивируется растворителями липидов (хлороформ) и ультрафиолетовым облучением. Во внешней среде возбудитель нестойк, однако степень его устойчивости к инаktivации выше, чем вируса иммунодефицита человека.

Эпидемиология. Распространенность ГС во многом совпадает с ГВ, что находит объяснение в общности многих черт эпидемиологии этих инфекций. К особенностям распределения ГС можно отнести меньшее различие в инфицированности между развивающимися и высокоразвитыми странами. Гиперэндемичные зоны по заболеваемости ГС, в сравнении с ГВ, не столь очерчены в связи с широким распространением наркомании как в развивающихся, так и развитых странах.

Источниками ГС являются больные острой и хронической формами инфекции. Учитывая преобладание бессимптомных форм ГС, наибольшую эпидемическую опасность представляют больные скрыто протекающим гепатитом, особенно с наличием РНК HCV в крови.

Механизм заражения парентеральный. При этом заражающая доза для ВГС в несколько раз больше, чем для ВГВ. В отличие от возбудителя ГВ естественные пути распространения вируса ГС имеют меньшее значение: риск инфицирования в быту, при половых контактах и при рождении ребенка от инфицированной матери относительно низок. ГС с полным основанием можно назвать "гепатитом наркоманов". Каждый второй пациент с HCV-инфекцией относится к лицам, введшим внутривенно наркотические средства. Заражение также происходит при гемотрансфузиях, парентеральных вмешательствах.

В настоящее время выявлены взаимосвязи между генотипом ВГС и путями инфицирования, а также возрастом больных. Показано, что 1 генотип преимущественно связан с переливаниями крови и встречается чаще у лиц более старшего возраста, тогда как 2 и 3 генотипы в большей степени распространяются среди лиц молодого возраста, особенно наркоманов.

В связи с варибельностью генома HCV у лиц, перенесших инфекционный процесс, не вырабатывается специфическая невосприимчивость к повторным заражениям. Возможно множественное инфицирование различными генотипами и субтипами возбудителя.

Патогенез. Доминирующая роль биологических свойств HCV по сравнению с иммунным ответом - это главное отличие патогенеза ГС от ГВ. Непременным условием развития инфекции является проникновение вируса в гепатоциты, где и происходит его репликация. Следует отметить, что при ГС не происходит интеграции патогена с геномом печеночных клеток, так как жизненный цикл вируса не включает промежуточной ДНК, а следовательно, интегративные формы не регистрируются. Принято считать, что ВГС, в отличие от ВГВ, обладает прямым цитопатическим действием. Однако быстрой санации гепатоцитов от возбудителя не происходит, что обусловлено слабой его иммуногенностью. При этом главным механизмом “ускользания” вируса из-под иммунного надзора является высокая изменчивость возбудителя, которая реализуется прежде всего путем непрерывного обновления его антигенной структуры, к чему не успевает приспособляться иммунная система. Такое сосуществование у одного больного множества постоянно изменяющихся антигенных вариантов HCV получило наименование “quasispecies”. В результате сохраняются гипервариабельные штаммы, они становятся преобладающими и поддерживают активную репликацию. Причем скорость мутаций превышает скорость репликации, что и формирует присущую ГС многолетнюю персистенцию инфекции. Необходимо отметить, что максимальная изменчивость происходит в антигенах оболочки, которые кодируются участками E1, E2/NS1 генома HCV и являются основной мишенью иммунной атаки.

Также установлено, что ВГС обладает способностью индуцировать пептиды, которые являются функциональными антагонистами Т-лимфоцитарных рецепторов. Вызываемая “Т-клеточная анергия” в значительной степени блокирует хелперную и цитотоксическую активность, что способствует хронизации инфекционного процесса. Возможно в подавлении клеточного звена иммунного ответа определенная роль принадлежит апоптозу вирусспецифических Т-клеток. Гуморальный иммунный ответ при ГС также выражен слабее, чем при ГВ, вследствие менее интенсивного антителиобразования. К тому же, анти-HCV практически лишены вируснейтрализующих свойств.

В последнее время стало известно, что у реконвалесцентов острого ГС преобладает продукция цитокинов Т-хелперами 1 типа (интерлейкин-2, гамма-интерферон), которые активируют клеточное звено иммунной системы. В свою очередь при хронизации ГС превалируют цитокины, вырабатываемые Т-хелперами 2 типа (интерлейкин-4, -5, -10), активирующие гуморальный иммунитет. Таким образом, биологические свойства ВГС, которые характеризуются его высокой изменчивостью и слабой иммуногенностью, обуславливают, соответственно, слабый иммунный ответ, не обеспечивающий контроль над инфекционным процессом. Об этом свидетельствует высокая частота хронизации ГС, которая достигает 80% и выше. Необходимо отметить, что данные особенности возбудителя также препятствуют созданию вакцины против HCV.

При исследовании тканевого тропизма ВГС был обнаружен мембранный белок – CD81, который способен связываться с рекомбинантным белком E2 вируса. CD81 экспрессируется практически на всех ядерных клетках и рассматривается в настоящее время как возможный рецептор для ВГС. Кроме того, обсуждается возможность связывания ВГС с липопротеинами низкой плотности, что позволяет проникать вирусу в клетки путем эндоцитоза, а также избегать специфического иммунного ответа.

Значительный вклад в изучение вопросов патогенеза HCV-инфекции был внесен после открытия возможности внепеченочной репликации ВГС. Геном вируса был обнаружен в различных органах и тканях человека: костном мозге, моноцитах периферической крови, селезенке, мышцах, лимфатических узлах, поджелудочной железе, почках и т.д. Отмечалась высокая лимфотропность вируса. Установлено, что присутствие ВГС у пациентов с неходжкинской В-клеточной лимфомой наблюдалось в 3 раза чаще, чем в общей популяции. В этой связи, безусловно, внепеченочная репликация играет важную роль в хронизации, а также предрасполагает к поражению других органов и

систем с развитием внепеченочных проявлений. Более того, в настоящее время нахождение вируса в различных органах и тканях, прежде всего в иммунонедоступных местах, рассматривается как резервуар HCV-инфекции и источник реинфицирования гепатоцитов.

Существенное значение в патогенезе ГС имеют иммуноопосредованные и аутоиммунные процессы, особенно по мере увеличения длительности заболевания. Примерно у трети больных выявляются те или иные неорганоспецифические аутоантитела (антиядерные, антигладкомышечные, печень/почки-микросомальные), являющиеся диагностическими маркерами аутоиммунного гепатита. Также определенная роль отводится иммуногенетическим факторам. Так, в США при скрининговых исследованиях было установлено, что у доноров африканского и латиноамериканского происхождения анти-HCV выявлялись чаще, чем у доноров европейского происхождения. Исследования системы HLA у лиц с различными исходами после инфицирования ВГС, проведенные в различных популяциях, продемонстрировали, что генотип HLA II класса определяет исход острой HCV-инфекции.

Симптомы и течение. Инкубационный период продолжается от 20 до 150, в среднем - 40-50 дней. Острый ГС, как правило, остается нераспознанным, так как патологический процесс обычно протекает латентно (субклинические, инapparантные формы). Он может быть диагностирован лишь по повышению активности АЛАТ, положительным результатам исследований на РНК HCV, несколько реже анти-HCV IgM, IgG и при отсутствии антител к неструктурному белку NS4, которые обычно появляются значительно позже, когда патологический процесс переходит в хроническую форму.

Для безжелтушных и начального периода желтушных (встречаются гораздо реже) форм ГС характерны астеновегетативный и диспепсический синдромы. Клиническая симптоматика скудная. Больные отмечают слабость, вялость, быструю утомляемость, ухудшение аппетита, иногда ощущение тяжести в правом подреберье. Жалобы большей частью выражены нерезко. В желтушном периоде признаки общей интоксикации незначительны. Проявления желтухи, как правило, минимальны (субиктеричность склер и слизистых неба, легкое окрашивание кожи, транзиторные холурия и ахолия), может быть выявлено слабо выраженное увеличение печени. Клинически манифестный острый ГС протекает преимущественно (в 75-85% случаев) в легкой, реже - в среднетяжелой форме. Острая печеночная недостаточность (энцефалопатия) развивается крайне редко.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Для ГС эпидпредпосылки те же, что и при ГВ, с акцентом на парентеральную передачу. Острый гепатит большей частью протекает бессимптомно с очень высокой вероятностью хронизации. Основным подтверждением диагноза является обнаружение в крови РНК HCV (методом ПЦР), несколько реже - анти-HCV IgM и IgG. Исключение хронического ГС осуществляется на основании выявления минимальных изменений в гепатобиоптатах, отсутствия фиброза и анти-HCV NS4 в крови.

Лечение. Принципы лечения такие же, как при ГА и ГВ, с той лишь разницей, что противовирусную терапию целесообразно применять во всех случаях острого ГС, учитывая крайне высокую вероятность хронизации. Ранее рекомендовали назначать препарат по 3-5 млн МЕ 3 раза в неделю (возможно и через день) подкожно или внутримышечно в течение 1-3 месяцев. При этом процент хронизации уменьшался приблизительно в 3 раза. Позднее было установлено, что короткие курсы интерферонотерапии при ОГС зачастую сопровождались рецидивами болезни. В связи с этим были предприняты попытки повышения эффективности интерферонотерапии, направленные как на удлинение курса лечения, так и на увеличение дозы препарата. В настоящее время 6-месячный курс лечения ОГС в стандартной дозировке (3 млн МЕ 3 раза в неделю) сопровождается достоверным снижением числа рецидивов. Что касается пациентов с ОГС, у которых через 3 мес. от начала интерферонотерапии в крови не

определяется РНК методом ПЦР, то им целесообразно продолжать начатое лечение до 6-12 мес. с целью профилактики рецидива заболевания.

Прогноз. Выписка и диспансерное наблюдение осуществляются как при ГВ. В целом, в 85-90% случаев острой HCV-инфекции наступает хронизация и в 10-15% - выздоровление.

Профилактика и мероприятия в очаге такие же как при ГВ. До настоящего времени вакцина не разработана.

Гепатит D (ГD)

Этиология. ГD вызывается РНК-содержащими вирусами генотипов I, II, III. В России, как и во всем мире, преобладает I генотип. Возбудитель (ВГD, HDV) способен к репликации только в присутствии ВГВ, встраиваясь в его внешнюю оболочку. Таким образом, полноценный вирус ГD состоит из РНК, внутреннего антигена (HDAg) - собственно ВГD - и его внешней оболочки, состоящей из HBsAg. Поэтому ГD встречается только у лиц, инфицированных возбудителем ГВ. В структуре HDV нет собственной полимеразы и ее функции, как полагают, компенсирует клеточная полимеразы. ВГD термоустойчив, инфекционная активность его при ультрафиолетовом облучении не утрачивается. Заражение может произойти одновременно обоими возбудителями с развитием HBV/HDV-коинфекции (микст-гепатит B+D) или в случаях инфицирования возбудителем ГD лиц с HBV-инфекцией с возникновением HDV/HBV-суперинфекции (ГD).

Эпидемиология. Распространение ГD неравномерно в различных регионах и коррелирует с уровнем выявления HBsAg. Считают, что HDV-инфекция на разных территориях регистрируется с частотой от 0,1% до 20-30% к общему числу случаев HBV-инфекции. Источники инфекции общие, механизм передачи ГD аналогичен ГВ, но заражающая доза существенно меньше. Пути передачи ВГD совпадают с ВГВ, однако при HDV-инфекции наблюдается меньшая частота перинатального пути передачи от инфицированных матерей. Это определяет относительно меньшую заболеваемость ГD среди детей.

Патогенез. Основной особенностью патогенеза HDV-инфекции является ведущая роль HDV по сравнению с HBV. При этом активная репликация HDV чаще приводит к подавлению репродукции HBV. Разной является и характеристика повреждающего действия. При ГD, в отличие от ГВ, допускают прямое цитопатическое действие вируса. Это подтверждается более ранним появлением цитолитического синдрома и более коротким инкубационным периодом, близким по продолжительности к ГА. Однако, значимость иммунного ответа также важна в связи с широким диапазоном вариантов течения HDV-инфекции - от латентных форм до клинически манифестных, в том числе крайне тяжелых. Необходимо отметить, что каких-либо патоморфологических различий при клинически близких формах ГВ и ГD не отмечено.

Симптомы и течение. Острый гепатит чаще всего развивается при HBV/HDV-коинфекции. Инкубационный период при этом составляет 20-40 дней. По сравнению с острым ГВ заболевание отличается более высокой и более длительной лихорадочной реакцией, более частым появлением полиморфной сыпи, суставных болей, увеличением селезенки, двухволновым течением болезни. Несколько чаще наблюдаются и фульминантные формы. В крови выявляют маркеры острой фазы: анти-HBc IgM и анти-HDV IgM. Для микст-гепатита B+D в основном характерна циклическая среднетяжелая форма, завершающаяся выздоровлением. Прогрессирующее течение наблюдается у немногих больных. Соответственно, угроза хронизации возникает примерно с той же частотой, что и при остром ГВ.

При HDV/HBV-суперинфекции клинически манифестный острый гепатит наблюдается намного реже, чем при коинфекции. Однако, если данная форма имеет

место, то часто отмечаются тяжелые и фульминантные формы заболевания с резко выраженными симптомами интоксикации, геморрагическим и, нередко, отечно-асцитическим синдромами, болями в области правого подреберья, с повторными волнами обострения, иногда превышающими по тяжести первую. В части случаев происходит лишь повышение активности аминотрансфераз без клинических проявлений. Диагноз устанавливается только при обнаружении в сыворотке крови соответствующих маркеров гепатитов В и D (HBsAg в сочетании с анти-HDV IgM и/или РНК HDV).

Диагноз и дифференциальный диагноз. Острый гепатит при HDV-инфекции подтверждается выявлением в крови анти-HDV IgM, РНК HDV наряду с HBsAg. Отсутствие в данном случае анти-HBc IgM, HBeAg (и, наоборот, наличие анти-HBc IgG, анти-HBe) свидетельствует об HDV/HBV-суперинфекции. Напротив, присутствие анти-HBc IgM и HBeAg характерно для HDV/HBV-коинфекции. HDAg в сыворотке крови обнаруживается редко, анти-HDV IgG появляются позже. Дифференциальный диагноз проводится по аналогии с ГА и ГВ.

Лечение. При ГD применяется такой же комплекс лечебных мероприятий, как при ГА и ГВ.

Прогноз. Выписка и диспансерное наблюдение осуществляются как при ГВ. Исходы острой ко-инфекции аналогичны таковым при остром ГВ. При острой суперинфекции вероятность хронизации очень высокая (в связи с наличием уже предшествующего хронического ГВ), а летальность может достигать 20%.

Профилактика и мероприятия в очаге такие же как при ГВ. Вакцинация против ГВ эффективна и в отношении ограничения распространения дельта-инфекции.

Гепатит Е (ГЕ)

Этиология. Вирус гепатита Е (ВГЕ, HEV) относится к РНК-содержащим калициподобным вирусам, диаметром 32-34 нм. По сравнению с ВГА он менее устойчив к термическим и химическим воздействиям.

Эпидемиология. ГЕ, как и ГА, также характеризуется энтеральным (фекально-оральным) механизмом заражения, распространен в регионах преимущественно тропического и субтропического пояса у лиц молодого возраста. Эпидемиологическими особенностями ГЕ являются резко выраженная неравномерность территориального распространения заболевания; взрывообразный характер вспышек с высоким уровнем заболеваемости в районах с неудовлетворительным водоснабжением (доминирующая роль водного пути передачи); наиболее частое поражение лиц 15-30 лет, преимущественно мужчин; осенне-зимняя сезонность.

Патогенез. Факторы патогенеза ГЕ в значительной мере те же, что и ГА. ВГЕ обладает цитопатическим эффектом. В поражении печеночной клетки иммунопатологические клеточные механизмы существенной роли не играют. Специфическим маркером ГЕ служит обнаружение в сыворотке крови антител класса IgM. Дополнительное значение имеет индикация антигена вируса в фекалиях. После перенесенного ГЕ формируется достаточно устойчивый иммунитет (анти-HEV IgG), однако, в отличие от ГА, он не пожизненный. Хронические формы заболевания и вирусоносительство не зарегистрированы.

Симптомы и течение. Инкубационный период составляет от 20 до 65 дней, чаще около 35 суток. В клинической картине преобладают признаки, характерные для ГА. Однако в начальном периоде лихорадочная реакция не выражена. Чаще беспокоят общая слабость, отсутствие аппетита, тошнота, ноющие боли в правом подреберье и эпигастрии. Продолжительность начального периода составляет 5-6 дней. С появлением желтухи синдром общей интоксикации не уменьшается, что отличает ГЕ от ГА. В неосложненных случаях желтушный период длится 2-3 недели.

Особого внимания заслуживает ГЕ у женщин во второй половине беременности. Заболевание у них в 20-25% случаев может приобретать злокачественное течение по фульминантному типу с быстрым развитием массивного некроза печени и острой печеночной энцефалопатии. При этом нередко возникает ДВС-синдром и характерен усиленный гемолиз, сопровождающийся гемоглинурией, приводящей к острой почечной недостаточности. Тяжелое течение ГЕ часто сопровождается самопроизвольным прерыванием беременности, которое, как правило, сопровождается резким ухудшением состояния больных. Необходимо отметить, что даже при доношенной беременности из детей, родившихся живыми, более половины умирает в течение первого месяца жизни.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Опорными диагностическими признаками ГЕ являются предположение о водном механизме передачи, возраст от 20 до 40 лет, распространение в регионах преимущественно тропического и субтропического пояса, клинические проявления подобно ГА с преобладанием легких форм, регистрация тяжелых форм с угрозой летального исхода у беременных женщин во второй половине беременности, реже в раннем послеродовом периоде и у кормящих матерей (протекают с интенсивным гемолизом, гемоглинурией, острой почечной недостаточностью и тяжелым тромбогеморрагическим синдромом). Подтверждает диагноз выявление анти-HEV IgM (анти-HEV IgG появляются гораздо позже и свидетельствуют о перенесенном заболевании). Дифференциальный диагноз проводится как при ГА.

Лечение. При ГЕ применяется такой же комплекс лечебных мероприятий как и при ГА.

Прогноз. Выписка и диспансерное наблюдение осуществляются как при ГА. Исходы ГЕ также подобны таковым при ГА, за исключением большей частоты летальности у беременных женщин.

Профилактика и мероприятия в очаге. Профилактические и противоэпидемические мероприятия гигиенической направленности, в первую очередь существенное улучшение водоснабжения населения, проводимые для снижения заболеваемости ГА, эффективны и в отношении ГЕ. На данный момент вакцина не разработана.

Микст-гепатиты

Гемоконтактные микст-гепатиты с наибольшей частотой регистрируются у лиц, использующих внутривенное введение наркотиков. Это отчасти объясняет тот факт, что микст-инфекция преимущественно наблюдается у пациентов молодого возраста. В первую очередь это касается сочетания ГВ и ГС. Клинико-лабораторные и эпидемиологические данные у большей части больных свидетельствуют о наложении ГВ на предшествующий ГС (острый ГВ на фоне хронического ГС) или о сочетанном заражении. В последнем случае клинические проявления в основном соответствуют моноинфекции ГВ. Частота хронизации при остром микст-гепатите В+С и остром ГС приблизительно одинаковая. Необходимо отметить, что более чем в половине случаев при микст-гепатитах В+С в клинической практике приходится иметь дело уже с обострениями хронического гепатита смешанной этиологии, особенностью которого является преобладание активности ВГС, которая определяет характер течения инфекции. У небольшой части больных могут выявляться и маркеры HDV-инфекции. Такой "тройной" микст-гепатит в острую фазу рассматривают как потенциально тяжелое заболевание, которое также обуславливает частую хронизацию. Назначение противовирусной терапии гемоконтактных микст-гепатитов зависит от наличия репликативной активности того или иного возбудителя.

ГА-микстинфекция. В последние годы отмечается некоторое снижение уровня заболеваемости ГА-моноинфекцией и одновременный рост ГА-микстинфекции (ГА+ГВ,

ГА+ГС и ГА+ГВ+ГС). Данное обстоятельство заставляет по другому взглянуть на клинику и течение ГА-микстинфекции. Результаты наших исследований свидетельствуют, что почти во всех случаях ГА протекает на фоне хронического ГВ или ГС. При этом микст-гепатит отличается от моноинфекции смешанным вариантом преджелтушного периода примерно в 75% случаев, большей частотой среднетяжелых форм, развитием холестатического синдрома, тенденцией к затяжному течению, длительным выздоровлением с сохраняющимся после выписки слабо выраженным цитолизом в 60-65%. В этой связи, выявление ГА-микст требует обязательного определения маркеров активности репликации ВГВ (НВеAg, анти-НВе IgM, ДНК HBV) и ВГС (РНК HCV) для решения вопроса о необходимости этиотропной противовирусной терапии. Сочетание острого ГА и острых парентеральных гепатитов (В, С, D) отмечается крайне редко.

Гепатит G (GG)

В последние годы появились сведения о новом вирусном гепатите G, однако он еще малоизучен. Кроме того, несмотря на свою самостоятельность, роль ВГГ в этиологической структуре ВГ требует дополнительных подтверждений. Вот почему ГГ пока не получил утверждения Международного комитета по таксономии и номенклатуре вирусов.

Этиология. Вирус ГГ (HGV, GBV-C) был выделен в 1995 г. научной группой фирмы "Abbott" под руководством I.Mushahvar от больного хроническим ГС, а в последствие и от больных гепатитом ни А-Е. Также как ВГС он содержит РНК и относится к семейству флавириусов. Геном возбудителя состоит из структурных (Е1, Е2) и неструктурных (NS2, NS3, NS4, NS5) участков, которые кодируют соответствующие белки, функции которых аналогичны HCV. Особенностью ВГГ является наличие дефектного сердцевинного (core) белка или полное его отсутствие. Еще одна особенность возбудителя заключается в отсутствии в структурной зоне генома гипервариабельной области, а следовательно, и основных генотипов. Тем не менее, опубликованные данные по анализу различных изолятов вируса противоречивы, и вопрос о генотипах HGV остается открытым. Высказывается предположение о наличии как минимум 3-х генотипов и нескольких субтипов вируса.

Эпидемиология. ВГГ распространен повсеместно. В России частота выявления возбудителя колеблется от 2% в Москве до 8% в Якутии. В регионах мира с высоким распространением ГВ и ГС более высок и уровень ГГ. Гепатит G относится к инфекциям с парентеральным механизмом передачи. Источниками распространения вируса являются больные острым и хроническим ГГ. Как и при ГС основное значение в передаче возбудителя придается искусственным путям. Отражением этого служит повышенное распространение HGV среди наркоманов. Во многих странах мира, в том числе и в России, установлено, что частота выявления РНК HGV (33-35%) у наркоманов во много раз превосходит аналогичный показатель среди населения, проживающего на территории, где проводилось исследование. Инфицирование также происходит при гемотрансфузиях, парентеральных вмешательствах. Возможен половой путь заражения и вертикальный путь передачи от инфицированной матери ребенку.

Симптомы и течение. По клиническим проявлениям ГГ также напоминает ГС. Вместе с тем, для ГГ, вероятно, не характерно присущее ГС прогрессирование инфекционного процесса с последовательным развитием ХГ, цирроза печени и гепатокарциномы. Как правило, острый инфекционный процесс протекает бессимптомно. В качестве общей характеристики могут рассматриваться умеренные показатели активности сывороточных трансаминаз. Основным маркером для диагностики ГГ является РНК HGV, выявляемая методом ПЦР. Анти-HGV обнаруживаются в поздние сроки, когда из крови исчезает РНК HGV, и служат маркером выздоровления. Исходами острого ГГ могут быть: выздоровление с элиминацией РНК HGV и появлением анти-

HGV; формирование ХГ с длительным выявлением РНК HGV, персистирующей в течение нескольких лет с последующим исчезновением и синтезом анти-HGV; формирование длительного носительства HGV. Максимально документированный срок выявления РНК HGV составляет 9-12 лет. Необходимо отметить, что частота обнаружения анти-HGV достаточно велика, что подтверждает более редкое развитие хронизации при ГГ, по сравнению с ГС.

Клиническое течение хронического ГГ имеет мягкий характер с низким уровнем повышения активности АлАТ в течение длительного времени. При позитивной ПЦР на наличие вируса нередко отмечается повышение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, что может свидетельствовать о преимущественном поражении желчевыводящих протоков. Морфологическая характеристика хронического ГГ очень схожа с изменениями, описанными для ГС. Внепеченочные проявления ГГ не зарегистрированы. Нет пока определенных данных и о том, может ли персистенция ВГГ избирательно “запускать” аутоиммунные механизмы. Достаточно часто наблюдается сочетанная HCV/HGV-инфекция, для которой более характерно прогрессирование инфекционного процесса и циррозогенность. В свою очередь углубленное обследование больных хроническим ГС с наличием РНК HGV и без нее продемонстрировало отсутствие различий в биохимических, вирусологических и морфологических показателях. Это подтверждает положение о том, что HGV не оказывает влияние на течение HCV-инфекции.

Таким образом довольно редкое выявление (не более 9%) РНК HGV у больных неverified гепатитом и относительно частое обнаружение у больных ГС; отсутствие прямой взаимосвязи между наличием РНК HGV, с одной стороны, и повышением уровня АлАТ, а также гистологическими изменениями, с другой стороны; отсутствие различий в течении сочетанной HCV/HGV-инфекции, по сравнению с HGV-моноинфекцией ставят под сомнение нозологическую самостоятельность ГГ. Точнее самостоятельность вируса сомнений не вызывает, а вот его роль в этиологической структуре ВГ требует дополнительных подтверждений.

ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ

Хронический гепатит (ХГ) - это самостоятельная форма заболевания с диффузным воспалительным процессом в печени длительностью более 6 месяцев.

В настоящее время известно, что ХГ имеет преимущественно вирусную этиологию. При этом ведущее значение в формировании хронической инфекции, как правило, принадлежит легкопротекающим желтушным, безжелтушным, субклиническим и инаппарантным формам острых гепатитов В, С, D с затяжным прогрессивным течением. Предрасполагают к формированию ХГ алкоголизм, наркомания, злоупотребление некоторыми лекарствами, неполноценное питание. В ряде случаев острый ВГ с самого начала протекает как хронический.

В 1994 г. Всемирный конгресс гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе поддержал разработанную Международной рабочей группой экспертов новую классификацию ХГ. Созданная на ее основе классификация хронических вирусных гепатитов (ХВГ) позволяет систематизировать их по этиологии (ГВ, ГС, ГD, микст-гепатит, неverified), фазе болезни (репликация или интеграция для verified гепатитов; обострение или ремиссия для неverified), степени активности (минимальная – А0, слабо выраженная – А1, умеренная – А2, выраженная – А3), стадии заболевания (нет фиброза – F0, слабо выраженный фиброз – F1, умеренный фиброз – F2, тяжелый фиброз – F3, цирроз – F4), нарушению функции печени (без нарушения, незначительное, умеренное, значительное).

Необходимо отметить, что под фазой репликации понимают активную продукцию вируса в гепатоцитах, соответственно, под фазой интеграции - встраивание вируса в геном гепатоцита без активной репродукции возбудителя.

Степень активности и стадию патологического процесса определяют полуколичественно при морфологическом исследовании биоптатов печени. При этом наиболее широко используют индекс гистологической активности (ИГА), предложенный R.G. Knodell и соавторами в 1981 г. Он позволяет оценить в баллах выраженность воспаления в печени. В частности, 1-3 балла характерно для минимальной активности, 4-8 - для слабовыраженной, 9-12 - для умеренной и 13-18 - для выраженной.

Для оценки степени тяжести цирроза печени (компенсированный – А, субкомпенсированный – В, декомпенсированный – С) целесообразно пользоваться определенным диагностическим комплексом клинико-лабораторных показателей известным, как шкала Child-Pugh.

Необходимо учитывать, что в зависимости от преобладающего патогенетического механизма существуют различные варианты течения хронического ВГ. Особенно это важно выделять при выборе тактики лечения. При этом наиболее часто хронический ВГ протекает с преобладанием цитолитического синдрома (наиболее значимыми являются синдром интоксикации, повышение активности АлАТ, снижение протромбинового индекса, в меньшей степени - диспротеинемия), реже наблюдаются холестатический (зуд кожи, повышение активности щелочной фосфатазы, ГГТП и уровня прямого билирубина, при этом в меньшей степени повышается активность АлАТ) и аутоиммунный (астеновегетативный синдром, артралгии, внепеченочные проявления, диспротеинемия, повышение активности АлАТ, иммуноглобулинов, ЦИК, наличие различного рода аутоантител) синдромы.

Хронический гепатит В (ХГВ)

Патогенез. При неполноценном (неадекватном) иммунном ответе в острую фазу болезни цитолиз вирусосодержащих гепатоцитов происходит недостаточно активно. Это препятствует полному очищению печени от ВГВ. Инфекционный процесс протекает в легкой желтушной, безжелтушной и бессимптомной формах. При высокой репликативной активности он приобретает прогрессивное течение с длительным персистированием и репродукцией вируса, что в свою очередь еще больше угнетает иммунную систему, предопределяя хронизацию, а в последующем и прогрессирование хронического гепатита. При низкой репликативной активности нередко происходит интеграция генетического аппарата ВГВ с геномом гепатоцита. Это делает вирус недосыгаемым для иммунного контроля и также является одним из механизмов хронизации. Необходимо отметить, что с интеграцией HBV в геном гепатоцитов связана проблема так называемого хронического “носительства” ВГВ.

Таким образом, как состояние иммунной системы, так и биологические свойства самого возбудителя, их сложное взаимодействие определяют патогенез HBV-инфекции. В частности, неполноценность иммунного ответа организма в существенной степени обуславливает хронизацию процесса. В то же время, активность вирусной репликации в значительной мере определяет темпы и особенности прогрессирования уже имеющегося хронического гепатита.

В последние годы помимо обычного (“дикого”) штамма ВГВ у больных стали выявлять и мутантные варианты, которые могут приводить к более частой хронизации и поддерживать деструкцию гепатоцитов. В большей степени это касается HBeAg-негативного штамма возбудителя, что необходимо учитывать для прогноза и выбора адекватной терапии.

Хронизации инфекционного процесса при ГВ способствует снижение продукции альфа-интерферона, ограничивающего распространение вируса из инфицированных

клеток и защищающего интактные гепатоциты. Наличие репликации HBV, в частности, в периферических мононуклеарах, циркуляция иммунных комплексов, прямое угнетающее влияние возбудителя на функцию некоторых систем играют важную роль в патогенезе хронического гепатита, предрасполагая к поражению других органов с развитием внепеченочных проявлений.

На течение и исходы HBV-инфекции оказывают влияние иммуногенетические факторы. Так, при HLA-фенотипировании больных ГВ ослабленный и замедленный иммунный ответ с преимущественной частотой регистрируется у представителей фенотипов В-18, В-35, В-7, DR-2, DR-7. Кроме того, установлено, что мужчины инфицируются ВГВ чаще, чем женщины, поскольку у мужчин чаще, чем у женщин, генетически детерминирован ослабленный иммунный ответ.

Так как в антигенной структуре HBV есть общие компоненты с антигенами клеток хозяина, в патогенезе уже сформированного хронического ГВ следует отметить аутоиммунные механизмы. Они обусловлены взаимодействием белков возбудителя и отдельных структур гепатоцитов с образованием вирусиндуцированных компонентов печеночных клеток, которые распознаются лимфоцитами как "чужие". Аутоиммунный механизм реализуется на уровне клеточного и, особенно, гуморального звеньев иммунитета, причем такая реакция распространяется и на неинфицированные гепатоциты, которые тоже становятся "клетками-мишенями". Важно отметить, что выраженность аутоиммунного компонента возрастает с повышением репликативной активности ВГВ.

Хронический ГВ имеет много общих патоморфологических особенностей, присущих другим хроническим ВГ, и проявляется сочетанием дистрофических процессов в гепатоцитах и воспалительно-пролиферативных изменений в соединительной ткани печени. Часто обнаруживаются: гидropическая ("баллонная"), а также зернистая и вакуольная дистрофия; разнообразные изменения ядер гепатоцитов от вакуолизации до состояния некробиоза с кариолизом и кариопикнозом; регенераторные процессы - крупные гепатоциты с большими ядрами, многоядерные гепатоциты; внутريدольковая лимфоидная инфильтрация. Наиболее выражены изменения в портальных трактах и перипортальной зоне, характеризующиеся преимущественно лимфомакрофагальной инфильтрацией, которая в зависимости от активности патологического процесса находится в пределах портальных трактов (минимальная активность), либо разрушает внутреннюю пограничную пластинку и распространяется внутрь долек, образуя ступенчатые некрозы. Портальные тракты заметно расширены и склерозированы. От некоторых трактов внутрь долек проникают фиброзные прослойки, формируя порто-портальные и порто-центральные септы, а в далеко зашедших случаях начальные признаки цирроза. Для высокой степени активности хронического ГВ характерны мостовидные и мультилобулярные некрозы. Характерным, хотя и непостоянным, гистологическим признаком, встречающимся при ГВ, являются матово-стекловидные гепатоциты, косвенно свидетельствующие о наличии в клетках HBsAg. Это крупные клетки с бледноозонофильной мелкозернистой цитоплазмой, с ядром, смещенным к оболочке клетки и отделенным от цитоплазмы светлым ободком.

Симптомы и течение. Хронический ГВ большей частью имеет клинически сглаженное малосимптомное течение. Диагноз нередко первично устанавливают на основании результатов лабораторных исследований (повышение АлАТ, маркеры HBV) и биопсии печени. В этой связи так называемое хроническое "вирусоносительство" является сугубо условным наименованием и соответствует скрыто протекающему ХГ. Однако во многих литературных источниках термин «носительство HBsAg» используется широко. Под данным термином понимают: выявление в сыворотке крови пациента HBsAg на протяжении как минимум 6 месяцев при отсутствии HBeAg, наличии анти-HBe, уровне ДНК HBV менее 105 копий/мл, нормальной активности АлАТ и гистологическом индексе активности не выше 3-х баллов. Интересно отметить, что только тогда, когда больного извещают о диагнозе, он начинает предъявлять жалобы и вспоминает о более ранних

проявлениях болезни. При этом очень часто больные подчеркивают отсутствие какого-либо предшествовавшего анамнеза и сколько-нибудь очерченного начала заболевания. Это вполне объяснимо с учетом развития хронизации преимущественно после легко протекающих желтушных или чаще безжелтушных, субклинических и инаппарантных форм острой фазы болезни, в значительной части остающихся нераспознанными.

Клинические проявления хронического ГВ во многом зависят от репликативной активности возбудителя. О репликации HBV свидетельствует наличие HBeAg, при его отсутствии (низкая репликационная активность, мутантные штаммы) - выявление в крови ДНК HBV методом ПЦР. Определенное значение для суждения о репликации вируса имеют высокий уровень концентрации HBsAg (более 100 нг/мл) и/или наличие анти-HBc IgM. При отсутствии маркеров репликации и обнаружении HBsAg, анти-HBc IgG и анти-HBe говорят об интегративной фазе.

Хронический интегративный ГВ, как правило, имеет доброкачественное течение. Он протекает чаще бессимптомно при нормальных биохимических показателях крови и диагностируется на основании идентификации специфических вирусных маркеров, соответствующих данной фазе, и морфологических изменений. Последние в большинстве случаев характеризуются дистрофическими процессами паренхимы, незначительными проявлениями вирусной инфекции (отдельные внутридольковые лимфоидные инфильтраты и единичные лимфоциты в портальных трактах) или признаками гепатита с минимальной активностью патологического процесса в печени (ИГА Knodell < 4) с сохранением целостности внутренней пограничной пластинки и отсутствием или слабо выраженным перипортальным фиброзом. В некоторых случаях могут наблюдаться определенная клиническая симптоматика, повышенная активность трансаминаз, более выраженные гистологические изменения в печени на фоне отсутствия маркеров активной вирусной репликации. Углубленное обследование таких больных нередко выявляет иные возможные причины (помимо ВГВ), способствующие поражению печени: аутоиммунные процессы, различные токсические воздействия, сопутствующие хронические заболевания гепато-билиарной системы и др.

Хронический репликативный ГВ у подавляющего числа больных протекает без желтухи. Все другие субъективные и объективные проявления болезни не столь манифестны и могут в течении длительного времени не привлекать к себе внимания. Первые признаки соответствуют жалобам больных на быструю утомляемость, ухудшение общего самочувствия, слабость, головную боль, снижение толерантности к обычным физическим нагрузкам, чувство усталости уже в утренние часы. Появляется потливость, нарушается сон, отсутствует ощущение свежести после ночного сна, иногда это сочетается с эмоциональной неустойчивостью. Появление и прогрессирование этих симптомов соответствует постепенному развитию печеночной интоксикации. С относительно меньшим постоянством присоединяются диспепсические расстройства. Они характеризуются ухудшением аппетита, переносимости жирной пищи, ощущением горечи во рту, появлением поташнивания, чувства тяжести в эпигастральной области. Иногда возникают повторяющиеся тупые боли в верхней части живота, в области правого подреберья. Преимущественно субъективные проявления болезни нередко сочетаются с непостоянным субфебрилитетом, потемнением мочи. Гепатомегалия является наиболее постоянным, часто единственным объективным клиническим признаком патологических изменений в печени. При более плотной консистенции в отличие от острого гепатита степень ее увеличения большей частью незначительная. Также реже, чем при остром ГВ, гепатомегалия сочетается со спленомегалией.

Большим подспорьем в диагностике ХГ является ультразвуковой метод исследования. Таким способом даже при бессимптомном течении ХГ у больных можно выявить увеличение как правой, так и левой долей печени, изменение эхогенности паренхимы, сужение печеночных вен, уплотнение и утолщение их стенок, признаки

хронического холецистита (наиболее часто встречается при хроническом ГВ) и реже панкреатита, расширение воротной и селезеночной вен, спленомегалию, увеличение абдоминальных лимфатических узлов в воротах печени и селезенки.

Признаки гиперспленизма при хроническом ГВ наблюдаются редко, преимущественно при тяжелом течении болезни по типу ХГ-цирроза. Регистрируются анемия и тромбоцитопения, которые могут быть обусловлены геморрагическим синдромом. Он характеризуется мелкими кожными кровоизлияниями, ограниченными петехиальными высыпаниями, легкостью возникновения синяков, кровоточивостью десен, транзиторными носовыми кровотечениями, положительными симптомами "щипка", "жгута" и др. Стабильная выраженная желтуха наблюдается не часто и регистрируется у больных с холестатическим вариантом ХГВ, сочетаясь с кожным зудом, а в некоторых случаях с ксантелазмами. Нередко появляются внепеченочные знаки (телеангктазии - сосудистые "звездочки", пальмарная эритема) и внепеченочные проявления (апластическая анемия, папулезный акродерматит, синдром Шегрена, кожный васкулит, узелковый периартериит, полиартралгии, миалгии, миокардит, гломерулонефрит, фиброзирующий альвеолит, криоглобулинемия и т.д.).

Неспецифические биохимические тесты, принятые для оценки функционального состояния печени, свидетельствуют об умеренном повышении АлАТ, снижении протромбинового индекса, диспротеинемии, незначительном увеличении СОЭ. При этом выраженность цитолитического синдрома достоверно коррелирует с активностью вирусной репликации.

Важными критериями оценки течения ХГ являются характеристика и частота обострений, которые могут быть обусловлены интеркуррентными заболеваниями, употреблением алкоголя, погрешностями в диете, а в некоторых случаях отсутствием видимых причин. Наиболее частым признаком обострения служит повышение АлАТ ("биохимическое обострение" при отсутствии клинических признаков). Наряду с малосимптомными и субклиническими обострениями, в литературе описаны выраженные с реактивацией инфекционного процесса и даже развитием фульминантной печеночной недостаточности. В целом, по своей характеристике хронический репликативный ГВ чаще всего соответствует ХГ с медленно прогрессирующим течением (непрерывнорецидивирующим или с чередованием клинико-биохимических обострений и ремиссий). ХГ с быстро прогрессирующим течением, подобный аутоиммунному гепатиту, при HBV-инфекции встречается крайне редко.

Цирроз печени соответствует следующей стадии морфогенеза хронического ГВ прогрессирующего течения. Он характеризуется формированием паренхиматозных узелков, окруженных фиброзными септами. Это приводит к нарушению печеночной архитектоники и сосудистой системы печени с образованием ложных долек и внутрипеченочных анастомозов. Одним из основных неблагоприятных факторов развития цирроза у больных хроническими ВГ является злоупотребление алкоголем.

Течение HBV-цирроза бывает непрерывно прогрессирующим и медленно прогрессирующим с периодами длительной ремиссии. Часто в начальной стадии компенсированного цирроза печени отмечаются лишь метеоризм, боль и чувство тяжести в верхней половине живота, похудание, астенизация, снижение работоспособности. При осмотре выявляют увеличение печени с ее уплотнением и умеренную спленомегалию. Однако, у 20% больных в начальной стадии цирроз протекает латентно и его обнаруживают, как правило, случайно во время профилактического осмотра или обследования по поводу другого заболевания, причем только морфологически.

По мере прогрессирования процесса нарастает выраженность астенического и диспепсического синдромов, отмечаются длительный субфебрилитет, повторные носовые кровотечения, кровоточивость десен, полиартралгия, снижение либидо, расстройства менструального цикла, сухость кожи с землистым оттенком, сосудистые "звездочки", пальмарная эритема, выпадение волос, "лакированные" губы, изменение ногтей в виде

“барабанных палочек” и “часовых стеклышек”. В развернутой декомпенсированной стадии цирроза обнаруживают прогрессирующую интоксикацию, “фигуру паука” (большой живот при худых руках и ногах), выраженные проявления геморрагического синдрома, желтуху, гинекомастию, гипоплазию половых органов, признаки отечно-асцитического синдрома (пастозность и отечность голеней, асцит) и портальной гипертензии (расширенные вены на передней стенке живота, пищевода, желудка, кишечника), гиперспленизм.

Из лабораторных данных характерны резко выраженная диспротеинемия (гипоальбуминемия, гипергамма-глобулинемия), гипербилирубинемия, гипертрансфераземия, повышение тимоловой пробы, СОЭ, содержания всех классов иммуноглобулинов, ЦИК, снижение протромбина, сулемовой пробы, уровня общего холестерина.

Переход в терминальную стадию знаменуется усилением печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии, развитием асцита, гепаторенального синдрома, присоединением бактериальной инфекции, формированием рака печени.

HBV-инфекция является одной из основных причин гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Длительная интеграция ДНК вируса в геноме гепатоцитов приводит к запуску канцерогенеза и злокачественной трансформации клеток печени. К факторам риска развития ГЦК относятся: мужской пол, наличие в семейном анамнезе случаев ГЦК, старший возраст, цирроз печени, коинфекция вирусом гепатита С.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностика ХГВ базируется на результатах биохимических исследований сыворотки крови больного, выявлении специфических маркеров HBV и морфологическом анализе биоптатов печени. Большим подспорьем в диагностике ХГ является ультразвуковой метод исследования. Что касается количественного определения ДНК HBV (“вирусная нагрузка”, уровень виремии), то назначение данного исследования в большей степени оправдано для диагностики HBeAg-негативного ХГВ (>10⁵ копий/мл), а также при выборе адекватного лечения и его мониторинга. Однако следует помнить, что существующие в настоящее время методы количественного определения ДНК ВГВ недостаточно стандартизированы. При этом в клинической практике используются как амплификационные методы с порогом чувствительности приблизительно 10² копий/мл и менее, так и неамплификационные методы, порог чувствительности которых составляет 10⁵⁻⁶ копий/мл.

Дифференциальный диагноз проводится с теми же заболеваниями, что и при остром ГВ.

Кроме того, хронические ВГ следует дифференцировать с аутоиммунным гепатитом, для которого как в анамнезе, так и при обследовании отсутствуют основные известные причины ХГ (гепатотропные вирусы, лекарства, токсичные вещества, алкоголь и наследственные метаболические заболевания). Аутоиммунный гепатит обычно развивается у женщин в возрасте 12-25 лет и реже в периоде менопаузы после 50 лет. У ряда больных начальные симптомы трудно отличимы от таковых при остром ВГ. Другой вариант начала характеризуется внепеченочными проявлениями и лихорадкой, что нередко расценивается как системное заболевание. Клиническая картина в развернутой стадии многообразна: медленно прогрессирующая желтуха, лихорадка, артралгии, миалгии, боль в животе, кожный зуд и геморрагические высыпания, гепатомегалия. Аутоиммунный гепатит является системным заболеванием с поражением кожи, серозных оболочек и ряда внутренних органов. Это затрудняет диагностику с хроническим ВГ при наличии внепеченочных проявлений. У большинства больных аутоиммунным гепатитом наблюдается непрерывное течение болезни. Морфологической особенностью является большое количество плазматических клеток в портальных трактах. Диагностика аутоиммунного гепатита главным образом основывается на результатах лабораторных исследований (повышение содержания гамма-глобулинов, В-лимфоцитов,

иммуноглобулинов, ЦИК, наличие значительных титров циркулирующих тканевых антител - SMA, ANA, LKM, SLA и др., отсутствие специфических маркеров ВГ).

Также необходимо проводить дифференциальную диагностику ХГВ с хроническими холестатическими заболеваниями: первичным билиарным циррозом (ПБЦ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Для ПБЦ, как правило, характерны желтуха, ксантомы, кожный зуд, значительное повышение уровня щелочной фосфатазы и ГГТП, наличие АМА, типичная морфологическая картина. Заболевание развивается преимущественно у женщин, протекает скрыто и манифестирует уже на стадии сформировавшегося цирроза печени. В основе развития ПБЦ находится воспалительная деструкция и пролиферация междольковых и септальных желчных проточков. В свою очередь, при ПСХ (чаще наблюдается у мужчин) происходит воспаление, фиброзирование и, как следствие, деформация стенок крупных внутривнутрипеченочных желчных протоков, приводящая к сужению их просвета (симптом «луковичной шелухи»). Клинические проявления схожи с таковыми при ПБЦ

Дифференциальная диагностика хронических ВГ и жирового гепатоза (стеатоза печени) проводится вследствие наличия при последнем слабовыраженного диспепсического синдрома и увеличения печени, которая бывает чувствительной при пальпации. В анамнезе, как правило, злоупотребление алкоголем, нередко сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Активность АлАТ незначительно повышена или в норме, при злоупотреблении алкоголем повышается уровень ГГТП. Жировую дистрофию печени четко диагностируют при УЗИ и морфологическом исследовании гепатобиоптатов при отрицательных серологических и вирусологических маркерах ВГ.

Нередко диагностические ошибки допускаются в разграничении ВГ (особенно хронических) с пигментными гепатозами (доброкачественные гипербилирубинемия), наибольшее значение из которых имеют синдром Жильбера (наблюдается у 1-5% населения) и синдром Дабина-Джонсона. Пигментные гепатозы имеют семейный характер, чаще встречаются у мужчин и обусловлены недостаточностью ферментов, ответственных за захват и конъюгацию (синдром Жильбера) или экскрецию билирубина (синдром Дабина-Джонсона). Диагноз основывается на выявлении слабо выраженной хронической или интермиттирующей желтушности склер, кожи и гипербилирубинемии с повышением непрямой фракции при синдроме Жильбера (при этом отсутствуют признаки гемолиза) или связанного билирубина при синдроме Дабина-Джонсона. Печень обычно нормальных размеров. Пигментные гепатозы характеризуются отсутствием в крови специфических маркеров ВГ и воспалительной инфильтрации в гепатобиоптатах (характерным гистологическим признаком является липофузиноз гепатоцитов).

Необходимо помнить и о метаболических болезнях печени. Гемохроматоз – генетическое заболевание, связанное с накоплением железа в организме, нередко приводящее к циррозу печени. Болезнь Вильсона-Коновалова - также наследственная патология, связанная с нарушением обмена меди. Дефицит α 1-антитрипсина – врожденный метаболический дефект, являющийся основной причиной развития холестаза и цирроза у детей. Все эти генетически обусловленные состояния могут протекать под маской хронического гепатита неустановленной этиологии, вызывая существенные диагностические проблемы.

Лечение. Показанием для госпитализации пациентов с хроническим вирусным гепатитом является наличие клинико-биохимического обострения или декомпенсация на стадии цирроза печени. Такие больные направляются либо в инфекционные, либо в гепатологические отделения или центры. При обострении процесса полупостельный режим создает более благоприятные условия для функционирования печени в результате увеличения печеночного кровотока в горизонтальном положении и устранения физических и психических напряжений. Пациенты с латентными формами вирусных гепатитов могут лечиться амбулаторно. При необходимости их госпитализация

осуществляется в плановом порядке. Амбулаторный режим включает рациональное трудоустройство с исключением перегрузок, соблюдение правил здорового образа жизни с хорошей организацией часов и дней отдыха. Больные хроническим ВГ, находящиеся в ремиссии, в специальной диете №5 (назначается при обострении) не нуждаются. Рекомендуется домашнее питание, желательно 4-х разовое, соответствующее общему столу с некоторыми ограничениями жирной, жареной и острой пищи, желательно с высоким содержанием овощей и фруктов. Запрещаются спиртные напитки.

Целью противовирусной терапии является достижение стойкого подавления репликации вируса и ремиссии хронического вирусного гепатита. Основным критерием для назначения этиотропной терапии больным ХГВ является активная вирусная репликация (HBeAg, ДНК HBV) на фоне активного процесса в печени (повышение АлАТ, гистологические признаки) и/или внепеченочных проявлений. К настоящему времени накопилось большое количество данных по оценке терапевтического эффекта альфа-интерферона и ламивудина при ХГВ, однако проблема не может считаться решенной. Так, положительно отвечают на лечение в среднем только 35-40% больных, а большая часть пациентов либо изначально не реагируют на терапию, либо эффект оказывается временным, и после отмены препарата репликативная активность вируса снова повышается. В этой связи, значительное внимание уделяется факторам (предикторам), которые обуславливают положительный ответ на этиотропную терапию. К ним относятся: небольшая длительность инфекционного процесса, молодой возраст, пациенты женского пола, неотягощенный преморбидный фон (алкоголизм, наркомания, иммунодефицитные, аутоиммунные и сопутствующие хронические заболевания), отсутствие повышенного уровня железа в крови, микст-гепатита, признаков выраженного холестаза, тяжелого фиброза и цирроза печени, а также побочного действия интерферона, повышенная активность АлАТ, исходно невысокие показатели ДНК HBV. К лечению интерфероном преимущественно резистентны больные, инфицированные мутантным HBV-штаммом.

Оценку эффективности этиотропной терапии осуществляют на основании следующих критериев: достижение клинической ремиссии; нормализация (снижение) уровня АлАТ; исчезновение маркеров активной вирусной репликации (HBeAg, ДНК HBV, появление анти-HBe) и снижение вирусной нагрузки при количественной ПЦР; снижение концентрации (элиминация) HBsAg и морфологическое улучшение. Больных, у которых в процессе лечения не наблюдается клинико-лабораторных изменений, расценивают как не ответивших на терапию. Клинико-лабораторную ремиссию по окончании лечения считают первичной. Она может быть частичной (неполный, транзиторный ответ) - клинико-лабораторное обострение после окончания терапии, и стабильной (полный, устойчивый ответ) - сохранение ремиссии через 6 месяцев после завершения лечения. Стабильную ремиссию в течении 2 лет называют длительной.

У ряда больных на фоне интерферонотерапии наблюдаются побочные эффекты, при возникновении которых вопрос об отмене или снижении дозы препарата решается строго индивидуально. В связи с этим, пациентам, получающим противовирусную терапию, должен проводиться обязательный мониторинг безопасности, включающий в себя оценку общего самочувствия, физикальных данных и ряда лабораторных показателей (в первую очередь общеклинический анализ крови). Следует отметить, что при изначальном отклонении от нормы показателей функции щитовидной железы и наличии аутомаркеров необходим их контроль каждый месяц лечения. Учитывая выраженный иммуностимулирующий эффект ИФН- α , он противопоказан больным ХВГ, у которых преобладают признаки аутоиммунного гепатита, а также при наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваний. ИФН- α не должен назначаться пациентам с субкомпенсированным и декомпенсированным циррозом печени, тяжелыми сопутствующими хроническими заболеваниями (сердечно-сосудистые, бронхиальная астма, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, декомпенсированный сахарный диабет, эпилепсия, психические расстройства,

выраженная анемия и др.), поскольку в процессе лечения могут наступать обострения. Противопоказаниями к интерферонотерапии являются злоупотребление алкоголем и наркомания. Токсическое и иммуносупрессивное действие алкоголя и наркотиков значительно снижает эффективность противовирусной терапии. Кроме того, внутривенные наркоманы имеют высокий риск ре- или суперинфицирования гепатотропными вирусами. В этой связи интерферонотерапия может использоваться у данной категории пациентов не ранее, чем через полгода после полного отказа от вредных привычек

При хроническом репликативном ГВ современные схемы противовирусной терапии включают либо монотерапию интерфероном парентерально по 5-6 млн МЕ ежедневно или по 9-10 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 4-6 месяцев; либо монотерапию ламивудином внутрь по 100 мг ежедневно 1 год и более; либо комбинацию последних в течение 6 месяцев с возможным продолжением приема ламивудина (у больных, инфицированных HBeAg-негативным мутантным штаммом, ИФН- α вводится на протяжении 12 месяцев). В целом ни одна из схем не имеет достоверно большей эффективности по сравнению с другими. Вместе с тем, для каждой из них есть свои особенности применения в зависимости от влияния ряда факторов. Среди них наибольшее значение имеют следующие: наличие HBeAg-негативного мутантного штамма, уровень активности АлАТ, стадия цирроза, выявление сопутствующих аутоиммунных и других хронических заболеваний, ВИЧ-инфекции.

При HBeAg-позитивном ХГВ частота стабильной ремиссии при моноинтерферонотерапии приблизительно соответствует частоте первичной ремиссии при монотерапии ламивудином в течение 1 года. Несколько выше частота стабильной ремиссии при комбинированной терапии (может назначаться больным с выявленными неблагоприятными прогностическими факторами в отношении ответа на лечение) и частота первичной ремиссии при длительном лечении ламивудином (2-4 года). Отмечается взаимосвязь между эффектом и длительностью терапии ламивудином. Однако на фоне длительного лечения препаратом могут появляться ламивудинорезистентные штаммы вируса, у которых происходят мутации YMDD-участка, кодирующего ДНК-полимеразу HBV. Резистентность к ламивудину чаще всего проявляется в виде биохимического, вирусологического и реже - клинического обострения заболевания на фоне терапии. Несмотря на это, при продолжении терапии у большинства пациентов отмечаются более низкие уровни ДНК HBV и активности АлАТ в крови по сравнению со значениями до начала лечения. Более того, приблизительно у четверти больных, продолжающих лечение после выделения у них ламивудинорезистентных штаммов возбудителя, регистрируется сероконверсия по HBeAg. Ламивудин считается препаратом выбора для больных, у которых имеются противопоказания к интерферонотерапии (суб- и декомпенсированный цирроз печени, аутоиммунные и тяжелые сопутствующие хронические заболевания). Следует подчеркнуть, что ламивудин сочетается с иммунодепрессантами. Это крайне важно при наличии аутоиммунных проявлений и одновременной активной репликации ВГВ. Пациенты с сочетанной HBV/ВИЧ-инфекцией должны получать ежедневно 300 мг ламивудина в сутки вместе с другими антиретровирусными препаратами.

Для HBeAg-негативного ХГВ характерна более низкая активность инфекционного процесса, поскольку иммунный ответ на мутантный штамм выражен в меньшей степени. В этой связи позитивный эффект интерферонотерапии снижается. Соответственно, эффективность лечения ламивудином по сравнению с ИФН- α несколько повышается. Однако после отмены противовирусной терапии наблюдается высокая частота рецидивов независимо от схемы лечения, в том числе и комбинации ИФН- α с ламивудином. Вот почему длительность этиотропной терапии у данной категории больных должна составлять не менее 1 года.

Во многих клинических исследованиях была продемонстрирована низкая эффективность повторных курсов интерферонотерапии у пациентов с отсутствием эффекта на ранее проводимое лечение ИФН- α . Поэтому больным хроническим ГВ с рецидивом заболевания или «не ответившим» на лечение после относительно неудачного проведенного курса монотерапии интерфероном показан курс монотерапии ламивудином или сочетанного использования двух препаратов. Необходимо отметить, что при назначении комбинированной терапии снижается риск развития резистентности вируса к ламивудину. В свою очередь, пациентам с ухудшением течения HBV-инфекции по причине образования YMDD-мутаций при угрозе развития печеночной недостаточности, наличии цирроза печени, аутоиммунных и тяжелых хронических сопутствующих заболеваний лечение ламивудином следует прекратить. Таких больных целесообразно включать в клинические исследования по изучению эффективности терапии новыми аналогами нуклеозидов. Что касается пациентов, у которых развился рецидив после успешного окончания лечения ламивудином, то использование повторных курсов оказывается эффективным при соответствующем контроле возможных обострений хронического ГВ.

В настоящее время проводятся клинические испытания новых противовирусных препаратов для лечения ХГВ. Прежде всего к ним относятся пегилированный ИФН- α и ряд синтетических аналогов нуклеозидов, среди которых необходимо отметить адефовир дипивоксил. Предварительные результаты показали почти в два раза большую эффективность шестимесячного курса терапии пегилированным ИФН- α 1 раз в неделю по сравнению со стандартным интерфероном. Предполагается, что комбинация пролонгированного интерферона с ламивудином приведет к еще большему противовирусному эффекту.

Необходимо отметить также определенную роль иммунотерапии у больных ХГВ. В какой-то мере интерферон- α тоже является представителем данной группы препаратов. Иммуномодуляторы, воздействуя, в первую очередь, на реактивность организма, относятся к патогенетическим средствам. Однако с учетом того факта, что патогенез при HBV-инфекции иммуноопосредован, в некоторой степени можно вести разговор о непрямом (косвенном) противовирусном эффекте иммунокорректирующих средств. С этой целью для лечения больных ХГВ могут использоваться цитокины (интерферон- γ , интерлейкин 1 β , интерлейкин 2, интерлейкин 12, гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор), тимозин α 1, глутоксим. Другим подходом, направленным на стимуляцию иммунного ответа, является вакциноterapia. В настоящее время получены обнадеживающие результаты применения терапевтической ДНК-вакцины у шимпанзе. Предстоят клинические испытания у людей. В этой связи, для повышения эффективности обсуждается возможность использования метода форсифицированной вакцинации (сочетанное применение иммуномодуляторов и лечебной вакцины).

Новым направлением в противовирусной терапии ХГВ является разработка молекулярных методов лечения (применение рибозимов, антисмысловых олигонуклеотидов, доминантно-негативного мутантного HBcAg и др.). Однако ближайшие перспективы и главные надежды связаны с комбинированной терапией двумя-тремя препаратами разнонаправленного действия: аналоги нуклеозидов, интерферон- α (иммуномодуляторы) и вакцина.

Что касается патогенетической терапии, то она проводится в соответствии с требованиями, принятыми для острых ВГ. При наличии аутоиммунного синдрома назначают такие иммунодепрессанты, как делагил, азатиоприн (имуран), кортикостероиды, а также методы экстракорпоральной гемокоррекции (плазмасорбция, плазмаферез с плазмообменом по 3-5 сеансов через 1-2 дня и др.). При этом на первых этапах лечения предпочтение отдают делагилу (0,25-0,5 г внутрь ежедневно), как препарату с меньшим количеством побочных эффектов. Необходимо отметить, что при длительном течении заболевания у больных ХГ активная вирусная репликация может

сочетаться с аутоиммунным синдромом. Здесь важно помнить, что назначение иммунодепрессантов потенциально менее опасно, чем применение интерферона при аутоиммунном гепатите, так как он может стимулировать аутоиммунные процессы и явиться причиной обострений. В этой связи при одновременном наличии как активной вирусной репликации, так и аутоиммунного компонента, и при возникновении сомнений в выраженности каждого проводят пробный курс преднизолона (15-30 мг/сутки) в сочетании с азатиоприном (50 мг/сутки) в течение 3-х месяцев. Положительные результаты такого курса дополнительно подтверждают преобладание аутоиммунных процессов в генезе хронического ВГ и должны рассматриваться как критерии установления противопоказания для интерферонотерапии.

Прогноз и диспансеризация. Хронический интегративный ГВ, как правило, имеет доброкачественное течение. Напротив, 30-40% всех случаев хронического репликативного ГВ заканчиваются циррозом и/или развитием гепатоцеллюлярной карциномы. Для пациентов с компенсированным HBV-циррозом печени 5- и 10- летняя выживаемость составляет 84 и 68%, соответственно. Основным фактором риска развития декомпенсации является наличие в крови HBeAg. 5-летняя выживаемость у HBeAg-позитивных пациентов существенно ниже, чем у HBeAg-негативных (72 и 97%), а при декомпенсированном циррозе составляет 14-35%. У большинства больных причиной смерти становится профузное кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, желудка или печеночная кома. Несмотря на то, что ГЦК наиболее часто встречается у пациентов с циррозом печени (в течение 5 лет после установления цирроза гепатокарцинома формируется у 9% больных), в 30-50% случаев она развивается на фоне хронической HBV-инфекции (иногда в фазе интеграции) при отсутствии цирроза.

Следует отметить, что лечение пациентов с хроническими вирусными гепатитами по сути одновременно является и диспансерным динамическим наблюдением за этой категорией больных. Оно проводится врачами консультативно-поликлинического отделения инфекционного (гепатологического) стационара или врачом-специалистом по месту жительства. В случае удовлетворительного самочувствия, отсутствия клинических признаков обострения и декомпенсации, нормальных биохимических показателей крови, отсутствия маркеров активной вирусной репликации, объективный осмотр больного и биохимические исследования проводятся не реже, чем 1 раз в 6 месяцев, а УЗИ органов брюшной полости и вирусологические исследования - 1 раз в 12 месяцев. Исследования могут проводиться чаще, если выявляется повышение уровня трансаминаз или ухудшается состояние пациента. При наличии стойкой или волнообразной гиперферментемии, активной вирусной репликации или на фоне противовирусной терапии частота, объем и характер исследований должны соответствовать состоянию больного ХВГ и назначаться индивидуально, но не реже, чем 1 раз в 3 месяца. Вопросы трудоустройства больного хроническим гепатитом целесообразно решать в пользу сохранения трудоспособности пациента. Работа не должна быть связана с вредными токсическими влияниями, длительными командировками, ночными дежурствами, большими физическими нагрузками, им рекомендуются виды труда, позволяющие соблюдать режим питания. Больным с быстрым прогрессированием хронического гепатита показан перевод на инвалидность. Санаторно-курортное лечение показано только в фазе интеграции или в стадии клинико-лабораторной ремиссии в санаториях желудочно-кишечного профиля.

Профилактика и мероприятия в очаге. Предупреждение хронических вирусных гепатитов осуществляется в единстве с профилактикой острых вирусных гепатитов В, С, D.

Хронический гепатит С (ХГС)

Патогенез. Биологические свойства ВГС, которые характеризуются его высокой изменчивостью и слабой иммуногенностью, обуславливают, соответственно, слабый иммунный ответ, не обеспечивающий контроль над инфекционным процессом. Об этом свидетельствует высокая частота хронизации ГС, которая достигает 80% и выше. Необходимо отметить, что данные особенности возбудителя также препятствуют созданию вакцины против HCV.

В патогенезе ХГС определенная роль отводится иммуногенетическим факторам. Как и у больных ГВ при ГС возможна внепеченочная репликация, в частности, в периферических моноклеарах, в клетках костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, что играет важную роль в хронизации, а также предрасполагает к поражению других органов и систем с развитием внепеченочных проявлений.

Существенное значение в патогенезе ХГС отводится аутоиммунным процессам. Результаты наших исследований, а также данные других авторов свидетельствуют о выраженной лимфоцитарной инфильтрации портальных трактов вплоть до формирования лимфоидных фолликулов и относительно меньшей инфильтрацией паренхимы. Косвенно аутоиммунные механизмы подтверждает также отсутствие прямой корреляции между активностью вирусной репликации по наличию РНК HCV (как в крови, так и в гепатоцитах) и степенью выраженности морфологических изменений; ингибирующее влияние высокой вирусной нагрузки на цитотоксический иммунный ответ.

На клиническое течение и исходы ХГС существенное влияние оказывает возможность повторного заражения (реинфекция) и суперинфекции другими генотипами вируса, вероятность которых значительно повышается при внутривенном использовании наркотических средств, а также злоупотребление алкоголем.

Морфологическая характеристика ХГС имеет много общих особенностей, присущих другим хроническим ВГ. К характерным для ГС морфологическим признакам, описанным в литературе, относится следующая триада, которая включает наличие лимфоидных фолликулов в перипортальной соединительной ткани, изменение желчных проточков и жировую дистрофию гепатоцитов. Наиболее достоверным, хотя и непостоянным признаком ГС являются так называемые лимфоидные фолликулы, характерные для аутоиммунного гепатита. Принято считать, что лимфоидные фолликулы в портальных трактах представляют собой скопление В-лимфоцитов, вокруг которых располагаются Т-хелперы и Т-супрессоры. При этом зоны прилежащих ступенчатых некрозов содержат в основном Т-хелперы. В противоположность этому при ГВ в области ступенчатых некрозов преобладают Т-супрессоры.

Гетерогенность гепатоцитов при ХГС встречается чаще и более выражена, чем при ХГВ. В ряде случаев наблюдается дисплазия гепатоцитов, иногда с участками дисконформации печеночных балок. Это может рассматриваться как основа для развития цирроза. В свою очередь при ГС, по сравнению с ГВ, менее выражены компенсаторно-приспособительные процессы, которые проявляются меньшим обнаружением многоядерных гепатоцитов и полиморфизмом их ядер, и некрозы гепатоцитов. В большей степени это касается внутридольковых некрозов; среди перипортальных некрозов преобладают ступенчатые.

Важной морфологической особенностью ХГС является преимущественная циррозогенность в отличие от ХГВ. Наряду с отложением коллагена и капилляризацией синусоидов при прогрессировании процесса, формированием порто-портальных и порто-центральных септ, определенное значение имеет пролиферация клеток Ито, которые быстро превращаются в фибробласты.

Неоднозначные результаты получены при сопоставлении патоморфологических изменений в печени у больных ХГС, вызванным разными генотипами вируса. Некоторые авторы полагают, что при 1 генотипе HCV (особенно 1b) гистологические изменения более значительны, чем при других генотипах. Однако в большей части работ

существенных различий не отмечается. Таким образом отсутствие достоверной корреляции между вирусной репликацией, генотипом возбудителя, с одной стороны, и клинико-морфологическими изменениями, с другой стороны, свидетельствует о том, что биологические свойства HCV в большей степени определяют хронизацию инфекции. Однако в прогрессировании хронического процесса, перехода его в цирроз и гепатокарциному главную роль играют иммунопатологические факторы и процессы со стороны организма человека, запущенные возбудителем. Это является коренным отличием ГС от ГВ.

Симптомы и течение. Отличительной особенностью ХГС является торпидное, латентное или малосимптомное течение, большей частью в течение длительного времени остающееся нераспознанным. Вместе с тем оно постепенно прогрессирует с дальнейшим бурным развитием цирроза печени и/или первичной гепатоцеллюлярной карциномы.

О репликации HCV свидетельствуют выявление РНК HCV в ПЦР и/или наличие анти-HCV IgM, а также, косвенно, весь спектр структурных и неструктурных антител в реакции иммуноблотинга. Необходимо отметить, что при ГС, в отличие от ГВ, не регистрируются интегративные формы, так как не происходит интеграция вируса в геном инфицированных гепатоцитов.

Латентные формы ХГС характеризуются наличием в большинстве случаев вирусемии при полном или почти полном отсутствии клинических проявлений. Скрытая инфекция может продолжаться многие годы. В течении этого периода инфицированные лица в своем большинстве считают себя здоровыми, единственной жалобой может быть незначительная тяжесть в правом подреберье, которая возникает, как правило, при нарушении режима питания и физических нагрузках. При объективном исследовании может быть выявлено нерезко выраженное увеличение печени с уплотнением ее консистенции. Спленомегалия чаще всего определяется только при УЗИ. Трансаминазы могут быть постоянно повышенными или нормальными. В некоторых случаях отмечается периодическое повышение АлАТ, что характеризует в определенной мере "волнообразность" течения. В крови закономерно обнаруживаются анти-HCV IgG, анти-HCV ns 4. Однако анти-HCV core IgM и даже РНК HCV выявляются не всегда. При гистологическом исследовании гепатобиоптатов чаще всего наблюдается гепатит с минимальной или слабо выраженной активностью патологического процесса и слабым или умеренным фиброзом.

Продолжительность бессимптомного течения заметно сокращается при наличии предшествовавшей или дополнительно развивающейся патологии печени (алкогольные, токсические, лекарственные поражения), интеркуррентных заболеваний. При этом могут наблюдаться отдельные клинико-биохимические обострения, которые нередко отмечаются у лиц молодого возраста и чаще всего ассоциируются с внутривенным употреблением наркотических средств. По-видимому, можно предположить, что этиологические факторы, связанные с внутривенным введением наркотиков (реинфекция или суперинфекция другими генотипами ВГС, токсическое действие наркотических средств), имеют существенное влияние на клинические проявления ХГС. Кроме того, клинико-лабораторное и морфологическое обследование пациентов молодого возраста, у которых ГС протекает манифестно с синдромом нарушения пигментного обмена, показывает, что хронический гепатит диагностируется гораздо чаще, чем острый.

При клинической манифестации ХГС признаки астении становятся особенно характерными. Больные предъявляют жалобы на быструю утомляемость, слабость, недомогание, прогрессирующее снижение трудоспособности, нарушение сна. Характерны также тяжесть в правом подреберье, ухудшение аппетита, похудание. Основным объективным признаком является увеличение и уплотнение печени, нередко в сочетании с увеличением селезенки. Заболевание протекает преимущественно без желтухи. Иногда обнаруживается повторный субфебрилитет. Обострения всегда

знаменуются пиком повышения АлАТ. Во время ремиссии активность АлАТ снижается, однако нормального уровня может не достигать. В крови закономерно наблюдается диспротеинемия, выявляется вирусемия. Как правило, во время обострения в крови регистрируются анти-НСV IgM.

Клиническая картина хронического ГС может сопровождаться развитием многочисленных внепеченочных проявлений, частота которых колеблется от 30% до 50%, по данным различных авторов. Практически все внепеченочные поражения являются иммуноопосредованными. Основным патогенетическим механизмом их развития служит лимфотропность возбудителя. Вследствие преимущественной репликации ВГС в В-лимфоцитах происходит их пролиферация, продукция широкого спектра аутоантител (в первую очередь ревматоидного фактора, представляющего основу смешанных криоглобулинов), образование иммунных комплексов. Предполагают, что лимфотропность обуславливает лимфопролиферацию и аутоиммунизацию при НCV-инфекции. Также обсуждается возможность внепеченочной репликации ВГС в различных, помимо печени и кроветворной системы, органах и тканях. Патогенетическое значение такой внепеченочной репликации изучено еще недостаточно. Клинически описаны смешанная криоглобулинемия (в том числе с гломерулонефритом), аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунная тромбоцитопения, синдром Шегрена с очаговым лимфоцитарным сиалоаденитом, поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай, В-клеточная неходжкинская лимфома, кожный васкулит, полимиозит, пневмофиброз, увеит, кератит, апластическая анемия, синдром Рейно, узелковый периартериит, ревматоидный артрит, миокардит, синдром Гийена-Барре. При этом нередко хронический ГС манифестирует именно внепеченочными проявлениями, вызывая тем самым определенные диагностические трудности. В таких случаях длительность периода клинических проявлений до установления диагноза ХГС в среднем составляет 8-10 лет.

На естественное течение гепатита С, прежде всего темпы прогрессирования фиброза печени, оказывают влияние множество факторов:

- вируса (генотип, вирусная нагрузка, первичная инфицирующая доза и т.д.);
- хозяина (возраст в момент инфицирования, пол, генетические факторы и т.д.);
- внешние факторы или кофакторы (алкоголь, микст-гепатиты, ВИЧ-инфекция, различная сопутствующая соматическая патология и др.).

Степень влияния тех или иных факторов на развитие заболевания в настоящее время широко изучается и нередко оказывается дискуссионной. Так, по имеющимся данным, факторы со стороны вируса незначительно влияют на течение инфекционного процесса. Среди факторов хозяина убедительно доказано только значение возраста в момент инфицирования. При этом установлено более быстрое прогрессирование заболевания при заражении лиц старших возрастных групп. С другой стороны, именно состояние иммунореактивности организма человека, вероятно, в большей степени определяет темпы прогрессирования НCV-инфекции. Однако данный аспект остается малоизученным. Что касается кофакторов, то в настоящее время определенно доказана роль алкоголя и ВИЧ-инфекции в более быстром развитии цирроза печени у больных ХГС.

Цирроз в течение многих лет остается компенсированным и не распознается. У многих больных НCV-цирроз первично диагностируется по данным гистологического исследования биоптатов печени. По результатам исследований, проведенных в различных гепатологических центрах мира, клиническая манифестация на стадии цирроза происходит у 17-46% больных НCV-инфекцией. В целом частота развития декомпенсации составляет 2% в год. Клинические проявления те же, что и при циррозе печени, вызванном ВГВ.

У 5-7% больных хроническим ГС развивается гепатоцеллюлярная карцинома. ГЦК, ассоциированная с НCV, характеризуется медленным прогрессированием и мультифокальным характером поражения. По данным Colombo M. (1999), опухолевый

узел удваивает свои размеры в течение 15-20 месяцев. Поскольку основными факторами риска развития ГЦК у HCV-инфицированных являются цирроз печени и сопутствующая HBV-инфекция, именно эти пациенты должны подвергаться обязательному динамическому наблюдению (определение уровня АФП, УЗИ органов брюшной полости).

Диагноз и дифференциальный диагноз. При ХГС, в отличие от ХГВ, отсутствует прямая взаимосвязь между активностью вирусной репликации (вирусной “нагрузкой”) и выраженностью морфологических изменений, между уровнем вирусемии и выраженностью цитолиза гепатоцитов (однако при появлении РНК HCV в крови частота обнаружения цитолитического синдрома достоверно повышается). Кроме того, в меньшей степени, чем при ГВ, цитолиз связан с гистологическими изменениями. Из всего вышеизложенного можно заключить, что такие количественные показатели, как уровень АлАТ и титр РНК HCV, являются мало информативными в оценке активности патологического процесса при ГС, а значит достаточно их качественной оценки. В этой связи становится определенной важная роль биопсии печени в диагностике заболевания. Необходимо заметить, что наличие общих анти-HCV в подавляющем большинстве случаев служит маркером ХГС. Следовательно, их обнаружение может быть показанием для проведения биопсии печени даже при отсутствии клинико-лабораторных признаков гепатита.

Необходимо отметить еще один важный аспект, касающийся диагностики ХГС. Так, использование биопсии печени при углубленном обследовании практически всех больных, у которых ГС протекает манифестно с синдромом нарушения пигментного обмена, показывает, что хронический гепатит в таких случаях диагностируется в 2-3 раза чаще, чем острый. При этом острый ГС не отличается от хронического по основным клинико-лабораторным показателям, за исключением отсутствия фиброза печени и анти-HCV NS4 в крови. Этот факт указывает на то обстоятельство, что проведение пункционной биопсии печени возможно и больным с манифестным течением ГС, особенно при подозрении на хронизацию инфекционного процесса.

При сроках обследования детей, родившихся от матерей с анти-HCV, необходимо учитывать тот факт, что материнские анти-HCV могут циркулировать в крови ребенка довольно длительно - от 1 до 1,5 лет. После этого срока анти-HCV, если они действительно пассивно попали в кровь ребенка от матери, у большинства детей исчезают, и становится очевидным, что ребенок является здоровым. Таким образом, не рекомендуется проводить раннее (до 1 года жизни) или частое (ежемесячное) обследование детей на анти-HCV, мамы которых имеют анти-HCV, т.к. выявление у них антител к вирусу гепатита С, может способствовать ложной диагностике вирусного гепатита С с нанесением психологической травмы родителям ребенка.

Лечение. Как и при ХГВ основным критерием для назначения противовирусной терапии является активная вирусная репликация (наличие РНК HCV в крови) на фоне активного процесса в печени и/или внепеченочных проявлений. Благоприятными прогностическими факторами (помимо перечисленных для ХГВ) также считаются: низкий уровень вирусемии и не 1 генотип возбудителя. Оценку эффективности этиотропной терапии осуществляют на основании критериев аналогичных для ХГВ.

Следует отметить, что относительно короткий промежуток времени с момента начала изучения гепатита С (10-15 лет) ознаменовался значительным прогрессом в его лечении. Так, в целом частота устойчивого вирусологического ответа выросла с 19% при назначении монотерапии ИФН- α в течение 12 месяцев до 61% при использовании комбинации пегилированного ИФН- α с рибавирином. Более того, показатель гистологического ответа значительно превысил показатель вирусологической ремиссии. Это свидетельствует о том, что даже у лиц, «не ответивших» исчезновением из крови РНК ВГС, на фоне противовирусной терапии в ткани печени происходит снижение некро-воспалительной активности и угнетение фиброгенеза. Необходимо подчеркнуть тот факт,

что за данный период времени вирусологический ответ вырос приблизительно более чем в 3 раза, преимущественно за счет комбинированного лечения.

Антифибротическое действие интерферона- α было подтверждено в рандомизированных исследованиях на большом количестве больных. Безусловно, это крайне важно с учетом недостаточно высокой устойчивости вирусологического ответа, поскольку открывает перспективы длительной интерферонотерапии даже одним препаратом при отсутствии противовирусного эффекта с целью угнетения фиброгенеза и предупреждения прогрессирования ХГС в цирроз печени. В настоящее время проводятся несколько клинических исследований по оценке эффективности интерферона у больных ХГС без вирусологического ответа с целью изучения длительного в течение нескольких лет эффекта препарата на процессы фиброгенеза.

С учетом всего вышеизложенного следует подчеркнуть, что сегодня практически все больные ХГС (при наличии в крови РНК ВГС и отсутствии противопоказаний) являются потенциальными кандидатами для назначения комбинированного применения пегилированного интерферона (ПИФН- α -2a – 180 мкг или ПИФН- α -2b – 1,5 мкг/кг парентерально 1 раз в неделю) и рибавирина, которое соответствует «золотому стандарту» лечения. Длительность терапии и доза рибавирина зависят от прогностических факторов. Генотип вируса является ключевым фактором, влияющим на противовирусный эффект лечения. В этой связи, при 2/3 генотипе рекомендуемая длительность терапии составляет 6 месяцев, а доза рибавирина – 800 мг. Соответственно, при 1 генотипе продолжительность лечения увеличивается до 1 года, а доза рибавирина до 1000 мг/сутки при массе тела < 75 кг и 1200 мг/сутки при массе тела > 75 кг. При этом биопсия печени перед началом лечения у пациентов с 1 генотипом и повышенной активностью АлАТ, а также со 2/3 генотипом независимо от уровня трансаминаз может не проводиться, поскольку главной целью терапии является «элиминация» возбудителя. У больных с 1 генотипом и нормальной активностью АлАТ устойчивость вирусологического ответа до конца не установлена. Вот почему у таких пациентов перед началом лечения желателен выполнение гистологического исследования ткани печени. Наличие выраженного фиброза (F2-F4) является показанием для назначения данной схемы противовирусной терапии. При отсутствии выраженного фиброза (F0-F1) больных следует наблюдать. Повторная биопсия печени с целью определения темпов прогрессирования фиброза и показаний для начала этиотропного лечения проводится не ранее, чем через 3-5 лет после первой, если сохраняется нормальная активность АлАТ, и отсутствуют факторы, стимулирующие фиброгенез.

Ранний вирусологический ответ выявляется через 3 месяца после начала сочетанной терапии. Если РНК ВГС методом качественной ПЦР не обнаруживается в крови, то лечение следует продолжать по выбранной схеме. При детекции генома возбудителя в крови необходимо определить уровень виремии методом количественной ПЦР (первый раз данное исследование проводится перед началом терапии). Лечение продолжается при снижении вирусной нагрузки на 2 log и более. При меньшем снижении показателя вирусемии (расцениваются как «не ответившие») терапию по указанной схеме целесообразно прекратить, и желателен выполнить биопсию печени тем больным, которым она не проводилась до лечения. При наличии тяжелого фиброза (F3-F4) дальнейшее лечение следует осуществлять в режиме моноинтерферонотерапии с целью получения антифибротического эффекта. Продолжительность такого лечения в настоящее время не установлена. Возможно использование интерферона в течение нескольких лет с учетом постоянного мониторинга безопасности в отношении развития побочных эффектов. Однако окончательное решение о максимальной длительности интерферонотерапии будет принято после проведения рандомизированных мультицентровых исследований. При отсутствии тяжелого фиброза (F0-F2) пациентов следует наблюдать с возможной повторной биопсией печени через 3-5 лет для установления темпов прогрессирования фиброза.

Больным, продолжающим сочетанное лечение, последующие контрольные исследования крови на выявление РНК ВГС и определение, при необходимости, вирусной нагрузки желательны осуществлять каждые 3 месяца. Биопсию печени (если она не выполнялась ранее) целесообразно проводить только «не ответившим» на противовирусную комбинированную терапию или при развитии рецидива после ее окончания.

Показания для назначения стандартного интерферона с рибавирином, схемы лечения и мониторинг эффективности аналогичны комбинации с ПИФН- α . Однако устойчивый вирусологический ответ развивается реже. В этой связи, если через 3 месяца от начала лечения на сочетание ИФН- α с рибавирином ответ не развивается, то продолжать комбинированную терапию целесообразно только после замены стандартного интерферона на пегилированный.

Что касается применения интерферона в монорежиме для достижения противовирусного эффекта, то назначение препарата в течение 1 года возможно только больным с повышенной активностью АлАТ при наличии «благоприятных» факторов ответа на лечение (2/3 генотип, низкая вирусная нагрузка, молодой возраст, небольшая длительность инфицирования, стадия фиброза F0-F1). При этом, если через 3 месяца от начала интерферонотерапии в крови определяется РНК ВГС, то следует перейти на комбинацию с рибавирином. В противном случае будет наблюдаться только антифибротический эффект препарата. Пациентам, у которых была достигнута первичная ремиссия, но после отмены моноинтерферонотерапии развился рецидив, также показано сочетанное лечение с рибавирином в течение 1 года. Кроме того, больным с рецидивом после отмены стандартного интерферона возможна более успешная в отношении достижения устойчивого ответа терапия пегилированным интерфероном. В настоящее время продолжается ряд исследований по оценке эффективности и безопасности тройной комбинированной терапии (интерферон- α , рибавирин, амантадин 200 мг/сут) у неэффективно пролеченных больных. Данная схема по предварительным результатам позволяет получить вирусологическую ремиссию у большего количества пациентов, однако сопряжена и с большим количеством побочных эффектов.

Перспективным направлением в противовирусной терапии ХГС явилось создание высокоактивных химических соединений, ингибирующих ферментные системы вируса, такие как протеаза, геликаза, РНК-полимераза. Некоторые из этих препаратов уже проходят клинические испытания. Кроме того, как и при хроническом ГВ новым подходом стала разработка молекулярных методов лечения с использованием рибозимов и антисмысловых олигонуклеотидов.

Необходимо отметить, что частота и степень выраженности побочных эффектов при назначении пегилированного интерферона значительно не отличаются от таковых при терапии стандартным интерфероном (см. выше). В случаях, когда побочные эффекты становятся угрожающими для жизни больного, противовирусную терапию следует прекратить. Однако это происходит редко. Несколько чаще приходится изменять (уменьшать) дозу интерферона или рибавирина. Это нередко помогает справиться с побочными эффектами и избежать отмены терапии. В частности, существуют правила прекращения терапии или уменьшения дозы препаратов в зависимости от некоторых гематологических показателей (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты). После снижения дозы у конкретного больного возможно вновь ее увеличение вплоть до исходной, если побочные эффекты исчезли или уменьшили свою выраженность.

Некоторые побочные эффекты возможно корректировать целенаправленно. Так, результаты пилотного исследования показали, что витамины Е и С, обладающие антиоксидантной активностью, могут быть использованы для уменьшения анемии, связанной с лечением рибавирином. Витамины давали прекрасный дозозависимый эффект (28 мг/кг) при сочетании с комбинированной противовирусной терапией.

Остается сложным вопрос о выборе противовирусной терапии при сочетанном течении ХГС и ВИЧ-инфекции. По ряду причин лечение HCV-инфекции следует проводить до антиретровирусной терапии (снижается риск развития оппортунистических инфекций, гепатотоксичности и др.). Международный совет по ВИЧ-HCV рекомендует при лечении таких пациентов учитывать число CD4 клеток и уровень РНК ВИЧ в плазме. Если количество CD4 лимфоцитов превышает 500 /мкл, то терапия может быть начата независимо от уровня РНК ВИЧ. Больные с содержанием CD4 клеток от 200 до 500 /мкл также могут получить эффект от лечения ХГС, если концентрация РНК ВИЧ в плазме составляет менее 5000 копий/мл. Число CD4 лимфоцитов менее 200 /мкл, как и появление оппортунистических инфекций считаются относительным противопоказанием к лечению ХГС. У таких пациентов приоритетной является антиретровирусная терапия. Схема терапии ВИЧ-позитивных больных ХГС не должна отличаться от таковой у ВИЧ-негативных. В настоящее время клиническая эффективность и возможность взаимодействия высоко активной антиретровирусной терапии и комбинированной терапии ХГС изучаются в проспективных исследованиях.

Прогноз. Течение HCV-инфекции растягивается на многие годы. Темпы прогрессирования ХГС могут быть различными. На основании расчетов, предполагающих, что темпы прогрессирования фиброза не изменяются во времени, было показано, что средняя длительность течения гепатита до развития цирроза печени составляет 30 лет. При этом около трети больных имеют риск формирования цирроза печени в течение менее 20 лет, тогда как у трети больных риск его развития при жизни полностью отсутствует.

Хронический гепатит D (ХГD)

Симптомы и течение. ХГD является основной формой болезни при HDV/HBV-суперинфекции и может протекать разнообразно - от клинически бессимптомных вариантов до манифестных с нередко быстро прогрессирующим течением.

В начальной стадии клинически манифестных форм преобладают субъективные расстройства. Больные хроническим ГВ, протекающим бессимптомно, после суперинфекции ВГD начинают испытывать быструю утомляемость, слабость. Резко снижается трудоспособность, наблюдаются диспепсические нарушения, снижение половой активности, беспричинное похудание, появляется чувство тяжести в правом подреберье. При объективном обследовании выявляется гепатоспленомегалия, которая иногда протекает с признаками гиперспленизма. Желтуха непостоянна. Известным отличием хронического ГD от ГВ является отсутствие внепеченочной репликации HDV.

Основной особенностью хронического ГD является его преимущественная циррозогенность. Рано выявляются начальные признаки отечно-асцитического синдрома (отрицательный диурез, пастозность голеней). При целенаправленном УЗИ определяется свободная жидкость в брюшной полости, наблюдаются внепеченочные знаки. Такие выраженные признаки портальной гипертензии, как асцит, венозные коллатерали на передней брюшной стенке, чаще наблюдаются в более поздние сроки. Им нередко сопутствует геморрагический синдром.

При лабораторном исследовании отмечается диспротеинемия, характерна выраженная гиперферментемия, обнаруживаются анти-HDV IgG. Репликативную фазу отражают РНК HDV в ПЦР или косвенно - наличие анти-HDV IgM, HDAg.

При этом маркеры репликативной активности HBV (HBeAg, анти-HBc IgM, ДНК HBV) либо отсутствуют, либо обнаруживаются в низких титрах. Однако HBsAg выявляется практически у всех больных в разной концентрации.

Важен морфологический контроль биоптатов печени: гистологические данные в основном соответствуют раннему развитию HDV-цирроза, нередко регистрируемому уже в первые 1-2 года болезни.

Течение волнообразное с частыми обострениями и неполными ремиссиями. В целом клинически манифестным вариантам хронической HDV-суперинфекции присуща преимущественная тяжесть течения, сравнительно с хроническим ГВ. Угроза малигнизации при хроническом ГД относительно меньшая, чем при ГВ. В известной мере это можно объяснить более тяжелым течением хронического ГД с высокой летальностью; значительная часть больных, по-видимому, не доживает до злокачественного перерождения гепатоцитов.

Лечение. При хроническом ГД альфа-интерферон является единственным препаратом, одобренным для терапии. Он применяют в дозе 9-10 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 1 года. Примерно у 50% обнаруживается клинико-лабораторное и морфологическое улучшение. Стабильная ремиссия наблюдается в 15-25%. Ламивудин не оказывает влияния на репликацию возбудителя.

Хронический микст-гепатит

Терапевтическая тактика при лечении микст-гепатитов аналогична лечению больных с моноинфекцией. При этом определяющим для выбора схемы противовирусной терапии является наличие репликации того или иного возбудителя. В случае обнаружения одновременной репликации ВГВ и ВГС лечение микст-гепатита начинается по схеме терапии ГВ, а при выявлении одновременной репликации ВГВ, ВГС и ВГД - по схеме лечения ГД.

ВИЧ-инфекция (инфекция вирусом иммунодефицита человека)

ВИЧ-инфекция (синдром приобретенного иммунодефицита - СПИД, human immunodeficiency virus infection - HIV infection, acquired immunodeficiency syndrome - AIDS, erworbenen Immundefektsyndrome - EIDS, syndrome d'immunodeficiency acquise - SIDA) - медленно прогрессирующее инфекционное заболевание, возникающее вследствие заражения вирусом иммунодефицита человека, поражающего иммунную систему, в результате чего организм становится высоко восприимчив к оппортунистическим инфекциям и опухолям, которые в конечном итоге приводят к гибели больного.

Этиология. Вирус иммунодефицита человека относится к семейству РНК-содержащих ретровирусов и классифицирован на сегодня в подсемейство лентивирусов, то есть вирусов медленных инфекций. Зрелый вирион ВИЧ - это сферическая частица диаметром около 100 нм, состоящая из сердцевинки и оболочки. Геном ВИЧ содержит 3 основных структурных гена - gag, кодирующий образование внутренних белков (p17/18, 24/26, 55/56), env, кодирующий гликопротеины оболочки (gp41/36, 120/105, 160/140) и pol, кодирующий ферментные системы, включая обратную транскриптазу (p31, 51, 66/68). Кроме того, известны регуляторные гены возбудителя (tat, rev, nef, vpr, vif, vpr), которые обеспечивают контроль за его репликацией.

ВИЧ генетически и антигенно неоднороден - описаны два типа: ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (течение ВИЧ-2-инфекции считается более продолжительным). В последнее время в зависимости от варианта строения участка env стали выделять различные субтипы ВИЧ-1, обозначаемые латинскими буквами (А-Н). Более того, в разных регионах мира данные субтипы выявляются с различной частотой. В частности, субтипы А, D, Н чаще обнаруживают в Центральной Африке; Е, G - в Центральной Африке и Юго-Восточной Азии; В - в Южной и Северной Америке, Европе, Юго-Восточной Азии; С - в Южной Америке, Юго-Западной Азии, Южной Африке; F - Южной Америке и Центральной Африке. Однако достоверной зависимости особенностей клинического течения ВИЧ-

инфекции от субтипа возбудителя пока установить не удалось. В этой связи выделение субтипа в большей степени имеет эпидемиологическое значение.

ВИЧ не стоек во внешней среде. Он инактивируется при температуре 56 С за 30 минут, при кипячении - через одну минуту, погибает под воздействием химических агентов, допущенных для проведения дезинфекции. Вирус относительно устойчив к ионизирующей радиации, ультрафиолетовому облучению и замораживанию при минус 70 С. Однако имеются данные о возможности возбудителя сохраняться во внешней среде в течение нескольких дней в высушенном состоянии, особенно в крови и сперме.

Эпидемиология. В настоящее время ВИЧ-инфекция распространена повсеместно и зарегистрирована почти во всех странах мира. Однако отмечается ее неравномерное распределение по континентам и странам. Можно условно выделить регионы с высокой (Центральная и Южная Африка, Латинская Америка, Южная Азия), средней (Северная Америка, Юго-Западная и Восточная Европа, Австралия) и низкой (Северная Африка, Северная Европа, Северная Азия) интенсивностью циркуляции возбудителя.

Источником инфекции являются инфицированные люди - больные всеми клиническими формами и “вирусоносители”, в крови которых циркулирует вирус. Он содержится в большой концентрации не только в крови, но и, в первую очередь, в сперме, а также в менструальных выделениях и вагинальном (цервикальном) секрете. Кроме того, ВИЧ обнаруживается в грудном молоке, слюне, слезной и спинномозговой жидкости, в биоптатах различных тканей, поте, моче, бронхиальной жидкости, кале. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют кровь, сперма и вагинальный секрет, имеющие достаточную для заражения долю инфекта.

Ведущее значение в передаче ВИЧ имеет контактный механизм передачи возбудителя. Он включает половой и гемоконтактный (трансфузионный, парентеральный и при контакте с кровью, в том числе во время прохождения ребенка по родовым путям и при грудном вскармливании) пути передачи вируса. В любом случае, помимо наличия достаточной концентрации возбудителя в биологическом материале, необходимо его попадание во внутренние среды организма.

Половым путем такие особые условия происходят при контактах, которые сопровождаются микро- и макроповреждениями, а также механическим втиранием инфекционного материала. В этой связи, конечно же, огромное значение придается наличию воспалительных заболеваний половых органов, которые являясь выходными и входными воротами для возбудителя, значительно повышают уровень передачи ВИЧ-инфекции в обоих направлениях. Особенно интенсивная передача ВИЧ наблюдается при гомосексуальных половых контактах, при этом риск заражения пассивного гомосексуалиста в 3-4 раза больше, чем активного. Данная ситуация обусловлена большей травматизацией при анальных сношениях, чем при вагинальных, поскольку эпителий прямой кишки для половых сношений не приспособлен. Значительная вероятность заражения половым путем и при гетеросексуальных контактах с больными (“носителями”), причем инфицирование женщин от мужчин должно происходить несколько чаще, чем мужчин от женщин. Это связано с большей концентрацией вируса в семенной жидкости по сравнению с выделениями из женских половых путей. Однако на практике данный феномен не имеет такого существенного значения, поскольку при вагинальных сношениях условия для передачи ВИЧ (в первую очередь наличие воспалительных заболеваний или нарушений целостности слизистых оболочек половых органов) возникают не так уж часто. В этих ситуациях вероятность заражения напрямую зависит от длительности полового общения с ВИЧ-инфицированным.

Гемоконтактный путь передачи реализуется при переливании крови и некоторых ее препаратов, повторном использовании инфицированного медицинского инструментария, в том числе шприцев и игл. Чаще всего это происходит у наркоманов при внутривенном введении наркотических препаратов одними и теми же шприцами и иглами, либо при применении общего оборудования для использования наркотика, либо при употреблении

уже заведомо инфицированного наркотического средства (добавление инфицированной крови на этапе приготовления наркотика). В настоящее время это глобальная проблема для России, поскольку наркотический контакт является основным фактором риска заражения ВИЧ-инфекцией в стране. Рост числа зараженных наркоманов приводит к увеличению числа случаев заражения при гетеросексуальных связях. В свою очередь растущее число зараженных женщин увеличивает вероятность рождения инфицированных детей.

Что касается профессионального заражения ВИЧ медицинских работников, то в целом риск их инфицирования при половых контактах или употреблении наркотиков гораздо выше, чем при профессиональной деятельности. Считается, что заражение медицинского персонала при профессиональном контакте с ВИЧ-инфицированным пациентом и его биологическими материалами (в первую очередь уколы и разрезы) в среднем происходит лишь в 1 из 200-300 таких случаев.

Другим, менее значимым, является вертикальный механизм передачи возбудителя, который реализуется в организме беременной женщины, когда плод заражается в матке (трансплацентарный путь). Необходимо отметить, что риск передачи ВИЧ детям от сероположительных матерей составляет 15 - 30% (по некоторым источникам до 50%) и зависит от активности вирусной репликации и стадии заболевания. В целом от матери наиболее часто заражение ребенка происходит также контактно при травматизации родовых путей и ребенка во время родов. Возможно инфицирование детей через грудное молоко. В России были описаны случаи заражения неинфицированных кормящих женщин от зараженного ребенка, когда фактором передачи была кровь из повреждений в полости рта ребенка, а входными воротами - трещины околососковой области у матери (Покровский В.В., 1996).

Трансмиссивная передача ВИЧ практически невозможна, так как возбудитель в организме кровососов не размножается. Бытовая передача вируса при обычном общении людей не установлена. ВИЧ не передается через воздух, питьевую воду и пищевые продукты.

Восприимчивость к ВИЧ у людей всеобщая.

Патогенез. Проникнув в организм человека, возбудитель способен прямо инфицировать довольно много разных типов дифференцированных клеток: прежде всего CD4-лимфоциты (хелперы), а также моноциты/макрофаги, альвеолярные макрофаги легких, клетки Лангерганса, фолликулярные дендритные клетки лимфоузлов, клетки олигодендроглии и астроциты мозга, эпителиальные клетки кишки, эндотелиоциты сосудов, клетки шейки матки и т.д. Основным способом попадания ВИЧ внутрь клетки является его связывание со специфическим рецептором клеточной оболочки (молекулой CD4) с помощью гликопротеина gp120 и слияние с плазматической мембраной (благодаря гликопротеину gp41) с последующей пенетрацией через нее или путем эндоцитоза. После проникновения вирусного генома в цитоплазму информация с вирусной РНК с помощью обратной транскриптазы переписывается на ДНК. Затем к образовавшейся одностранный структуре ДНК с помощью того же фермента достраивается вторая нить ДНК. Линейная промежуточная форма ДНК транспортируется в ядро, где приобретает кольцевую форму, интегрируется с ДНК клетки с помощью фермента интегразы, превращаясь в ДНК-провирус. С момента наступления фазы интеграции не происходит транскрипции и трансляции с генов вируса. Подобно другим возбудителям медленных вирусных инфекций ВИЧ может длительное время находиться в организме человека в состоянии "носительства", не вызывая клинических симптомов болезни.

Ключевым вопросом патогенеза ВИЧ-инфекции является активация провируса. При этом активирующими факторами могут выступать различные антигены, цитокины, клеточные транскрипционные факторы, собственные и гетерологические трансактиваторы и др. Вирусная ДНК становится матрицей, с которой списывается РНК, собирающая новую вирусную частицу. Этот процесс во многом обуславливает протеаза вируса.

Процессы активации транскрипции и синтез белков-предшественников иногда принимают взрывообразный характер. Завершающим этапом морфогенеза ВИЧ является сборка вирусных частиц и выход их из клетки.

В целом полный жизненный цикл вируса реализуется довольно быстро, всего за 1-2 суток. При этом в день формируется до 1 млрд вирусных частиц. С одной стороны, это способствует накоплению значительного количества мутантных вариантов и является одним из механизмов, приводящих к изменчивости ВИЧ. Последнее, в свою очередь, помогает “ускользать” возбудителю из под иммунного надзора. ВИЧ имеет повышенную способность к мутациям, поскольку у него отсутствуют специальные механизмы корректировки генетических ошибок. В том числе довольно часты точечные мутации в виде замены одного нуклеотида другим, а также включения новых нуклеотидов или их выпадения. Этого вполне достаточно, чтобы изменить структуру вирусного белка. Кроме того, исследования последних лет показали, что при появлении в одной инфицированной клетке двух вариантов возбудителя они могут обмениваться генетическим материалом (рекомбинировать). Образование рекомбинантов является также одним из механизмов изменчивости ВИЧ. Все это приводит к возникновению новых штаммов, различающихся в том числе и по чувствительности к противовирусным препаратам.

С другой стороны, активная вирусная репликация напрямую в значительной степени коррелирует с клиническими проявлениями. Так, в острой фазе и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (при недостаточном антительном ответе) ежедневно может образовываться до 100 млн новых вирусных частиц. Кроме того, в ранней фазе заболевания количество пораженных ВИЧ CD4-клеток может достигать 1%. Однако в период отсутствия клинических проявлений количество последних уменьшается в 1000 раз и более на фоне снижения вирусной нагрузки.

Инфицированная клетка, в которой прошел цикл активной репликации вируса, подвергается прямой деструкции и цитолизу. Этот процесс, называемый еще цитонекрозом, есть один из основных феноменов цитопатогенного действия ВИЧ. Другими его компонентами являются образование синцитиев (в синцитий вовлекаются, с одной стороны, клетки, инфицированные ВИЧ и экспрессирующие на наружной мембране вирусные белки gp120 и gp41, и, с другой стороны, клетки, необязательно инфицированные ВИЧ, но имеющие на наружной мембране молекулы CD4), патогенные эффекты отдельных белков вируса (gp120, секретлируемый во внеклеточную среду в виде растворимых отдельных молекул), хроническая инфекция клеток без скоростного цитолиза (моноциты/макрофаги, клетки ЦНС, эпителиоциты кишечника).

Причиной уменьшения CD4-клеток могут быть цитокины, секретлируемые инфицированными ВИЧ макрофагами: фактор некроза опухолей и интерлейкин-1. Их повышенная секреция запускает механизм запрограммированной гибели клетки - апоптоз. Активированные CD8-лимфоциты (супрессоры) способны затормозить этот процесс посредством секреции других цитокинов. Полагают, что данный механизм определяет длительность бессимптомной фазы. Установлено также, что прогрессия ВИЧ-инфекции и цитоллиз лимфоцитов обусловлены дисгармонией взаимодействия цитокинов, вырабатываемых субпопуляциями CD4-лимфоцитов, за счет повышения продукции цитокинов Т-хелперами 2-го типа (интерлейкин-4, интерлейкин-10) и уменьшения - Т-хелперами 1-го типа (интерлейкин-2, гамма-интерферон).

ВИЧ по своей природе в первую очередь является иммуотропным, поэтому иммунная система начинает играть все более активную роль в общем патогенезе заболевания. Постепенно нарастает процесс физического разрушения CD4-лимфоцитов (главная клетка-мишень для ВИЧ), соответственно, возрастает количество CD8-лимфоцитов, причем уже в ранние периоды от начала инфекционного процесса. Нарушается функциональное состояние Т-лимфоцитов, проявляющееся существенным снижением их способности реагировать на различные митогены и антигены еще задолго до очевидного падения CD4-клеток. Достоверно уменьшается активность нормальных

киллеров, отмечается не только нарушение морфологии макрофагально-моноцитарных клеток, а также выраженные изменения их функций.

Таким образом, постоянная вирусная активность, направленная на подавление CD4-клеток, приводит к их уменьшению. Это является главной особенностью патогенеза заболевания. При этом динамика развития дефицита CD4-клеток прямо коррелирует с клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции.

К настоящему времени установлено, что в основе иммуносупрессии существенную роль играет не только прямое цитопатическое действие вируса, но и ряд опосредованных процессов. В начальные сроки течения инфекции идет выработка противовирусных антител. Какую-то часть вирусного пула такие антитела инактивируют, но остановить прогрессию инфекционного процесса не способны. Вирус забегает вперед и бьет иммунную систему еще до того, как она выработает ответ на предыдущий удар. Однако именно способность иммунной системы человека длительно сопротивляться ВИЧ и обуславливает длительность течения заболевания и существования этого организма в качестве источника инфекции. Поликлональная активация В-лимфоцитов приводит к повышению общего содержания иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов. Однако при общем повышении уровня иммуноглобулинов продукция их различных классов разбалансирована. Циркулирующие иммунные комплексы, состоящие из вирусных антигенов и антител к ним, также способствуют распространению инфекции. В их составе вирусы могут беспрепятственно транспортироваться в кровь и ткани, сохраняя способность инфицировать чувствительные клетки. Кроме того, по неизвестным причинам комплемент человека не способен инактивировать вирус в комплексе "антиген-антитело". Возникают серьезные аутоиммунные процессы. Так, антитела могут разрушать неинфицированные клетки, на которых сорбированы вирусные белки; агрегированные gp120 антитела оказывают усиленное токсическое действие на неинфицированные Т-хелперы и другие клетки.

К сожалению, как представляется в настоящее время, по совокупности последствий в иммунопатогенезе при ВИЧ-инфекции активное повреждающее действие возбудителя преобладает над возможностями естественной защиты организма от этого вируса, неотвратимо наступает декомпенсация, и в результате обеспеченного ВИЧ иммунодефицита развиваются вторичные патологические процессы в виде оппортунистических (преимущественно условно-патогенных) инфекций и злокачественных опухолей.

ВИЧ является не только иммунотропным, но и нейротропным вирусом. Более того, по частоте поражения различных органов и систем при данном заболевании нервная система стоит на втором месте после иммунной. Существуют следующие компоненты патогенеза повреждения мозга при данном заболевании: нейротоксичность растворимого вирусного белка gp120; прямое цитопатогенное действие вируса на инфицированные им клетки нервной системы; поражение эндотелиальных клеток сосудов сплетений мозга и эпендимы желудочков с развитием вирус-индуцированного васкулита; повреждающее действие противовирусных антител и сенсibilизированных лимфоцитов против ВИЧ-инфицированных клеток мозга и перекрестно реагирующих собственных мозговых антигенов; снижение продукции нейропептидов – гормонов эпифизарно-гипоталамического комплекса; поражение мозга оппортунистическими инфекциями и опухолями. Слизистые оболочки и кожа, содержащие клетки моноцитарно-макрофагальной системы, в частности, эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта, также вовлекаются в патологический инфекционный процесс. Можно предполагать, что прямое повреждающее действие ВИЧ существует в отношении тех типов клеток (и, соответственно, тканей и органов), про которые известно, что вирус способен их инфицировать, интегрироваться в геном и выходить в репликацию при подходящих условиях.

Симптомы и течение. ВИЧ-инфекция характеризуется многолетним течением. При этом в общих чертах инфекционный процесс проходит следующую определенную стадийность. После заражения через некоторое время происходит активная вирусная репликация в крови, которая сопровождается гибелью части CD4-клеток и развитием сероконверсии с появлением антител к возбудителю. У некоторых больных в этот период наблюдается ответная реакция организма в виде клинико-лабораторного симптомокомплекса, исчезающего через определенный промежуток времени. В последующем, на фоне примерно равной борьбы иммунной системы и возбудителя, активность последнего несколько снижается. Это проявляется отсутствием клинической симптоматики и снижения количества CD4-клеток. Однако многолетняя изнуряющая борьба приводит к ослаблению защитных сил организма. В результате активность вирусной репликации начинает нарастать, происходит прогрессирующее уменьшение уровня CD4-клеток, сопровождающееся постепенным усилением проявлений оппортунистических инфекций или новообразований. Последние со временем прогрессируют и приводят больного к стойкой нетрудоспособности и, в конечном итоге, к смерти. Среднюю продолжительность жизни ВИЧ-инфицированного человека (не получающего противовирусную терапию) сейчас оценивают в 12 лет.

Течение ВИЧ-инфекции отражается с помощью клинических классификаций. В России считается основной и рекомендуется для практического использования классификация, предложенная академиком В.И.Покровским и соавт. в 1989 году и усовершенствованная ими в 2001 году:

1. Стадия инкубации
2. Стадия первичных проявлений
 - А - бессимптомная сероконверсия
 - Б - острая инфекция без вторичных заболеваний
 - В - острая инфекция с вторичными заболеваниями
3. Латентная стадия
4. Стадия вторичных заболеваний
 - А - потеря массы тела менее 10%; поверхностные грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы
фазы: прогрессирование или ремиссия (спонтанное, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии)
 - Б - прогрессирующая потеря массы тела более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка более 1 месяца; волосистая лейкоплакия; туберкулез легких; повторные или стойкие бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши
фазы: прогрессирование или ремиссия (спонтанное, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии)
 - В - кахексия; генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, легких; атипичные микобактериозы; внелегочный туберкулез; диссеминированная саркома Капоши; поражения ЦНС различной этиологии
фазы: прогрессирование или ремиссия (спонтанное, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии)
5. Терминальная стадия

Установлено, что *инкубационный период* (от момента инфицирования до первых клинических проявлений или сероконверсии) продолжается от 2-4 недель до 2-3 месяцев, а, по некоторым данным, и дольше, однако это происходит крайне редко. Длительность его зависит от пути заражения, дозы и вирусологических свойств самого возбудителя, а также от реактивности иммунной системы макроорганизма. В данный промежуток времени верифицировать ВИЧ-инфекцию можно только обнаружив сам вирус, его антигены или генный материал. В некоторых случаях высокий риск заражения можно предполагать при наличии весомых доказательств, установленных при сборе эпидемиологического анамнеза. Инкубационный период завершается либо клинической манифестацией - острой первичной инфекцией, либо при ее отсутствии - появлением антител к ВИЧ (сероконверсия, также как и клиническая симптоматика, свидетельствует об активной ответной реакции организма человека на инфекцию).

Стадия первичных проявлений. Клинические признаки *острой инфекции* часто имеют неспецифический характер. Некоторые авторы отождествляют ее с “мононуклеозоподобным” синдромом, другие - с “краснухоподобным”, острым респираторным заболеванием и т.п. Клиническая манифестация определяется синдромом общей интоксикации (выраженность которого может быть различной), слабостью, лихорадкой, болью в мышцах и суставах, снижением аппетита, тошнотой, рвотой, катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, тонзиллитом, полилимфаденитом, гепатоспленомегалией, уменьшением массы тела, диареей, нередко этим явлениям сопутствует сыпь на коже (чаще пятнистая или пятнисто-папулезная не более 5-7 мм в диаметре, преимущественно на лице и туловище, а иногда и на конечностях, включая ладони и стопы), а также изъязвления на слизистых оболочках ротовой полости и половых органов. Кроме того, могут регистрироваться преходящие нарушения деятельности центральной нервной системы - от головных болей и периферической невропатии (плечевая плексопатия, мононевриты черепных или периферических нервов, острая демиелинизирующая полиневропатия) до развития асептического менингоэнцефалита и острой обратимой энцефалопатии с потерей ориентации, памяти и сдвигами в сознании.

При лабораторном исследовании периферической крови в начале клинической манифестации отмечается лимфопения, которая в последующем сменяется относительным лимфоцитозом. Своеобразная реакция со стороны лимфоцитов объясняется достоверным уменьшением количества CD4-клеток с дальнейшим некоторым возрастанием числа CD8-клеток. Также в крови возможны незначительные тромбоцитопения и повышение СОЭ. Таким образом, значительное снижение уровня CD4-клеток даже у пациентов с ранней ВИЧ-инфекцией может приводить к развитию оппортунистических инфекций. Вот почему разделяют острую инфекцию *с присутствием или отсутствием вторичных заболеваний*. Следует отметить, что присоединение последних в данный период заболевания в некоторых случаях может приводить к летальному исходу. В первую очередь это касается детей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и ослабленных больных.

Специфические антитела к ВИЧ в сыворотке крови начинают обнаруживаться уже через 1 неделю после начала острых проявлений, а после 2-х недель - большинство больных уже четко серопозитивны. Однако у незначительной части пациентов их выявляют не в начале, а по завершению острой фазы. Это делает весьма затруднительной диагностику острой ВИЧ-инфекции, особенно с учетом неспецифической клинической картины. Продолжительность острой ВИЧ-инфекции составляет от 1 - 2 недель до месяца. При этом необходимо отметить, что острая фаза развивается не у всех ВИЧ-инфицированных и в виду трудности ее установления процент таких случаев от общего числа не берется оценить никто. Некоторые исследователи считают, что манифестация острой сероконверсии при инфекции ВИЧ является признаком вероятной быстрой прогрессии к тяжелому клиническому СПИДу.

Следует заметить, что на практике большинство ВИЧ-инфицированных выявляется через несколько лет после первичных проявлений болезни. В этой связи логично предположить наличие стертого (субклинического) течения данного периода ВИЧ-инфекции, когда пациенты не теряют трудоспособности и не считают необходимым обращаться за медицинской помощью. Более того, часто при беседе с ВИЧ-инфицированными не удается обнаружить анамнестических признаков острой ВИЧ-инфекции. В данных случаях стадия первичных проявлений трактуется как **бессимптомная сероконверсия**, характеризующаяся лишь появлением антител к возбудителю. При этом антитела по срокам появляются несколько позже, чем при клинически манифестной острой ВИЧ-инфекции. В целом, у 90-95% ВИЧ-инфицированных антитела к вирусу появляются в течение 3-х месяцев после заражения, у 5-9% - в течение 3-6 месяцев и лишь у 0,5-1% - в более поздние сроки.

Латентная стадия. Период, когда компенсаторные возможности макроорганизма способны поддерживать уровень иммунитета, достаточный для защиты от вторичных заболеваний, называют латентным. Длится он многие годы, в среднем – 5-7 лет. Он начинается сразу после стадии первичных проявлений, а при наличии острой фазы – после стихания клинической симптоматики и появления в крови антител к вирусу. Поначалу положительные серологические реакции на ВИЧ-инфекцию в иммуноферментном анализе (ИФА) и иммуноблотинге (ИБ) при отсутствии клинических признаков заболевания являются единственной характеристикой инфекционного процесса. Однако бессимптомную латентную стадию назвать нельзя, поскольку единственным клиническим проявлением ВИЧ-инфекции может быть увеличение лимфатических узлов. В целом, определение синдрома персистирующей генерализованной лимфаденопатии (ПГЛ) таково: увеличенные лимфоузлы не менее 1 см в диаметре в двух или более несоприкасающихся внепаховых локусах, сохраняющие свой вид по меньшей мере три месяца в отсутствие какого-либо текущего заболевания или лечения, которое могло бы вызывать такой эффект. При этом клинические наблюдения за ВИЧ-инфицированными в данной стадии заболевания свидетельствуют об их эластической консистенции, безболезненности при пальпации, неспаянности с окружающими тканями, асимметричном расположении и лабильности увеличения (вовлечение в процесс все новых и новых лимфоузлов с тенденцией к изменению размеров старых).

Помимо генерализованной лимфаденопатии в латентной стадии могут наблюдаться незначительное увеличение печени и селезенки. Считается, что длительность данной стадии напрямую зависит от абсолютного количества CD4-лимфоцитов. При этом снижение их уровня до 500 в мкл и ниже является критическим. Вследствие чего резко повышается вероятность перехода заболевания в следующую стадию вторичных заболеваний.

Стадия вторичных заболеваний характеризуется развитием на фоне нарушенного иммунитета бактериальных, вирусных, грибковых, протозойных инфекций и (или) опухолевых процессов. **Фазу 4А** (слабо выраженную, ранние признаки болезни) можно рассматривать как переходную от ПГЛ к СПИД-ассоциированному комплексу (САК). Обнаруживаются астенический синдром, снижение умственной и физической работоспособности, ночная потливость, периодический подъем температуры до субфебрильных цифр, неустойчивый стул, потеря массы тела менее 10%. Данная фаза заболевания протекает без значимых оппортунистических инфекций и инвазий, а также без развития саркомы Капоши и других злокачественных опухолей. Как правило, их предвестники в виде умеренно выраженных клинических проявлений наблюдаются на коже и слизистых оболочках (стафилококковая пиодермия, синегнойная инфекция, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, включая бактериальные фарингиты и синуситы; инфекции вирусом простого герпеса первого и второго типов (ВПГ1 и ВПГ2), герпеса третьего типа (Varicella Zoster), вирусом папилломы человека (бородавки и остроконечные кондиломы), контагиозного моллюска; кандидозные

поражения (кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз, кандидоз кожи), руброфития; ксероз, себорейный дерматит, рецидивирующий афтозный стоматит). В целом, частота кожных поражений у больных ВИЧ-инфекцией регистрируется приблизительно в 90% случаев на разных стадиях болезни. При этом у одного больного может быть одновременно по меньшей мере два и более кожных поражений. Последние нередко принимают хроническое рецидивирующее течение и склонны к обширному распространению.

Кроме поражения кожи и слизистых оболочек в данной фазе ВИЧ-инфекции может наблюдаться (значительно реже) и некоторая *психоневрологическая симптоматика*. В целом, клинические проявления поражений нервной системы встречаются почти у половины больных на различных стадиях заболевания, а у 4-5% из них неврологические симптомы становятся первым клиническим проявлением манифестации болезни. Необходимо отметить, что существенной причиной нарушения функций нервной системы, особенно на ранних стадиях болезни, является реакция личности на заражение и заболевание, поскольку сам факт наличия ВИЧ-инфекции у больного следует рассматривать как выраженный патологический стресс. Что касается данной стадии заболевания, то психоневрологическая симптоматика, обусловленная непосредственным действием возбудителя на нервную ткань, чаще всего характеризуется слабо выраженными познавательно-двигательными расстройствами (начальные проявления СПИД-дементного комплекса). При этом, по меньшей мере, может наблюдаться нарушение двух из следующих компонентов познавательной функции: памяти, исполнительной функции, внимания и/или скорости движения, способности к восприятию и др.

Фаза 4B (умеренно выраженная, "промежуточные" признаки) по клиническим проявлениям болезни близка понятию САК. При этом имеются какие-либо общие симптомы или признаки СПИДа без генерализации оппортунистических инфекций или опухолей, встречающихся на более поздних стадиях заболевания. То есть в данный период болезни речь идет о более серьезных поражениях, чем в фазе 4A, и не о смертельных, по сравнению с фазой 4B. Характерны: необъяснимая пролонгированная лихорадка перемежающегося или постоянного типа более 1 месяца, необъяснимая хроническая диарея более 1 месяца, потеря веса более 10% массы тела. Отмечаются более глубокие изменения на коже и слизистых оболочках, имеющие склонность к распространению и повторному рецидивированию (опоясывающий лишай, волосатая лейкоплакия, некротический гингивит и периодонтит, бациллярный ангиоматоз, локализованная саркома Капоши).

В данной фазе ВИЧ-инфекции могут наблюдаться бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные поражения внутренних органов, но без диссеминации инфекционного процесса. Среди них наиболее часто развиваются бактериальные или грибковые поражения легких. Возбудителями *бактериальных пневмоний* у ВИЧ-инфицированных больных чаще всего бывают *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Кроме того, пневмонию могут вызывать стафилококки, нокардии, легионеллы, микоплазмы, родококки, стрептококки группы В, клебсиеллы, протей, эшерихии, синегнойная палочка и некоторые анаэробные бактерии. Нередко возникают микробные, вирусно-микробные и микробно-протозойные ассоциации. Симптоматика бактериальных пневмоний у ВИЧ-инфицированных больных достаточно типична и практически не отличается от клинических проявлений пневмоний у лиц, не зараженных ВИЧ: синдром общей интоксикации, повышение температуры тела, кашель с мокротой, влажные хрипы, уплотнение в легких, соответствующая рентгенологическая картина и т.д. Особое место занимает *туберкулез легких*, который и сам по себе остается очень важной проблемой, в особенности для России. Считается, что наличие ВИЧ у ранее переболевших туберкулезом в 30% случаев приводит к рецидиву туберкулеза. *Грибковые поражения* (кандидоз, криптококкоз, реже - аспергиллез, споротрихоз, мукормикоз, эндемичные

микозы - гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, бластомикоз, пенициллез) у ВИЧ-инфицированных больных также встречаются довольно часто. Входными воротами инфекции чаще всего являются легкие. Проникшие сюда грибы создают первичный очаг инфекции. При этом активация латентной инфекции происходит по мере развития иммунодефицита.

Патогенез *идиопатической тромбоцитопенической пурпуры*, вероятно, обусловлен прямым поражением ВИЧ мегакариоцитов, содержащих рецепторы CD4 (последние отсутствуют на тромбоцитах). Помимо этого механизма, тромбоцитопения у ВИЧ-инфицированных может быть связана с аутоиммунной агрессией. На фоне прогрессирующей иммуносупрессии определяется тенденция к анемии. Лейкопения обусловлена главным образом лимфопенией и лишь в незначительной степени нейтропенией. Вирус активно размножается, нарастают признаки иммунодефицита. Выявляется снижение количества CD4-лимфоцитов до 200-300/мкл.

Фаза 4В болезни (выраженная, поздние признаки) соответствует стадии развернутого СПИДа. Как правило, она развивается при длительности инфекционного процесса более 5 лет. Нарастающая несостоятельность иммунной системы приводит к развитию двух основных клинических проявлений СПИДа - оппортунистических инфекций и новообразований, которые принимают генерализованный диссеминированный характер и являются смертельно опасными. Кроме этого, необходимо помнить, что любые патогенные микроорганизмы вызывают необычно тяжелые клинические состояния.

Среди *бактериальных инфекций* наибольшую актуальность приобретают туберкулез (как легочный, так и внелегочный), атипичный микобактериоз, возвратные пневмонии и генерализованный сальмонеллез. Среди *грибковых инфекций* прежде всего следует выделить грибы рода *Candida*, которые распространены повсеместно и у больных ВИЧ-инфекцией могут вызывать поражение любого органа, начиная с кожи и заканчивая тяжелыми проявлениями эзофагита или кандидемией. К наиболее важным повсеместно распространенным оппортунистическим грибковым инфекциям относится и криптококкоз (экстрапульмональный), проявляющийся, как правило, менингитом или менингоэнцефалитом и диссеминацией вплоть до сепсиса. Среди *вирусных поражений* чаще всего манифестируют инфекции, вызываемые семейством герпесвирусов (вирусы простого герпеса 1 и 2 типа, *Varicella Zoster*, цитомегаловирус), а также прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (один из паповавирусов – вирус полиомы JC (Якоба-Крейцфельта)). Основными среди *протозойных оппортунистических инвазий* при ВИЧ-инфекции являются пневмоцистоз, токсоплазмоз, криптоспоридиоз, изоспороз. В последние годы у больных СПИДом все чаще выявляют микроспоридиоз, циклоспороз, бластоцистоз, акантамебиаз. Необходимо отметить, что этиология развивающихся оппортунистических инфекций, осложняющих ВИЧ-инфекцию в стадии вторичных заболеваний, вообще может быть самой различной и во многом определяется бытовыми, климатическими и природными условиями, в которых проживает больной человек. К наиболее значимым *новообразованиям*, которые встречаются при ВИЧ-инфекции на фоне глубокого иммунодефицита, относятся саркома Капоши и неходжкинские лимфомы (с более частой локализацией в ЦНС). У ВИЧ-инфицированных женщин на стадии развернутого СПИДа нередко обнаруживается злокачественная карцинома шейки матки, связанная с вирусом папилломы человека 16, 18 или 31 типа.

Диагноз развернутого СПИДа может быть поставлен, если имеются ярковыраженные признаки *ВИЧ-кахексии (синдром истощения, обусловленный действием ВИЧ)*. Данный синдром трактуется как значительная произвольная потеря массы тела более 10% от первоначальной при наличии хронической диареи (жидкий стул не менее 2-х раз в день на протяжении более 1 месяца) и необъяснимой лихорадке интермиттирующей или постоянной на протяжении более 1 месяца, а также хронической слабости. При этом должны отсутствовать какие-либо сопутствующие заболевания или

состояния (кроме ВИЧ-инфекции), которыми можно было бы объяснить данный симптомокомплекс. В настоящее время принято считать, что этот вид энтеропатии возникает вследствие прямого действия ВИЧ не только на клетки иммунной системы кишечника (CD4-лимфоциты, макрофаги), но и на серотонинпроизводящие хромоафинные клетки. Гистологическое исследование биоптатов тощей кишки позволило выявить атрофию ворсинок, гиперплазию крипт и увеличение содержания интраэпителиальных лимфоцитов.

Особо стоит остановиться на *ВИЧ-энцефалопатии (СПИД-дементный комплекс)*, начальные проявления которой иногда регистрируются уже в фазе 4А и 4Б. В основе СПИД-дементного комплекса лежит подострый энцефалит, вызванный ВИЧ. Диагноз СПИД-деменции устанавливают на основании следующих критериев: нарушения познавательной, поведенческой и двигательной функций, прогрессирующие в течение недель и месяцев; отсутствие сопутствующих заболеваний или состояний (отличных от ВИЧ-инфекции), которые могут обусловить эти изменения; отсутствие оппортунистических инфекций или опухолей головного мозга, исключенных с помощью клинико-инструментальных и лабораторных тестов, в том числе путем исследования спинномозговой жидкости. Прогрессирующая вакуолярная миелопатия также является результатом прямого поражения спинного мозга ВИЧ. Она в значительной части случаев сочетается с деменцией, но может развиваться изолированно или преобладать в клинической картине ВИЧ-инфекции. Периферические нейропатии (дистальная симметричная полинейропатия, воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) и поражения мышц, обусловленные непосредственным воздействием ВИЧ, также неоднократно встречаются на данной стадии болезни.

Довольно часто в период развернутого СПИДа выражены тромбоцитопения, анемия, нейтропения. Определяется глубокая иммунодепрессия, при которой количество CD4-лимфоцитов снижается менее 200/мкл. Со временем наступает **терминальная стадия**, особенно при уменьшении CD4-клеток до 50/мкл, когда заболевание неуклонно прогрессирует даже на фоне адекватной терапии, что в конечном итоге приводит к смерти больного.

Длительное клиническое наблюдение за больными ВИЧ-инфекцией показало, что после появления вторичных заболеваний у них могут наблюдаться длительные периоды ремиссии. Вот почему в стадии вторичных заболеваний должны выделяться фазы прогрессирования (при наличии клинических проявлений вторичных заболеваний) и ремиссии (когда их клинические проявления отсутствуют). Кроме того, с прогностической точки зрения и в отношении тактики ведения больного принципиально важно - происходит ли прогрессирование (ремиссия) спонтанно или на фоне противоретровирусной терапии, а также получал ли больной лечение ранее или получает его в настоящее время.

Однако следует отметить, что подробно здесь приведенная классификация не свободна от некоторых недостатков. Главным из них является отсутствие жесткой привязанности к результатам лабораторных исследований состояния иммунной системы. Вот почему в 1993 году центром по контролю за заболеваниями (CDC, США) принята классификация, предусматривающая взаимосвязь клинических и иммунологических (уровень CD4-клеток) признаков ВИЧ-инфекции. Она включает 3 клинические категории (А, В, С) и 3 категории содержания Т-хелперов (более 500/мкл, 200-499/мкл, менее 200/мкл). Клиническая категория А включает острую ВИЧ-инфекцию, бессимптомную ВИЧ-инфекцию и персистирующую генерализованную лимфаденопатию (ПГЛ). Важнейшими синдромами категории В являются: бацилярный ангиоматоз; орофарингеальный и/или вагинальный кандидоз, персистирующий более 1 месяца или плохо поддающийся лечению; выраженная цервикальная дисплазия (карцинома); лихорадка более 38,5⁰С или диарея более 1 месяца; волосатая лейкоплакия; рецидивирующий или диссеминированный опоясывающий герпес; идиопатическая

тромбоцитопеническая пурпура; листериоз; легочный туберкулез; воспалительные заболевания таза; периферическая нейропатия. Категория С практически соответствует фазе развернутого СПИДа по классификации В.И. Покровского. Согласно классификации CDC, диагноз СПИДа устанавливается всем лицам с клинической категорией С (независимо от содержания CD4-клеток), а также больным, имеющим уровень CD4-клеток ниже 200/мкл, даже при наличии клинических категорий А или В и отсутствии категории С.

Диагноз. Специфическая лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции проводится на основании выявления антител к ВИЧ, антигенов и генного материала вируса, а также самого возбудителя. Крайне велико ее значение на ранних стадиях заболевания, особенно в тех случаях, когда отсутствует клиническая симптоматика. Традиционным материалом для определения антител к ВИЧ продолжает оставаться сыворотка или плазма крови, хотя в настоящее время спектр биологических материалов расширен. Иммуноферментный анализ (ИФА) является основным, наиболее широко применяемым методом определения общих антител к вирусу. При постановке ИФА в случае получения положительного результата анализ проводится еще два раза (с той же сывороткой и в той же тест-системе). При получении хотя бы еще одного позитивного результата сыворотка направляется в референс-лабораторию, где повторно исследуется в другой тест-системе. При получении положительного результата диагностика ВИЧ-инфекции продолжается более специфичным методом иммунного блоттинга (ИБ), позволяющего выявить антитела к отдельным белкам ретровируса. При получении отрицательного результата сыворотка повторно исследуется в третьей тест-системе. В данной ситуации, в зависимости от результатов последнего тестирования, либо выдается заключение об отсутствии антител к ВИЧ, либо сыворотка направляется на исследование в ИБ.

Результаты, полученные в иммунном блоттинге, могут интерпретироваться как положительные (обнаруживаются антитела к двум или трем гликопротеинам возбудителя – gp41, gp120, gp160 для ВИЧ-1 и gp36, gp105, gp140 для ВИЧ-2), отрицательные (отсутствуют антитела к какому-либо антигену) и сомнительные (выявляются антитела к одному гликопротеину и/или любым протеинам – p17, p24, p31, p51, p55, p66 для ВИЧ-1 и p18, p26, p56, p68 для ВИЧ-2). При получении отрицательного результата анализа в ИБ выдается заключение об отсутствии антител к ВИЧ. При получении сомнительного результата обследуемому назначается динамическое наблюдение, а также проводятся повторные исследования на антитела к вирусу через 3 месяца и при сохранении неопределенных результатов – еще через 3 месяца. Если через 6 месяцев после первого обследования вновь будут получены сомнительные результаты, и у пациента не будут выявлены клинико-эпидемиологические признаки ВИЧ-инфекции, то результат расценивается как ложноположительный. Только после положительного результата в ИБ возможно заключение об инфицированности лица ВИЧ.

Также существуют другие методы лабораторной диагностики, позволяющие идентифицировать антигены ВИЧ (p24 методом ИФА), генный материал возбудителя (РНК методом ПЦР) и сам вирус. Значение данных методик велико особенно в начале болезни еще до появления антител, когда инфицирование уже произошло, а также на поздних стадиях заболевания, когда количество антител может снижаться вплоть до полного исчезновения. Однако для диагностики ВИЧ-инфекции они используются реже, чем определение антител к вирусу, по целому ряду причин. В частности, белок p24 возможно выявлять только до его связывания с антителами, а чувствительность ПЦР в целом по литературным данным на 1-2% ниже, чем чувствительность ИФА. Более того, специфичность ПЦР во многом определяется качеством используемых в наборе ингредиентов, особенно праймеров. В свою очередь это может приводить к появлению как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов. Что касается количественного определения РНК ВИЧ (уровень виремии или вирусная нагрузка, то есть количество копий РНК в миллилитре крови), то оно позволяет прогнозировать течение

заболевания (повышение вирусемии является наиболее ранним признаком начинающегося прогрессирования болезни и наоборот), а также имеет большое значение для оценки эффективности противовирусной терапии. Выделение, культивирование и идентификация вируса в клеточных культурах является достоверным признаком инфицирования ВИЧ. Однако этот метод малодоступен, трудоемок, требует длительного времени, высокой квалификации исполнителей и специального оборудования. Поэтому он используется практически только в научных целях.

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от серопозитивных матерей, сложна в связи с циркуляцией в течение первого года жизни материнских антител к ВИЧ, которые затем могут исчезать. В этой связи критериями, свидетельствующими о наличии у ребенка ВИЧ-инфекции, является обнаружение у него антител к ВИЧ в возрасте 18 и более месяцев, а также повторное выявление р24 и РНК вируса в первое полугодие жизни. Отсутствие антител к возбудителю у ребенка в возрасте 18 месяцев, рожденного от инфицированной ВИЧ матери, а также повторные отрицательные результаты на наличие р24 и РНК вируса в течение первых 6 месяцев, вероятно, являются критериями, свидетельствующими против диагноза ВИЧ-инфекции. С другой стороны, заражение вирусом в неонатальном периоде может индуцировать гипогаммаглобулинемию. При этом исчезновение (отсутствие) антител не является достаточным основанием для снятия диагноза. В этой связи большую диагностическую ценность приобретает определение р24 (в большей степени) и РНК ВИЧ. Тем не менее во всех таких случаях целесообразно наблюдение не менее 3 лет после рождения.

Возможность клинической диагностики стадий ВИЧ-инфекции осуществляется в соответствии с симптомами и синдромами, представленными в классификации В.И.Покровского. В некоторых случаях высокий риск заражения можно предполагать при наличии весомых доказательств, установленных при сборе эпидемиологического анамнеза. Согласно рекомендациям ВОЗ диагностика развернутого СПИДа возможна без лабораторного подтверждения диагноза при условии наличия у пациентов надежно подтвержденных СПИД-индикаторных болезней и при отсутствии других причин тяжелого иммунодефицита (первичный иммунодефицит, длительное систематическое лечение кортикостероидами или другая иммуносупрессивная или цитотоксическая терапия, гемобластозы) в течении 3-х месяцев до появления индикаторного заболевания. Ими являются: кандидоз слизистых оболочек пищевода, трахеи, бронхов или легких; внелегочный криптококкоз; криптоспоридиоз с диареей более 1 месяца; цитомегаловирусные поражения различных органов, помимо печени, селезенки или лимфоузлов у больного старше 1 месяца; инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса, проявляющаяся язвами на коже и/или слизистых оболочках, которые персистируют более 1 месяца, а также бронхитом, пневмонией или эзофагитом любой продолжительности, поражающим больного в возрасте старше 1 месяца; генерализованная саркома Капоши у больных моложе 60 лет; лимфома (первичная) головного мозга у больных моложе 60 лет; лимфоцитарная интерстициальная пневмония и/или легочная лимфоидная гиперплазия у детей в возрасте до 12 лет; диссеминированная инфекция, вызванная атипичными микобактериями с внелегочной локализацией или локализацией (дополнительно к легким) в коже или в шейных, или прикорневых лимфоузлах; пневмоцистная пневмония; прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия; токсоплазмоз головного мозга у больного старше 1 месяца.

Исследования показателей иммунитета являются неспецифичными для ВИЧ, но информативными при доказанной ВИЧ-инфекции. Прежде всего это касается определения общего количества CD4-лимфоцитов. Уровень их снижения позволяет судить о глубине развившегося иммунодефицита, вероятности возникновения оппортунистических инфекций, прогнозировании течения ВИЧ-инфекции, потребности в противоретровирусной терапии и химиопрофилактике вторичных заболеваний. Кроме

того, оценка динамики содержания CD4-лимфоцитов в процессе лечения является одним из основных критериев его эффективности.

Лечение. Поскольку в настоящее время отсутствует возможность полной элиминации ВИЧ из организма человека цель терапии заключается в максимальном продлении жизни и обеспечении как можно более длительном сохранении качества жизни инфицированных лиц. Поэтому общими принципами терапии ВИЧ-инфекции являются предупреждение прогрессирования болезни, сохранение состояния хронической вялотекущей инфекции, ранняя диагностика и своевременное лечение оппортунистических вторичных болезней. В этой связи базисная этиотропная терапия больных ВИЧ-инфекцией включает в себя противоретровирусную терапию (направленную на подавление репликации вируса), а также химиопрофилактику и химиотерапию вторичных заболеваний.

Противоретровирусная терапия. К настоящему времени разработано значительное количество специфических антиретровирусных средств, которые по механизму действия подразделяются на две группы: ингибиторы обратной транскриптазы (нуклеозидные и нуклеозидные) и ингибиторы протеазы. К нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы относятся: производные тимидина (зидовудин, азидотимидин - 600 мг/сут, фосфазид – 600-800 мг/сут, ставудин - 60-80 мг/сут), производные аденина (диданозин - 250-400 мг/сут), производные цитидина (зальцитабин - 2,25 мг/сут, ламивудин - 300 мг/сут), производные гуанина (абакавир – 600 мг/сут). К нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы относятся: невирапин (400 мг/сут), ифавиренц (600 мг/сут), делавирдин (1200 мг/сут). К ингибиторам протеазы относятся: саквинавир (1,6-3,6 г/сут), индинавир (2,4 г/сут), нельфинавир (2,25 г/сут), ритонавир (1,2 г/сут), ампренавир (2,4 г/сут).

Ранее противовирусная терапия осуществлялась одним только зидовудином. При этом срок выживания после клинических проявлений СПИДа продлевался в среднем до 2-х лет (в отличие от 6 месяцев без лечения). С 1996 года было предложено проводить комбинированную терапию ВИЧ-инфекции двумя, а лучше тремя (высоко активная антиретровирусная терапия – ВААРТ) препаратами. Изучение сочетанного лечения выявило выраженный терапевтический эффект (до 80-90%) в сравнении с монотерапией (до 20-30%). Наиболее часто 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (один из них, как правило, производный тимидина) сочетают с 1 ингибитором протеазы. В последние годы стали применять схемы, при которых назначается не один, а два ингибитора протеазы (всего 4 препарата). Одним из них является ритонавир. Он способен значительно увеличивать концентрацию препаратов в крови и замедлять их выведение. В результате ингибиторы протеазы используются в меньших дозах и с большими интервалами, что позволяет повысить эффективность терапии, улучшить ее переносимость и снизить стоимость. Реже в качестве альтернативных вариантов лечения (неэффективность вышеперечисленных схем) применяют другие сочетания антиретровирусных препаратов: два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы и один нуклеозидный или сочетание ингибитора протеазы с нуклеозидным и нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы. Однако их эффективность и безопасность менее изучена. Схемы с применением четырех (за исключением ритонавира), а иногда и пяти препаратов используются исключительно как схемы резерва.

Основным показанием к назначению противоретровирусной терапии является наличие клинической симптоматики (острая ВИЧ-инфекция и стадия вторичных заболеваний). При отсутствии клинических признаков заболевания лабораторными показаниями к началу ВААРТ служат снижение содержания CD4-лимфоцитов менее 350 клеток в 1 мкл или уровень вирусемии более 55000 копий РНК в 1 мл (для бессимптомной сероконверсии – более 100000 копий/мл). Следует отметить, что для решения вопроса о целесообразности начала терапии необходимо как минимум двукратное исследование данных показателей с интервалом не менее 4-х недель.

Оценку эффективности противоретровирусной терапии осуществляют на основании следующих критериев: достижение клинической ремиссии, снижение уровня вирусии вплоть до ее исчезновения, повышение содержания CD4-клеток. При хорошем эффекте от лечения уже через 1-3 месяца наблюдается значимое повышение уровня CD4-лимфоцитов (приблизительно на 30% от исходного) и снижение «вирусной нагрузки» (на 1log и более, вплоть – до неопределяемого уровня). В этой связи количественно определять РНК ВИЧ и CD4-лимфоциты рекомендуется через 1 месяц от начала лечения и в последующем каждые 3-6 месяцев. При недостаточной эффективности терапии (клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции, уменьшение CD4-клеток по сравнению с исходным уровнем и/или отсутствие снижения концентрации РНК ВИЧ на 1log и более через 3-6 месяцев) или потере эффективности ранее проводимого лечения (в том числе при развитии резистентности вируса к данным препаратам) рекомендуется смена всех препаратов (желательно с учетом отсутствия к ним резистентности возбудителя). В настоящее время существуют методы определения чувствительности ВИЧ к используемым средствам. Замена одного препарата не практикуется. До сих пор не решен вопрос об общей длительности проведения антиретровирусной терапии. Многие эксперты считают, что комбинированную терапию нужно проводить пожизненно. Однако есть точка зрения, что необходимо после успешного годовичного курса лечения сделать перерыв, обследовать больного и при необходимости продолжить терапию теми же препаратами или их заменить.

Если по каким-либо причинам проведение оптимально эффективной (ВААРВТ) схемы лечения невозможно, назначается менее интенсивная или монотерапия, или битерапия нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (один из них обязательно должен быть производным тимидина). Отсутствие эффекта от лечения через 12 недель является критерием для смены терапии на более интенсивную. При невозможности перехода необходимо продолжение старой схемы терапии альтернативными препаратами. Если же у больного на монотерапии через 12 недель не выявлено клинических признаков ухудшения состояния и прогрессирования болезни, а также отсутствует снижение уровня CD4-лимфоцитов, уменьшается «вирусная нагрузка», то в лечении может быть сделан перерыв на 3 месяца (при битерапии лечение продолжается по прежней схеме). Однако, если при контрольном обследовании установлено клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции, уменьшение количества CD4-лимфоцитов или отсутствие снижения уровня вирусии, необходимо назначение более интенсивной терапии, а при невозможности ее использования – альтернативного нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы.

Практически все антиретровирусные препараты обладают митохондриальной токсичностью, что может приводить к характерному побочному эффекту в виде липодистрофии. Кроме того, у данных лекарственных средств существуют и другие побочные эффекты: диспепсические расстройства, психические нарушения, периферическая полиневропатия, панкреатит, сыпь на коже, гематологические проявления (анемия, нейтропения, тромбоцитопения). При развитии непереносимости одного из компонентов противоретровирусной терапии вначале целесообразно проведение медикаментозной коррекции. При монотерапии и битерапии возможно снижение дозы и даже временная отмена препарата. Однако на фоне эффективной ВААРВТ нежелательно уменьшать дозу одного из препаратов или отменять его. В таких случаях следует произвести смену лекарственного средства с учетом механизма действия и спектра наиболее часто встречающихся токсических проявлений.

Что касается использования противоретровирусной терапии у беременных ВИЧ-инфицированных, то в настоящее время ни один из антиретровирусных препаратов не продемонстрировал безопасность для плода при применении в первые 12 недель беременности. В этой связи, если беременность наступила на фоне уже проводимого лечения, то его рекомендуется продолжать только в тех случаях, когда больная находится

в стадии развернутого СПИДа. В остальных случаях терапия может быть прервана до истечения первого триместра беременности. Если же лечение все-таки приходится назначать в этот период, то предпочтительнее схемы, включающие фосфазид, диданозин и нельфинавир, как препараты, наименее опасные для плода на данных сроках беременности. Начиная с 14-й недели, противоретровирусная терапия проводится по тем же показаниям, что и при отсутствии беременности с учетом специфики назначения препаратов беременным. В этой связи предпочтение отдается азидотимидину, как препарату с доказанной способностью снижать риск внутриутробного инфицирования плода. Общие принципы назначения и проведения противоретровирусной терапии у детей сходны с таковыми у взрослых.

Профилактика и лечение вторичных заболеваний. Первичная профилактика пневмоцистной пневмонии начинается при уровне CD4-лимфоцитов < 200/мкл или при неизвестном содержании CD4 в фазе прогрессирования стадии 4Б при наличии легочной патологии, а также всем больным в стадии 4В. Препаратом первого ряда является триметоприм-сульфаметоксазол. Взрослым он назначается по 0,96 г 1 раз/сут три дня подряд каждую неделю (детям - с уменьшением дозы соответственно весу). Для лечения пневмоцистной пневмонии суточная доза препарата разделяется на 3-4 приема (внутри или внутривенно в течение 3-х недель), при этом расчет на массу тела производится по триметоприму (0,02 г/кг/сут). Для вторичной профилактики (химиопрофилактика рецидивов) в течение 4-х недель после окончания курса лечения острого процесса препарат принимают ежедневно по 0,96 г 1 раз/сут, затем при отсутствии отрицательной клинической и рентгенологической динамики переходят на схему первичной профилактики. Альтернативными схемами лечения пневмоцистоза являются следующие: триметоприм по 0,015 г/кг/сут внутрь или внутривенно в сочетании с дапсоном по 100 мг/сут внутрь, а также клиндамицин по 1,2 г/сут внутрь или внутривенно в сочетании с примахином по 30 мг/сут внутрь на протяжении 3-х недель.

Эффективного этиотропного лечения криптоспоридиоза нет. Улучшение состояния отмечается при использовании макролидного антибиотика спирамицина перорально по 6-9 млн ЕД/сут в 2-3 приема в течение 3-4 недель. Также могут применяться паромомицин перорально по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 2-4 недель с поддерживающим курсом по 0,25 г 2 раза в сутки, азитромицин перорально по 0,5 г 1 раз в сутки 4 недели и более. При выраженном диарейном синдроме решающее значение имеет патогенетическая терапия, направленная на восстановление водно-электролитного равновесия.

Для лечения токсоплазмоза чаще всего назначают пириметамин перорально по 50-100 мг в сутки в сочетании с сульфадиазином перорально по 4-6 г/сут в 4 приема или с антибиотиками: клиндамицином (2,4 г/сут), кларитромицином (внутри по 1 г 2 раза/сут), азитромицином (1,2-1,5 г/сут) на протяжении 3-6 недель с последующей поддерживающей терапией пириметамином (25-50 мг/сут) и сульфадиазином (2-4 г/сут) или клиндамицином (0,9-1,2 г/сут). Профилактика проводится при CD4<100/мкл и наличии в крови антител к токсоплазме. Применяются перорально пириметамин в сочетании с сульфадиазином. Следует отметить, что профилактика пневмоцистоза также эффективна против токсоплазмоза.

Первичная профилактика грибковых инфекций осуществляется при проведении больным антибиотикотерапии, а также при уровне CD4<50/мкл независимо от стадии заболевания и применения антибиотиков. В стадии вторичных заболеваний после завершения лечения острой фазы локализованных и генерализованных грибковых инфекций проводится поддерживающая терапия. Рекомендуются следующие схемы как первичной, так вторичной профилактики: №1 - нистатин по 2,0 г в сутки ежедневно; №2 - нистатин по 4,0 г в сутки ежедневно (не более 10 дней); №3 - кетоконазол по 0,2 г в сутки ежедневно; №4 - флюконазол по 0,15 г один раз в неделю; №5 - флюконазол по 0,05 г в сутки ежедневно; №6 - флюконазол по 0,1 г в сутки ежедневно; №7 - амфотерицин-В по 1 мг/кг один раз в неделю внутривенно; №8 - итраконазол по 0,2 г в сутки ежедневно.

Профилактику начинают со схем, имеющих меньший номер и при отсутствии или потере эффекта переходят на следующую. В стадии 3, 4А и 4Б, а также при уровне CD4 > 200/мкл независимо от стадии ВИЧ-инфекции профилактику начинают со схемы №1; в стадии 4В, а также при уровне CD4 < 200/мкл (но более 50/мкл) независимо от стадии ВИЧ-инфекции - со схемы №4. Всем пациентам с уровнем CD4-клеток менее 50/мкл, независимо от стадии ВИЧ-инфекции и от наличия антибактериальной терапии, назначается схема №6. При появлении признаков грибковых инфекций вышеперечисленные антимикотические средства назначаются в лечебных дозах. В частности, для лечения поверхностного локализованного кандидоза применяются следующие схемы (не менее 7 дней): нистатин внутрь по 500000 ЕД 5 раз/сут, флюконазол внутрь по 0,2-0,4 г/сут, кетоконазол внутрь по 0,2-0,4 г/сут, амфотерицин В внутривенно по 0,3-0,5 мг/кг/сут. При кандидозных недиссеминированных поражениях внутренних органов (эзофагит, бронхит, пневмония) используются более мощные схемы (не менее 21 дня): кетоконазол внутрь по 0,4-0,8 г/сут; флюконазол внутрь или внутривенно по 0,2-0,4 г/сут; итраконазол внутрь по 0,2-0,4 г/сут; амфотерицин В внутривенно по 0,3-0,5 мг/кг/сут в течение 7 дней с последующим назначением кетоконазола, флюконазола или итраконазола до 21 дня. При тяжелых генерализованных формах кандидоза, криптококковой инфекции основной курс терапии заключается в использовании амфотерицина В в течение 10-14 дней с последующим применением флюконазола внутрь по 0,4 г/сут на протяжении 8-10 недель. Альтернативная схема включает 6-10 недельный курс флюконазола внутрь или внутривенно по 0,4 г/сут или итраконазол внутрь или внутривенно по 0,4 г/сут.

Для лечения поверхностной герпетической инфекции (Herpes simplex, Herpes zoster) используются ацикловир перорально по 0,2-0,4 г пять раз в сутки не менее 10 дней до выздоровления (стандартная схема), валацикловир внутрь по 1 г 2 раза в сутки, фамцикловир внутрь по 250 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях при развитии висцеральных форм разовая доза ацикловира может возрастать до 0,8 г (альтернативно возможно назначение валацикловира по 1 г 3 раза/сут или фамцикловира по 500 мг 3 раза/сут), а при генерализованных формах препарат следует применять внутривенно по 10-12 мг/кг каждые 8 часов. Профилактически он назначается только при частых или тяжелых рецидивах по 0,2-0,4 г перорально 2-3 раза в сутки.

Лечение генерализованной цитомегаловирусной инфекции осуществляется ганцикловиром внутривенно 5 мг/кг каждые 12 часов в течении 2-3 недель с последующим ежедневным однократным введением препарата (или внутрь по 1,0 г 3 раза/сут) в качестве поддерживающей терапии под контролем общего анализа крови, поскольку препарат вызывает нейтропению и тромбоцитопению. Его не следует назначать больным, у которых количество нейтрофилов менее 500/мкл и уровень тромбоцитов менее 25000/мкл. Первичная профилактика проводится ганцикловиром при наличии в крови антител к ЦМВ, ДНК ЦМВ методом ПЦР и CD4 < 50/мкл внутрь по 1,0 г 3 раза/сут.

Стандартная схема лечения туберкулеза включает комбинацию из трех препаратов: рифампицин по 0,6 г в сутки, изониазид по 0,3 г в сутки, пипразинамид по 25-30 мг/кг в сутки (все внутрь и ежедневно). Длительность курса составляет 2 месяца. При недостаточной терапии или высокой резистентности возбудителя дополнительно назначается этамбутол 15-25 мг/кг в сутки. По окончании двухмесячного курса еще в течении 7 месяцев больной принимает рифампицин с изониазидом. При тяжелых формах туберкулеза используются парентеральные введения амикацина по 15-20 мг/кг/сут или стрептомицина по 1,0 г 1 раз/сут. Препаратами резерва (при устойчивости микобактерий) являются ципрофлоксацин (внутри по 0,75 г 2 раза/сут) или офлоксацин (внутри по 0,4 г 2 раза/сут). Первичная профилактика туберкулеза проводится лицам с положительной реакцией Манту, если ранее эта реакция была отрицательна; больным в стадии 4Б и 4В; лицам, имевшим контакт с больными открытыми формами туберкулеза; больным в стадии 3, 4А или при уровне CD4 < 500/мкл при наличии положительной реакции Манту. Применяется изониазид по 0,3 г в сутки. При CD4 < 100/мкл дополнительно используется

рифампицин по 0,3-0,6 г в сутки. Продолжительность химиопрофилактики при назначении по эпидемиологическим показаниям – 3 месяца, при назначении по поводу выража туберкулиновой пробы или ее положительного значения – 12 месяцев. Альтернативной схемой при резистентности к изониазиду является рифампицин по 0,6 г/сут в сочетании с пиперазидом по 20 мг/кг/сут в течение 2-х месяцев.

Стандартная схема лечения атипичного микобактериоза также включает комбинацию из трех препаратов: рифампицин (рифабутин) по 0,6 г в сутки, кларитромицин по 0,5-1,0 г 2 раза в сутки (азитромицин по 500 мг/сут), этамбутол 15-25 мг/кг в сутки (все перорально и ежедневно). Часто к данным препаратам добавляют ципрофлоксацин перорально по 0,75 г 2 раза в сутки или офлоксацин внутрь по 0,4 г 2 раза в сутки. В тяжелых случаях назначается амикацин внутривенно в суточной дозе 7,5-15 мг/кг в течение двух недель. При наступлении клинического эффекта лечение продолжают до конца жизни. Для первичной профилактики (снижение CD4<50/мкл) используются кларитромицин по 0,5 г в сутки или азитромицин по 1,2 г 1 раз в неделю или рифабутин по 0,3 г в сутки.

Радикальное излечение саркомы Капоши невозможно, но терапия может вызвать значительную регрессию на недели-месяцы. Лечение обычно не начинают до тех пор, пока не возрастет число элементов на коже до 10-20, не появятся симптомы или активный рост поражений. Используется местная терапия, которая включает замораживание жидким азотом, облучение, химиотерапию (сульфат винбластин с лидокаином). Следует помнить, что препараты стероидных гормонов могут вызвать серьезные ухудшения при саркоме Капоши. Системная химиотерапия проводится при легочной форме и выраженных местных отеках. Используются следующие противоопухолевые средства: липосомальные даунорубицин или доксорубицин, блеомицин, паклитаксел, винкристин, интерферон-альфа в больших дозах. При этом достаточно эффективной оказалась комбинация из трех препаратов: доксорубицин (паклитаксел), блеомицин, винкристин.

Патогенетическая терапия (иммунокорректирующая, иммунозаместительная) в настоящее время чрезвычайно дискуссионна и недостаточно изучена. Она предусматривает назначение иммунорегуляторных препаратов (интерфероны, их индукторы, интерлейкины, препараты тимуса), переливание лимфоцитарной массы, пересадку костного мозга, подсадку тимуса. Перспективно в некотором роде использование методов экстракорпоральной иммуносорбции.

В связи с тем, что наличие ВИЧ-инфекции является сильнейшим стрессом для больного, необходимо создание охранительного психологического режима. Следует максимально ограничить круг лиц, имеющих доступ к информации о личности ВИЧ-инфицированного и принять меры к его социальной адаптации. Психологическая помощь включает индивидуальную беседу с элементами разъяснительной и рациональной психотерапии, семейную психотерапию, а также психосоциальное консультирование.

Прогноз. Прогноз при ВИЧ-инфекции неблагоприятный. До настоящего времени считается, что в подавляющем большинстве случаев заболевание имеет один единственный исход – гибель зараженного ВИЧ человека. Однако общая теория инфекционного процесса допускает существование как маловирулентных (дефектных) штаммов ВИЧ, так и устойчивых к инфекции больных. Случаи выздоровления или отсутствия прогрессирования болезни достаточно редко попадают в поле зрения специалистов из-за длительного бессимптомного течения заболевания. В последние годы наметилась положительная тенденция, связанная с назначением высоко активной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным, особенно на ранних стадиях болезни. Такое лечение предупреждает прогрессирование заболевания, сохраняя состояние хронической вялотекущей инфекции. В частности, вследствие ВААРВТ показатель смертности даже у пациентов с количеством CD4-лимфоцитов ниже 100/мкл снизился в 3 раза.

После первичной постановки диагноза ВИЧ-инфекции пациенты находятся на диспансерном наблюдении в соответствующих региональных центрах по профилактике и борьбе со СПИД. Сотрудники центров обеспечивают повторные обследования, которые проводятся при ухудшении состояния больного и в плановом порядке, решают вопросы госпитализации в соответствии с методическими указаниями по организации лечебно-диагностической помощи и диспансерного наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией и СПИДом.

Вопросы врачебно-трудовой и военно-врачебной экспертизы еще до конца не регламентированы. При выявлении ВИЧ-инфекции военнослужащие, проходящие военную службу по призыву, подлежат увольнению из Вооруженных Сил, а в отношении всех других военнослужащих экспертный вопрос решается индивидуально, в зависимости от клинических проявлений и стадии инфекционного процесса.

Профилактика и мероприятия в очаге. В настоящее время уже ведутся интенсивные поиски безвредной и эффективной вакцины. Для изготовления вакцины используют убитый вирус, синтетические пептиды, рекомбинантные вирусы. Однако вариабельность белков ВИЧ, его быстрая изменчивость затрудняют разработку вакцины для специфической профилактики. Поэтому пока меры профилактики направлены на прерывание путей передачи.

Основными методами профилактики ВИЧ-инфекции являются обучение населения (начиная со школьного возраста) правильному половому поведению, ограничению числа половых партнеров и правилам безопасного секса (использованию презервативов), а также создание профилактических программ, направленных на предотвращение употребления и дальнейшего распространения наркотиков, снижение вреда от их применения.

Использование химиофилактики передачи ВИЧ от зараженной женщины ее ребенку во время беременности и родов (при отказе от последующего грудного вскармливания молоком инфицированной женщины) значительно снижает риск заражения ребенка (с 28-50% до 8%). Химиофилактика начинается при сроке беременности 14 недель (на более поздних сроках с момента установления диагноза). Назначается азидотимидин перорально по 0,2 г 3 раза в сутки на весь срок беременности. Далее при начале родовой деятельности разработано несколько схем: №1 - азидотимидин внутривенно по 0,002 г/кг в течение 1-го часа, затем 0,001 г/кг/час до завершения родов; №2 – азидотимидин внутрь 0,3 г первоначально, затем по 0,3 г каждые 3 часа до окончания родов; №3 – неврирапин внутрь 0,02 г однократно на фоне продолжающегося приема азидотимидина; №4 – фосфазид внутрь 0,6 г первоначально, затем по 0,4 г каждые 4 часа до завершения родов. Последующий этап начинается с 8-го часа после рождения, когда новорожденному назначают азидотимидин перорально в сиропе из расчета 0,002 г/кг каждые 6 часов в течение 6 недель или неврирапин внутрь по 0,002 г/кг 1 раз в сутки на протяжении 3-х дней. Поскольку считается, что риск трансплацентарного заражения особенно велик на поздних стадиях беременности, целесообразно на 36-й неделе беременности в плановом порядке госпитализировать пациентку и стимулировать родоразрешение или провести операцию «кесарева сечения».

Для экстренной профилактики парентерального заражения ВИЧ медицинских работников, получивших травмы (укол или порез) инструментом, контаминированным данным возбудителем, рекомендуется применять одну из схем высокоинтенсивной терапии в течение 4-х недель. Химиофилактику необходимо начинать как можно раньше (не позднее 72 часов с момента предполагаемого заражения) и сочетать с местной обработкой: выдавить кровь из раны, обработать рану раствором йода, промыть слизистые оболочки, на которые попал зараженный материал, и обработать их растворами антисептиков.

В качестве противоэпидемических мероприятий применяется обследование доноров крови, спермы, органов; выявление источников инфекции (обследование

иностранцев, приезжающих на срок более 3 месяцев, российских граждан, вернувшихся из-за рубежа, где они пробыли более 1 месяца, больных венерическими заболеваниями, гомосексуалистов, наркоманов, проституток), а также обследование, проводимое по клиническим показаниям, и обследование беременных. Проводится тестирование контактных лиц и анонимное обследование.

Противоэпидемический режим в стационарах и обработка инструментов такие же, как при вирусном гепатите В. Вирусоносители в специальной изоляции не нуждаются, но больные СПИД госпитализируются в боксы инфекционной больницы для предотвращения их от заражения другими инфекциями.

Герпетическая инфекция

Это заболевания, вызываемые вирусами простого герпеса, сопровождающиеся поражением кожи и слизистой, а в отдельных случаях – глаз, центральной нервной системы и внутренних органов.

Исторические сведения. Термин "герпес" впервые использован Геродотом в 100 г до н.э. для обозначения заболевания, сопровождавшегося образованием на коже и слизистой пузырьковых высыпаний и лихорадкой. Возбудитель простого герпеса впервые обнаружен в 1912 г (W.Grutter) в жидкости герпетических пузырьков. В 60-е годы прошедшего столетия установлено, что его штаммы отличаются антигенной неоднородностью. По этому признаку выделены два типа вируса – (ВПГ-1 и ВПГ-2), которые также имеют и другие особенности (строение белков, ДНК и т.д.).

Этиология. Возбудители простого герпеса относятся к семейству Herpesviridae, включающему также вирусы ветряной оспы – опоясывающего лишая, цитомегаловирусы, вирус Эпштейн-Бара, вирусы герпеса человека 6,7 и 8 типов. Они являются ДНК-содержащими. Состоят из вириона, нуклеокапсида и нуклеотида. Геном вируса представлен двухспиральной ДНК. Он упакован в капсид, состоящий из 162 капсомеров. Снаружи вирус покрыт липидной оболочкой, представляющей собою модифицированную клеточную мембрану. Геномы ВПГ-1 и ВПГ-2 на 50% являются гомологичными. Вирус первого типа в подавляющем большинстве случаев поражает кожу лица, туловища, конечностей, слизистую полости рта, глаз, носа и т.д., а второго типа – половые органы, а также вызывает генерализованное заболевание новорожденных. Известно, что вирусы простого герпеса вместе с цитомегаловирусами способствуют развитию атеросклероза. Часто оказывают неблагоприятное влияние на течение беременности, вызывают болезни новорожденных. Отягощают течение других болезней, особенно ВИЧ-инфекции и СПИДа. Поэтому являются СПИД-индикаторной инфекцией.

Вирусы герпеса человека 6 и 7 типов являются лимфотропными агентами. Предположительно ВГЧ-6 обуславливает развитие внезапной экзантемы, ВГЧ-7 – синдром хронической усталости. Вирусы герпеса человека 8 типа являются этиологическим фактором саркомы Капоши у ВИЧ-серонегативных людей.

Эпидемиология. Источником вирусов простого герпеса являются люди с манифестной или латентно протекающими формами инфекционного процесса, локализующегося на коже или слизистой. Бессимптомное выделение ВПГ-1 со слюной встречается у 2-9% людей, ВПГ-2 из половых путей – у 5,0% мужчин и 8,0% женщин. Наибольшую эпидемическую опасность представляют больные с манифестной формой болезни, по сравнению с латентной.

Вирусы герпеса первого типа передаются в основном воздушно-капельным и контактным, а второго – половым путями. Также возможны трансфузионный и трансплацентарный пути инфицирования.

Первичное инфицирование ВПГ-1 чаще всего происходит в возрасте 7-8 лет, а ВПГ-2 – в сексуально активном периоде. Однако лишь в 20-30% случаев оно

сопровождается возникновением заболевания. У остальных инфекционный процесс протекает латентно. При воздействии на макроорганизм факторов, вызывающих иммунодефицитное состояние, может развиваться манифестная форма болезни.

Вирусы простого герпеса имеются у 40% людей в возрасте 25-30 лет и у 90% - старше 40 лет. При этом ВПГ-2 инфицированы в основном люди, достигшие половой зрелости, с частотой коррелирующей с их социальным статусом: 80% проституток, 60% - жителей низшего, 20-40% - среднего и высшего социально-экономического сословия и 0-3% - монахинь.

Патогенез и патологическая анатомия. Вирусы простого герпеса проникают в организм через кожу или слизистую. После этого начинается репликация вирусов в эпителиальных клетках эпидермиса и собственно кожи. Она сопровождается местными изменениями или протекает без клинических проявлений. В пораженных эпителиальных клетках эпидермиса и собственно кожи происходит слияние оболочки вируса с мембраной клетки, высвобождение нуклеокапсида в цитоплазму клетки, распад нуклеокапсида и выход вирусной ДНК. После репликации вирусного генома и синтеза структурных белков в ядре клетки осуществляется сборка нуклеокапсидов. Затем они покрываются оболочкой и передвигаются по эндоплазматической сети к клеточной поверхности.

Во всех случаях репликация вирусов в клетках сопровождается внедрением их в чувствительные или вегетативные нервные окончания и распространением по нервным стволам к нервным клеткам ганглиев. Нервная клетка оказывает на вирусные геномы угнетающее действие, обуславливающее переход их в латентное состояние. При влиянии на организм иммуносупрессивных факторов (переохлаждение, перегревание, физические или психические травмы, ультрафиолетовое облучение, прием цитостатиков, возникновение некоторых инфекционных заболеваний и т.д.) может произойти реактивация, находящихся в латентном состоянии вирионов с распространением их по эфферентным нервным проводникам на чувствительные клетки кожи слизистой центральной системы или внутренних органов. Это ведет к развитию инфекционного заболевания. Эфферентное распространение вирусов по периферическим чувствительным нервам объясняет большую частоту новых высыпаний, находящихся на значительном удалении от места первичной локализации элементов сыпи.

Характер течения инфекционного процесса, вероятность развития манифестной или латентной форм заболевания, последующая возможность и частота его рецидивов определяются состоянием неспецифических механизмов защиты и иммунореактивности макроорганизма, в основном - факторами клеточного иммунитета, а также антигенным типом вируса.

Заболевание, возникающее после первичного инфицирования, когда еще нет противогерпетического иммунитета сопровождается не только местными, но общими (лихорадка, интоксикация) симптомами, большой продолжительностью симптоматики и выделения вирусов из очагов поражения, а также большей частотой осложнений, чем при его рецидивах.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* составляет 2-12 дней (чаще 3-4 дня). Различают герпетическую инфекцию с поражением кожи различной локализации, слизистой рта, половых органов, глаз, центральной и периферической нервной системы, внутренних органов. Кроме того, выделяют генерализованный герпес, герпетическую инфекцию новорожденных и ВИЧ-инфицированных.

Герпетическое поражение кожи. Является частой формой герпетической инфекции. В большинстве случаев она развивается при гриппе и других острых респираторных заболеваниях, малярии, менингококковой инфекции и других. Заболевание характеризуется появлением на губах, вокруг рта, на бороде, на крыльях носа высыпаний. На их месте больные ощущают жжение, боль, зуд. Первоначально появляется один или несколько мелких (размером 3-5 мм в диаметре) участков гиперемии, сравнительно быстро превращающихся в папулы, а затем - в расположенные на

инфильтрированном основании пузыри, заполненные прозрачной жидкостью. Рядом расположенные элементы сыпи могут сливаться, образуя больших размеров многокамерные пузырьки. Через 2-3 дня пузырьки вскрываются с образованием эрозий или подсыхают. В обоих случаях на их месте образуются корочки, которые через 5-8 дней отпадают. Когда заболевание сопровождается большим количеством высыпаний, оно сопровождается повышением температуры тела (до 37,5-38,5°C) с явлениями общей интоксикации (общая слабость, головная боль, озноб, мышечные боли).

Герпетическое поражение слизистой рта. Чаще всего развивается при первичном инфицировании людей молодого возраста и протекает в виде стоматита. Повышается температура тела, появляются общая слабость, мышечные боли, ощущение жжения и боли в местах поражения, усиливающиеся при приеме пищи. На слизистой щек, неба, языка или десен появляются мелкие пузырьки с прозрачным содержимым, которые через 2-3 дня превращаются в эрозии. В отдельных случаях заболевание протекает в виде афтозного стоматита, сопровождающегося образованием на слизистой полости рта афт размером до 1 см в диаметре, покрытых желтовато-серым налетом. Герпетический стоматит также сопровождается подчелюстным и шейным лимфаденитом. Заболевание продолжается в течение 7-14 суток.

В отдельных случаях встречается самостоятельное или сочетанное со стоматитом герпетическое поражение слизистой ротоглотки – герпетический фарингит. Отмечаются повышение температуры тела, общая интоксикация, боли в горле при глотании. На слизистой небных дужек, язычка, задней стенке глотки и/или миндалин выявляются пузырьковые элементы, быстро превращающиеся в эрозии. Имеется углочелюстной лимфаденит. Заболевание продолжается 6-8 дней.

Герпетическое поражение половых органов. Вызывают первый и второй варианты вируса простого герпеса. Клинические проявления в обоих случаях одинаковые. Отличия состоят лишь в том, что заболевание, вызванное ВПГ-2 рецидивирует в 10 раз чаще, чем связанное с ВПГ-1.

Первичный генитальный герпес проявляется повышением температуры тела, общей слабостью, миалгиями и другими симптомами интоксикаций, а также местными поражениями. При рецидивах заболевания общие проявления незначительно выражены или отсутствуют вообще. Генитальный герпес у мужчин, как правило, сопровождается высыпаниями на головке, крайней плоти и/или ствола полового члена. Значительно реже он проявляется уретритом или простатитом. На коже наружных половых органов появляются зуд, жжение, умеренная болезненность. В этих местах обнаруживают папулезные или везикулярные элементы размером 2-3 мм (иногда до 4 мм) в диаметре, сохраняющимся 3-5 дней. Одновременно выявляется паховый лимфаденит. Пузырьки могут вскрываться с образованием мелких эрозий. Подсыхающие пузырьки и эрозии превращаются в корочки, которые через несколько дней отшелушиваются. Продолжительность заболевания 6-12 дней.

Герпетический уретрит у мужчин проявляется дискомфортом или зудом в мочеиспускательном канале, скудным слизистого характера отделяемым из уретры, гиперемией наружного ее отверстия, а также повышенным содержанием количества лейкоцитов в препарате из материала, взятого из мочеиспускательного канала.

Генитальный герпес у женщин в основном сопровождается папулезно-везикулярными мелкими размерами высыпаниями на наружных половых органах с последующим превращением их в эрозии, корочки, наличием пахового лимфаденита. Часто одновременно с этим или самостоятельно развивается герпетическое поражение шейки матки (цервицит), мочеиспускательного канала (уретрит). В отдельных случаях развивается герпетический сальпингит и эндометрит.

Иногда преимущественно у мужчин-гемосексуалистов и гетеросексуальных женщин, занимающихся анаректальным сексом, а также у ВИЧ-инфицированных развиваются герпетические поражения перианальной области и прямой кишки (проктит).

При перианальной локализации патологического процесса больных беспокоят жжение, зуд, боль в этой области, парестезии в сакральном отделе кожи спины, иногда развивается импотенция. При герпетическом проктите отмечают боли в аноректальной области, выделения из прямой кишки, тенезмы, а также язвенные поражения слизистой прямой кишки, выявляемые при ректороманоскопии.

Герпетическое поражение глаз. Оно является самой частой причиной потери зрения. Обычно первично заболевание проявляется поверхностным поражением роговицы (кератитом или кератоконъюнктивитом). Сопровождается болью в глазном яблоке, ухудшением зрения, отеком конъюнктивы, древовидными изменениями роговичной оболочки. При рецидивах болезни возможно присоединение иммунопатологического компонента патологического процесса, сопровождающегося повреждением глубоких структур органа зрения (глубокий кератоирит, паренхиматозный увеит, паренхиматозный кератит, глубокая язва с гипопионом и другие). Развивающиеся при них изменения способны обусловить стойкое нарушение или потерю зрения. В отдельных случаях поражение вирусами простого герпеса глаза сопровождается развитием воспалительных гранулем на сетчатке глаза (ретинит), нарушающих зрение.

Герпетическое поражение центральной и периферической нервной системы

Герпетический энцефалит. Практически пятую часть спорадических вирусных энцефалитов вызывают вирусы простого герпеса, в подавляющем большинстве случаев (95%) – ВПГ-1. Заболевание чаще всего встречается в возрасте от 5 до 30 лет и старше 50 лет. У детей и молодых людей герпетический энцефалит может развиваться при первичном инфицировании, а также быть одним из поражений организма при генерализованном инфекционном процессе.

Герпетический энцефалит у большинства взрослых развивается вслед за герпетическим поражением кожи или слизистой. Заболевание характеризуется повышением температуры тела, явлениями общей интоксикации и очаговыми, связанными преимущественно с височной долей головного мозга, поражениями центральной нервной системы.

Герпетический менингит. Его удельный вес в общей заболеваемости людей серозным менингитом составляет 0,5-3%. Как правило, заболевание развивается у лиц с первичным генитальным герпесом. Оно проявляется повышенной температурой тела, головной болью, умеренно выраженной светобоязнью, ригидностью затылочных мышц, симптомом Кернига, а также умеренным повышением количества лимфоцитов в спинномозговой жидкости. Заболевание в большинстве случаев протекает в легкой форме. Симптомы заболевания сохраняются в течение 3-7 сут. После перенесенного менингита иногда возникают его рецидивы.

Герпетическое поражение внутренних органов. Как правило, оно является следствием вирусемии и сопровождается вовлечением нескольких органов одновременно. Однако встречаются случаи, когда поражаются лишь пищевод, легкие или печень.

Герпетический эзофагит развивается в результате распространения вирусов простого герпеса со слизистой ротоглотки или вследствие проникновения их по блуждающему нерву при реактивации инфекции. У больных появляются дисфагия, загрудинные боли, а также выявляемые при эндоскопии множественные овальной формы язвы слизистой пищевода, располагающиеся на инфильтрированном основании, покрытые в отдельных случаях белой пленкой. Наряду с этим, часто отмечается воспаление всей слизистой пищевода.

Герпетическая пневмония развивается при иммунодефицитных состояниях. Она возникает вследствие заноса вируса простого герпеса из трахеи и бронхов при герпетическом трахеобронхите и носит очаговый характер. При гематогенной

диссеминации вируса со слизистой ротовой полости или половых путей часто развивается двусторонняя (реже – односторонняя) интерстициальная пневмония. В обоих случаях происходит наслоение вторичной (бактериальной, грибковой и другой) микрофлоры. В результате заболевание приобретает тяжелое течение с высокой (до 80%) летальностью.

Герпетический гепатит. Начальный период заболевания протекает с повышенной температурой тела, явлениями интоксикации, умеренно выраженным нарушением пигментного обмена (потемнением мочи) и повышением активности аланиновой трансаминаземии. В период разгара болезни развивается желтушное окрашивание кожи, склер, мягкого неба, увеличивается печень, а в части случаев – и селезенка, достигает высоких показателей аланиновая трансаминаземия. Иногда отмечается геморрагический синдром. В периферической крови – тенденция к лейкопении и лимфоцитозу.

Редкими формами герпетической инфекции являются панкреатит, гломерулонефрит, идиопатическая тромбоцитопения, энтероколит.

Герпетическое поражение новорожденных (детей до 6-7-недельного возраста) развивается при внутриутробном (в момент родов) инфицировании вирусами простого герпеса, преимущественно ВПГ-2. Как правило, заболевание протекает с поражением внутренних органов и/или центральной нервной системы и высокой летальностью (65%). В отличие от взрослых, герпетические высыпания появляются лишь в поздней стадии заболевания.

Инфицирование новорожденных ВПГ-1 происходит в постнатальном периоде при контакте с членами семьи, страдающими латентной или манифестной формами заболевания, а также в результате внутригоспитальной передачи вирусов в период нахождения в стационаре.

Генерализованная герпетическая инфекция развивается не только у новорожденных, но и у взрослых людей с иммунодефицитными состояниями (страдающие лимфогранулематозом, онкологическими процессами, длительно принимающие глюкокортикоиды и цитостатики, ВИЧ-инфицированные и др.) Заболевание характеризуется лихорадкой с большими суточными колебаниями температуры тела, ознобами, миалгиями, головной болью, резкой общей слабостью, поражением кожи, слизистых внутренних органов (печени, легких, головного мозга или мозговых оболочек).

Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных связана с активацией латентной герпетической инфекции на фоне иммунодефицитного состояния. Первоначально заболевание проявляется лишь поражением кожи и слизистых. По мере прогрессирования иммунодефицита развивается генерализованная форма герпетической инфекции. Первоначально она проявляется распространением патологического процесса со слизистой ротовой полости на пищевод, трахею, бронхи, а затем и на легкие.

При генерализации герпетической инфекции также могут поражаться сетчатка глаза (ретинит или хориоретинит), головной мозг (энцефалит) или мозговые оболочки (менингит). Герпетические высыпания на коже у этих больных превращаются в глубокие изъязвления.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностика заболеваний с поражением кожи и слизистой герпетической инфекцией (везикулезные высыпания на инфильтрированном основании) обычно не вызывает затруднений. В остальных случаях требуется обязательное лабораторное подтверждение диагноза. Для этих целей чаще всего используются методы обнаружения возбудителя заболевания в материале от больного (содержимом пузырьков, соскобе из очагов поражения – роговицы, половых органов и др., крови, спинномозговой жидкости, биоптатов тканей). Это достигается путем вирусологических исследований или более простым методом - обнаружением ДНК вирусов герпеса в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использование для этих целей световой микроскопии препаратов, окрашенных по Романовскому-Гимзе, значительно менее информативно, чем ПЦР. Серологические методики подтверждения диагноза

герпетической инфекции (РСК, РН) позволяют обнаруживать четырехкратное нарастание титра антител только при первичном заболевании. При его рецидивах оно отмечается не более чем в 5% случаев.

Осложнения. Герпетический энцефалит способен оставлять после себя стойкие нарушения психического статуса и периферические параличи. Герпетическая пневмония может осложняться дыхательной недостаточностью. Генерализованная герпетическая инфекция в ряде случаев сопровождается развитием геморрагического синдрома, острой надпочечниковой недостаточности и острым панкреатитом, гломерулонефритом, моноартикулярным артритом.

Лечение. Основой терапии больных герпетической инфекцией являются этиотропные мероприятия, осуществляемые с помощью химиопрепарата ацикловира (синонимы - виролекс, зовиракс), интерферона и интерфероногенов _ амиксина и др. Их эффективность значительно выше при рано (в первые дни болезни) начатом лечении. При герпетическом поражении кожи и слизистых, в том числе – при генитальном герпесе назначают ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки в течение 7-10 дней или амиксин по 0,125 г 1 раз в день в 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 и 18 сутки (10 таблеток на курс лечения). При заболевании сопровождающимся единичными мелкими элементами высыпаний на коже или на губах можно ограничиться приемом амиксина и местным применением 5%-ной мази (крема) зовиракса.

При герпетическом проктите следует назначать ацикловир по 400 мг 5 раз в сутки на протяжении 8-12 суток и амиксин по 0,125 г – 1 раз в день в 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 и 18 сутки лечения (10 таблеток на курс терапии).

При генерализованной и висцеральной формах герпетической инфекции рекомендуется внутривенное введение раствора ацикловира в дозе 15-30 мг/кг в сутки (суточная доза вводится в 3 приема – через 8 часов) в течение не менее 10 суток и препаратов интерферона (реаферон по 1-3 млн.ЕД/сут или др.).

При герпетическом поражении роговицы следует применять местно растворы интерферона, видорабина и ацикловира.

Наряду с этиотропным лечением осуществляются патогенетические (соответствующие клинической форме болезни) мероприятия.

Прогноз. Генерализованная герпетическая инфекция, а также протекающая с энцефалитом, гепатитом, пневмонией, при отсутствии этиотропной терапии заканчивается летальным исходом в 60-90% случаев. Герпетическое поражение глаза способно вызвать потерю зрения. Герпетическая инфекция кожи и слизистых у ВИЧ-инфицированных может осложняться глубоким язвенным процессом с тенденцией к хроническому течению.

Правила выписки. Выписка определяется сроками клинического выздоровления реконвалесцентов.

Диспансеризация. Переболевшие герпетическим менингитом и энцефалитом подлежат наблюдению невропатологом, гепатитом – инфекционистом, пневмонией – терапевтом, герпетическим поражением глаза – офтальмологом – на протяжении общепринятых сроков для подобных видов заболеваний.

Профилактика и мероприятия в очаге. При герпетической инфекции с поражением слизистой полости рта и дыхательных путей осуществляются профилактические мероприятия, предусмотренные при гриппе и острых респираторных заболеваниях (см. Грипп). Профилактика генитального герпеса основывается на использовании презервативов. Предупреждение инфицирования вирусами простого герпеса новорожденных основывается на своевременном лечении, страдающих генитальным герпесом женщин, готовящихся стать матерями, а также ограждать младенцев от контактов с больными герпетической инфекцией.

Реконвалесценты, после часто рецидивирующей герпетической инфекции (генитальный герпес и др.), нуждаются в мероприятиях, способных предупредить

манифестирование инфекционного процесса. Для этих целей рекомендуется принимать ацикловир (по 200 мг 2-3 раза/сут в течение 2-6 мес.) или амиксин по 0,125 г 1 раз в неделю на протяжении 6-10 недель в год.

Однако более существенный эффект дает противорецидивное лечение герпетической инфекции амиксином (по 0,125 г на прием через день, N10), дополненное через 2 месяца после последнего рецидива заболевания вакцинотерапией с помощью инактивированной герпетической вакцины.

Курс вакцинотерапии предусматривает внутрикожное (в ладонную поверхность предплечья) введение 0,2 мл стандартного раствора вакцины пятикратно с интервалом в 3-4 дня. Его повторяют дважды (через 2 нед. и 6 мес.).

Врачебная экспертиза. Реконвалесценты после генерализованной герпетической инфекции, а также заболеваний с поражением центральной нервной системы, глаз, внутренних органов освобождаются от служебных обязанностей на период восстановительного лечения. Реабилитационные мероприятия они могут получать в реабилитационных отделениях, центрах или в санаториях. Военнослужащие, у которых после курса восстановительного лечения сохраняются изменения, снижающие их работоспособность, освидетельствуются на предмет определения степени годности к военной службе. Летный состав авиации допускается к полетам после прохождения врачебно-лётной экспертизы.

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ (MONONUCLEOSIS INFECTIOSA)

Инфекционный мононуклеоз (синонимы: болезнь Филатова, железистая лихорадка, моноцитарная ангина, болезнь Пфейфера и др.; infectious mononucleosis — англ.; infectiose Mononukleos — нем.) — болезнь, обусловленная вирусом Эпштейна–Барра, характеризуется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, увеличением печени и селезенки, характерными изменениями гемограммы, в ряде случаев может принимать хроническое течение.

Этиология. Возбудитель — вирус Эпштейна–Барра — представляет собой В-лимфотропный вирус человека, относящийся к группе вирусов герпеса (семейство — *Gerpesviridae*, подсемейство *Gammaherpesvirinae*). Это вирус герпеса человека типа 4. В эту группу, кроме того, входят 2 типа вируса простого герпеса, вирус ветряной оспы — зостер и цитомегаловирус. Вирус содержит ДНК; вирион состоит из капсида диаметром 120–150 нм, окруженного оболочкой, содержащей липиды. Вирус Эпштейна–Барра обладает тропизмом к В-лимфоцитам, которые обладают поверхностными рецепторами для этого вируса. Помимо инфекционного мононуклеоза, этот вирус играет этиологическую роль в лимфоме Беркита, при назофарингеальной карциноме и при некоторых лимфомах у лиц с ослабленным иммунитетом. Вирус может длительное время персистировать в клетках хозяина в виде латентной инфекции. Он имеет антигенные компоненты, общие с другими вирусами группы герпеса. Между штаммами вируса, выделенными от больных различными клиническими формами мононуклеоза, нет существенных различий.

Эпидемиология. Источник инфекции — больной человек, в том числе и больные стертыми формами болезни. Заболевание малоконтагиозно. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем, но чаще со слюной (например, при поцелуях), возможна передача инфекции при переливаниях крови. Вирус выделяется во внешнюю среду в течение 18 мес после первичной инфекции, что доказано исследованиями материала, взятого из ротоглотки. Если взять смывы из ротоглотки у серопозитивных здоровых лиц, то у 15–25% также обнаруживается вирус. При отсутствии клинических проявлений вирусы выделяются во внешнюю среду периодически. При заражении

добровольцев смывами из зева больных инфекционным мононуклеозом у них возникали отчетливые лабораторные изменения, характерные для мононуклеоза (умеренный лейкоцитоз, увеличение числа одноядерных лейкоцитов, повышение активности аминотрансфераз, гетероагглютинация), однако развернутой клинической картины мононуклеоза не было ни в одном случае. Малая контагиозность связана с высоким процентом иммунных лиц (свыше 50%), наличием стертых и атипичных форм мононуклеоза, которые обычно не выявляются. Около 50% взрослого населения переносят инфекцию в подростковом возрасте. Максимальная частота инфекционного мононуклеоза у девочек отмечается в возрасте 14–16 лет, у мальчиков — в 16–18 лет. Очень редко болеют лица старше 40 лет. Однако у ВИЧ-инфицированных реактивация вируса Эпштейна–Барра может наступать в любом возрасте.

Патогенез. При попадании вируса Эпштейна—Барра со слюной воротами инфекции и местом его репликации служит ротоглотка. Продуктивную инфекцию поддерживают В-лимфоциты, которые являются единственными клетками, имеющими поверхностные рецепторы для вируса. Во время острой фазы болезни специфические вирусные антигены обнаруживают в ядрах более 20% циркулирующих В-лимфоцитов. После стихания инфекционного процесса вирусы можно обнаружить лишь в единичных В-лимфоцитах и эпителиальных клетках носоглотки. Часть пораженных клеток погибает, высвобождающийся вирус инфицирует новые клетки. Нарушается как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Это может способствовать суперинфекции и наслоению вторичной инфекции. Вирус Эпштейна–Барра обладает способностью избирательно поражать лимфоидную и ретикулярную ткань, что выражается в генерализованной лимфаденопатии, увеличении печени и селезенки. Усиление митотической активности лимфоидной и ретикулярной ткани приводит к появлению в периферической крови атипичных мононуклеаров. Инфильтрация одноядерными элементами может наблюдаться в печени, селезенке и других органах. С гиперплазией ретикулярной ткани связаны гипергаммаглобулинемия, а также повышение титра гетерофильных антител, которые синтезируются атипичными мононуклеарами. Иммунитет при инфекционном мононуклеозе стойкий, реинфекция приводит лишь к повышению титра антител. Клинически выраженных случаев повторных заболеваний не наблюдается. Невосприимчивость связана с антителами к вирусу Эпштейна–Барра. Инфекция имеет широкое распространение в виде бессимптомных и стертых форм, так как антитела к вирусу обнаруживаются у 50–80% взрослого населения. Длительное персистирование вируса в организме обуславливает возможность формирования хронического мононуклеоза и реактивации инфекции при ослаблении иммунитета. В патогенезе инфекционного мононуклеоза играет роль наслоение вторичной инфекции (стафилококк, стрептококк), особенно у больных с некротическими изменениями в зеве.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* от 4 до 15 дней (чаще около недели). Заболевание, как правило, начинается остро. Ко 2–4-му дню болезни лихорадка и симптомы общей интоксикации достигают наивысшей выраженности. С первых дней появляются слабость, головная боль, миалгия и артралгия, несколько позже — боли в горле при глотании. Температура тела 38–40°C. Температурная кривая неправильного типа, иногда с тенденцией к волнообразности, длительность лихорадки 1–3 нед, реже дольше.

Тонзиллит появляется с первых дней болезни или появляется позднее на фоне лихорадки и других признаков болезни (с 5–7-го дня). Он может быть катаральным, лакунарным или язвенно-некротическим с образованием фибриновых пленок (напоминающих иногда дифтерийные). Некротические изменения в зеве выражены особенно сильно у больных со значительным агранулоцитозом.

Лимфаденопатия наблюдается почти у всех больных. Чаще поражаются углочелюстные и заднешейные лимфатические узлы, реже — подмышечные, паховые, кубитальные. Поражаются не только периферические лимфатические узлы. У некоторых

больных может наблюдаться довольно выраженная картина острого мезаденита. У 25% больных отмечается экзантема. Сроки появления и характер сыпи изменяются в широких пределах. Чаще она появляется на 3–5-й день болезни, может иметь макулопапулезный (кореподобный) характер, мелкопятнистый, розеолезный, папулезный, петехиальный. Элементы сыпи держатся 1–3 дня и бесследно исчезают. Новых высыпаний обычно не бывает. Печень и селезенка увеличены у большинства больных. Гепатоспленомегалия появляется с 3–5-го дня болезни и держится до 3–4 нед и более. Особенно выражены изменения печени при желтушных формах инфекционного мононуклеоза. В этих случаях увеличивается содержание сывороточного билирубина и повышается активность аминотрансфераз, особенно АсАТ. Очень часто даже при нормальном содержании билирубина повышается активность щелочной фосфатазы.

В периферической крови отмечается лейкоцитоз ($9-10 \cdot 10^9/\text{л}$, иногда больше). Число одноклеточных элементов (лимфоциты, моноциты, атипичные мононуклеары) к концу 1-й недели достигает 80–90%. В первые дни болезни может наблюдаться нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом. Мононуклеарная реакция (в основном за счет лимфоцитов) может сохраняться 3–6 мес и даже несколько лет. У реконвалесцентов после инфекционного мононуклеоза другое заболевание, например, острая дизентерия, грипп и др., может сопровождаться значительным увеличением числа одноклеточных элементов.

Единой классификации клинических форм инфекционного мононуклеоза нет. Некоторые авторы выделяли до 20 различных форм и более. Существование многих из этих форм вызывает сомнение. Следует учитывать, что могут быть не только типичные, но и атипичные формы заболевания. Последние характеризуются или отсутствием какого-либо основного симптома болезни (тонзиллита, лимфаденопатии, увеличения печени и селезенки), или преобладанием и необычной выраженностью одного из проявлений ее (экзантема, некротический тонзиллит), или возникновением необычных симптомов (например, желтухи при желтушной форме мононуклеоза), или других проявлений, которые в настоящее время относят к осложнениям.

Хронический мононуклеоз (хроническая болезнь, обусловленная вирусом Эпштейна–Барра). Длительное персистирование возбудителя инфекционного мононуклеоза в организме не всегда проходит бессимптомно, у некоторых больных появляются клинические проявления. Учитывая, что на фоне персистирующей (латентной) вирусной инфекции могут развиваться самые различные болезни, необходимо четко определить критерии, позволяющие относить проявления болезни к хроническому мононуклеозу. К таким критериям можно отнести по данным S.E.Straus (1988) следующие:

I. Перенесенное не более чем за 6 мес тяжелое заболевание, диагностированное как первичное заболевание инфекционным мононуклеозом или ассоциированное с необычно высокими титрами антител к вирусу Эпштейна–Барра (антитела класса IgM) к капсидному антигену вируса в титре 1:5120 и выше или к раннему вирусному антигену в титре 1:650 и выше.

II. Гистологически подтвержденное вовлечение в процесс ряда органов:

- 1) интерстициальная пневмония;
- 2) гипоплазия элементов костного мозга;
- 3) увеит;
- 4) лимфаденопатия;
- 5) персистирующий гепатит;
- 6) спленомегалия.

III. Нарастание количества вируса Эпштейна–Барра в пораженных тканях (доказанное методом антикомплемментарной иммунофлуоресценции с ядерным антигеном вируса Эпштейна–Барра).

Клинические проявления болезни у пациентов, отобранных по этим критериям, довольно разнообразны. Почти во всех случаях общая слабость, быстрая утомляемость,

плохой сон, головная боль, боли в мышцах, у некоторых умеренное повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов, пневмония, увеиты, фарингиты, тошнота, боли в животе, диарея, иногда рвота. Далеко не у всех больных было увеличение печени и селезенки. Иногда появлялась экзантема, несколько чаще наблюдалась герпетическая сыпь как в виде орального (26%), так и генитального (38%) герпеса. При исследовании крови отмечалась лейкопения, тромбоцитопения. Эти проявления сходны с проявлениями многих хронических инфекционных болезней, от которых подчас трудно дифференцировать хронический мононуклеоз, кроме того, могут быть и сочетанные заболевания.

На фоне латентной инфекции вирусом Эпштейна–Барра может произойти ВИЧ-инфицирование, что встречается довольно часто. ВИЧ-инфицирование приводит к активизации мононуклеозной инфекции. При этом чаще начинает выявляться вирус Эпштейна–Барра в материале, взятом из носоглотки, изменяются титры антител к различным компонентам вируса. Допускается возможность возникновения лимфом у ВИЧ-инфицированных, обусловленных вирусом Эпштейна–Барра. Однако генерализации инфекции с тяжелым поражением ЦНС и внутренних органов в отличие от других инфекций, обусловленных вирусами группы герпеса, при мононуклеозе обычно не наблюдается.

Злокачественные новообразования, связанные с вирусом Эпштейна–Барра, нельзя относить к вариантам течения мононуклеоза. Это самостоятельные нозологические формы, хотя и обусловлены тем же возбудителем, что и инфекционный мононуклеоз. К таким болезням относится лимфома Беркита. Заболевают преимущественно дети старшего возраста, болезнь характеризуется появлением внутрибрюшинных опухолей. В Китае распространена апластическая карцинома носоглотки. Установлена связь этой болезни с инфекцией вирусом Эпштейна–Барра. С этим вирусом связывают и возникновение лимфатических лимфом у лиц с ослабленным иммунитетом.

Осложнения. При инфекционном мононуклеозе осложнения возникают не очень часто, но могут быть очень тяжелыми. К гематологическим осложнениям относится аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения и гранулоцитопения. Одной из частых причин смерти больных мононуклеозом является разрыв селезенки. Многообразны неврологические осложнения: энцефалит, параличи черепных нервов, в том числе паралич Белла или прозопоплегия (паралич мимической мускулатуры, обусловленный поражением лицевого нерва), менингоэнцефалит, синдром Гийена–Барре, полиневрит, поперечный миелит, психоз. Может развиваться гепатит, а также кардиологические осложнения (перикардит, миокардит). Со стороны органов дыхания иногда наблюдается интерстициальная пневмония и обструкция дыхательных путей.

Гемолитическая анемия продолжается 1–2 мес. Небольшая тромбоцитопения встречается при мононуклеозе довольно часто и не является осложнением, к последнему следует относить лишь резко выраженную тромбоцитопению, так же как гранулоцитопения является обычным проявлением болезни, а осложнением можно считать лишь тяжелую гранулоцитопению, которая может привести больного к гибели. Из неврологических осложнений чаще наблюдается энцефалит и паралич черепных нервов. Обычно эти осложнения проходят самопроизвольно. Поражение печени является обязательным компонентом клинической картины инфекционного мононуклеоза (увеличение печени, повышение активности сывороточных ферментов и др.). Осложнением можно считать гепатит, протекающий с выраженной желтухой (желтушные формы мононуклеоза). Увеличение лимфатических узлов, расположенных в области глотки или около трахейных лимфатических узлов, может вызвать обструкцию дыхательных путей, требующих иногда хирургического вмешательства. Мононуклеозные вирусные пневмонии наблюдаются очень редко (у детей). Причинами смерти при мононуклеозе могут быть энцефалиты, обструкция дыхательных путей и разрыв селезенки.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Распознавание основывается на ведущих клинических симптомах (лихорадка, лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки, изменения периферической крови). Большое значение имеет гематологическое исследование. Характерны увеличение числа лимфоцитов (свыше 15% по сравнению с возрастной нормой) и появление атипичных мононуклеаров (свыше 10% всех лейкоцитов). Однако не следует переоценивать диагностическое значение лейкоцитарной формулы. Увеличение числа одноядерных элементов и появление атипичных одноядерных лейкоцитов могут наблюдаться при ряде вирусных болезней (цитомегаловирусная инфекция, корь, краснуха, острые респираторные заболевания и др.).

Из лабораторных методов используют ряд серологических реакций, представляющих собой модификации реакции гетероагглютинации. Наиболее распространенными являются:

- ✓ реакция Пауля–Буннеля (реакция агглютинации бараньих эритроцитов), диагностический титр 1:32 и выше (часто дает неспецифические результаты);
- ✓ реакция ХД/ПБД (реакция Хэнгэнцуи–Дейхера–Пауля–Буннеля–Давидсона) считается положительной, когда в сыворотке крови больного имеются антитела, агглютинирующие бараньи эритроциты, причем эти антитела адсорбируются (истощаются) при обработке сыворотки экстрактом из эритроцитов быка и не адсорбируются при обработке сыворотки экстрактом почки морской свинки;
- ✓ реакция Ловрика; на стекло наносят 2 капли сыворотки больного; к одной капле добавляют нативные эритроциты барана, к другой — эритроциты барана, обработанные папаином; если сыворотка больного агглютинирует нативные и не агглютинирует обработанные папаином эритроциты, или агглютинирует их значительно хуже, то реакция считается положительной;
- ✓ реакция Гоффа и Бауера — агглютинация сывороткой крови больного формализированных лошадиных эритроцитов (4% взвесь), реакция проводится на стекле, результаты учитывают через 2 мин;
- ✓ реакция Ли–Давидсона — агглютинация формализированных эритроцитов барана в капиллярах; был предложен ряд других модификаций, но они не нашли широкого применения.

Специфические методы позволяют лабораторно подтвердить первичную инфекцию. Для этой цели наиболее информативным является определение антител к вирусному капсиду, связанных с иммуноглобулинами класса IgM, которые появляются одновременно с клиническими симптомами и сохраняются в течение 1–2 мес. Однако технически их выявить довольно сложно. Реакция эта положительна у 100% больных. Антитела к ядерным антигенам вируса Эпштейна–Барра появляются лишь через 3–6 нед от начала заболевания (у 100% больных) и сохраняются в течение всей жизни. Они позволяют выявить сероконверсию при первичной инфекции. Определение антител, относящихся к иммуноглобулинам класса IgG, в основном используется для эпидемиологических исследований (они появляются у всех, перенесших инфекцию вирусом Эпштейна–Барра и сохраняются в течение всей жизни). Выделение вируса довольно сложно, трудоемко и в диагностической практике обычно не используется.

Инфекционный мононуклеоз необходимо дифференцировать от ангины, локализованной формы дифтерии зева, цитомегаловирусной инфекции, от начальных проявлений ВИЧ-инфекции, от ангинозных форм листериоза, вирусного гепатита (желтушные формы), от кори (при наличии обильной макуло-папулезной сыпи), а также от заболеваний крови, сопровождающихся генерализованной лимфаденопатией.

Лечение. При легких формах болезни можно ограничиться назначением витаминов и симптоматической терапией. В пробирке ацикловир и альфа-интерферон подавляют репликацию вируса Эпштейна–Барра, однако эффективность их при лечении больных

мононуклеозом не изучена. Кортикостероидные препараты могут существенно сократить длительность лихорадки и воспалительных изменений в зеве, однако их рекомендуется назначать лишь при тяжелых формах, при наличии некоторых осложнений. В частности, кортикостероиды оказывают быстрый эффект при obturации дыхательных путей, их следует назначать при гемолитической анемии и при неврологических осложнениях. При выраженных некротических изменениях в зеве назначают антибиотики, подавляющие бактериальную микрофлору (пенициллин, ампициллин, оксациллин, тетрациклины); противопоказаны левомицетин и сульфаниламидные препараты, угнетающие кроветворение. Антибиотики назначают также при осложнениях пневмонией. При разрыве селезенки необходимо немедленное хирургическое вмешательство. При значительном увеличении селезенки ограничивают двигательный режим, заниматься спортом можно лишь через 6–8 нед после выписки из стационара. При хроническом мононуклеозе проводится симптоматическая и патогенетическая терапия.

Прогноз. При неосложненном течении болезни прогноз благоприятный. При тяжелых осложнениях (разрыв селезенки, обструкция дыхательных путей, энцефалит) прогноз серьезный. При наличии остаточных изменений периферической крови необходимо диспансерное наблюдение в течение 6–12 мес.

Профилактика и мероприятия в очаге. Профилактика не разработана. Мероприятия в очаге не проводятся.

ВЕТРЯНАЯ ОСПА (VARICELLA)

Ветряная оспа (chicken-pox-англ., Windpocken — нем.; varicelle, petileverole volante — франц.) — 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.

Этиология. Ветряная оспа и опоясывающий лишай обусловлены одним и тем же вирусом, относящимся к семейству вирусов герпеса, обладает общими для этого семейства свойствами. Содержит ДНК, размеры нуклеокапсида 150–200 нм. Имеет липидную оболочку.

Эпидемиология. Ветряная оспа относится к антропонозам. Единственным резервуаром инфекции является человек. Болезнь чрезвычайно контагиозная. Передается воздушно-капельным путем. Заражение может наступать на большом расстоянии (перенос через коридоры, с этажа на этаж и т. д.). Почти все люди (свыше 90%) восприимчивы к ветряной оспе, которая широко распространена во всех странах мира. Заболевание переносят преимущественно в детском возрасте. Около половины заболеваний приходится на возраст от 5 до 9 лет, реже заболевают дети 1–4 и 10–14 лет. Около 10% заболеваний приходится на лиц 15 лет и старше. Больные ветряной оспой могут стать источником инфекции за 48 ч до появления сыпи и сохраняют эту способность до подсыхания корок. Следует учитывать возможность инфицирования детей от больных опоясывающим лишаем. Заболеваемость повышается в холодное время года. Могут быть эпидемические вспышки в детских учреждениях.

Патогенез. Воротами инфекции являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Выраженных изменений в области ворот инфекции не отмечается. Вероятно, здесь происходит репликация и первичное накопление вируса, затем он по лимфатическим путям проникает в кровь. Вирусемия доказана выделением вируса из крови, а также генерализованной по всему телу экзантемой. Возбудитель ветряной оспы 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. При активизации

инфекции (опоясывающий лишай) процесс может захватывать не только кожу, но и центральную нервную систему и внутренние органы. Активизация происходит при ослаблении иммунной системы. После первичной инфекции возникает стойкий (нестерильный) иммунитет, повторных заболеваний не наблюдается.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* продолжается от 10 до 21 дня (чаще 14–17 дней). Начальный (продромальный) период короткий и не имеет выраженной клинической симптоматики, продолжается чаще всего около суток (реже два дня). Проявляется в виде умеренно выраженной слабости, недомогания, ухудшения аппетита, субфебрильной температуры. Обычно эти признаки остаются незамеченными и кажется, что болезнь сразу начинается с появления сыпи.

Период высыпания является наиболее характерным проявлением ветряной оспы. Первые элементы сыпи могут появиться на любом участке кожи: животе, бедрах, плечах, груди, а также на лице и голове. В отличие от натуральной оспы, лицо поражается позже туловища и конечностей и сыпь здесь менее выражена.

Элементы сыпи появляются у больных ветряной оспой как бы отдельными толчками с интервалом в 24–48 ч. Новые элементы появляются между старыми и общее число их увеличивается. Толчкообразность высыпания объясняет и полиморфизм экзантемы. Отдельные элементы прodelьвают следующую динамику развития. Вначале появляется пятно округлой или овальной формы диаметром от 5 до 10 мм, затем чаще в центре пятна появляется папула, которая превращается в везикулу, заполненную прозрачным содержимым. Образовавшиеся пузырьки имеют различную форму (округлую, куполообразные, продолговатые). Размеры пузырьков от булавочной головки до 8–10 мм в диаметре. Пузырьки довольно мягки на ощупь. В течение последующих 1–2 сут везикула переходит в стадию подсыхания. Иногда содержимое везикулы подсыхает и образуется поверхностная корочка, которая быстро отпадает. В других случаях содержимое пузырька мутнеет; образуется пустула, формируется и понемногу сморщивается светло-коричневая корочка, которая к 6–8-му дню отпадает, не оставляя после себя рубцов. Но иногда остаются небольшие рубцы, которые чаще исчезают, лишь в некоторых случаях остаются стойкие рубцы, заметные в течение нескольких лет. Элементы сыпи не всегда прodelьвают весь цикл развития. Иногда на стадии пятна начинается обратное развитие, иногда успевает образоваться папула, но без образования везикулы элементы сыпи исчезают. Такое развитие отмечается обычно при последнем толчке высыпания (чаще бывает 3–4 таких толчка), интервал между первым и последним высыпанием обычно равняется 8 дням. Общее количество элементов сыпи у отдельных больных существенно различается, чаще колеблется от 20 до 70 элементов. Некоторые авторы отмечают как минимум 10 элементов и как максимум 800 элементов сыпи.

Конечно, бывают случаи, когда на всем протяжении болезни появляется лишь один элемент или даже abortивные формы без сыпи, но такие заболевания остаются нераспознанными. Время, которое проходит от появления первых элементов сыпи и до отпадения корочек, обычно равно 2–3 нед.

Характерным проявлением ветряной оспы является развитие элементов сыпи не только на коже, но и на слизистых оболочках (энантема). Она появляется в те же сроки, что и экзантема, но наблюдается лишь у части больных (у 20–30%). Энантема располагается на твердом небе, на слизистых оболочках щек, деснах, языке, на задней стенке глотки, а у девочек даже на слизистых оболочках половых органов. Ветряночные пузырьки напоминают герпес или афты, однако пузырьки быстро повреждаются и образуются небольшие поверхностные язвочки (эрозии).

Проявления общей интоксикации в периоде высыпания выражены слабо. Возможно небольшое повышение температуры (иногда кратковременные повышения температуры тела совпадают с появлением новых высыпаний). Болезнь может протекать и при нормальной температуре, а при более тяжелых, редко встречающихся, формах

температура может быть в пределах до 39°C и выше. Температура держится чаще 3–6 дней.

Осложнения. Ветряная оспа считается доброкачественным заболеванием, однако в ряде случаев могут развиваться осложнения (примерно у 5% больных), иногда очень тяжелые. Чаще отмечаются различные осложнения со стороны кожи (нагноения, абсцессы, геморрагические и даже гангренозные формы болезни). В результате наслоения вторичной инфекции может развиваться сепсис. Тяжело протекает и не поддается антибиотикотерапии так называемая ветряночная (вирусная) пневмония. К другим осложнениям относится энцефалит, миокардит, кератит, нефрит, артрит, гепатит, но наблюдаются они редко.

Врожденная ветряная оспа развивается при заболевании беременной женщины за 4–5 дней до родов. При этом вероятность заболевания детей равняется 17% и вероятность гибели детей — 31% от числа заболевших. Нередко врожденная ветряная оспа протекает тяжело, сопровождается развитием обширной бронхопневмонии, поносом, перфорацией тонкой кишки, а также поражением внутренних органов. Заболевание развивается чаще в период с 6-го по 11-й день после рождения. Может иногда протекать и в форме средней тяжести.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Распознавание ветряной оспы в настоящее время существенно облегчается тем, что отпала необходимость дифференцировать заболевание с натуральной оспой, уже давно ликвидированной. Дифференцировать необходимо от *везикулезного риккетсиоза*, который встречается редко и лишь в определенных районах. Характерно появление первичного аффекта в месте ворот инфекции, генерализованной лимфаденопатии, что не характерно для ветряной оспы. *С герпетической сыпью и высыпаниями при опоясывающем лишае* дифференцирование также не представляет трудностей по характеру сыпи (группа тесно расположенных мелких пузырьков на общем воспалительном основании). Иногда сходные элементы появляются в результате укусов блох и других насекомых, но в этих случаях нет общих проявлений, сыпь однотипная, кроме сыпи на коже при ветряной оспе появляется и энантема. К специфическим лабораторным методам прибегать обычно нет необходимости. Из специфических методов наиболее надежным подтверждением диагноза является выделение вируса в культуре тканей, а также по 4-кратному нарастанию титра специфических антител.

Лечение. В большинстве случаев можно ограничиваться мерами по предотвращению осложнений. В острый период больные должны соблюдать постельный режим, необходимо следить за чистотой постельного и нательного белья, чистотой рук, ногти следует коротко остричь. Везикулы для лучшего подсыхания смазывать 5–10% раствором калия перманганата или 1% спиртовым раствором бриллиантового зеленого. При наслоении вторичной бактериальной инфекции используют антибиотики. Этиотропное лечение показано при появлении тяжелых осложнений (ветряночная пневмония и др.), а также при лечении ветряной оспы у лиц со сниженным иммунитетом (гематологические больные, ВИЧ-инфицированные и другие). Назначают внутривенно *видарабин* в дозе 15 мг/кг ежедневно в виде длительной (в течение 12 ч) внутривенной инфузии. Применение ацикловира при этих формах изучено недостаточно. Отмечается эффективность от применения лейкоцитарного человеческого интерферона (рекомбинантные интерфероны оказались неэффективными).

Прогноз. В большинстве случаев прогноз благоприятный. При появлении тяжелых осложнений и при ветряной оспе у лиц с резко нарушенным иммунитетом прогноз серьезный.

Профилактика и мероприятия в очаге. Больных изолируют на дому до 5-го дня со времени появления последнего свежего элемента сыпи, обычно не госпитализируют. Дети в возрасте до 7 лет, бывшие в контакте с больным ветряной оспой и не болевшие ранее этой инфекцией, разобщаются до 21-го дня с момента контакта. Беременным

женщинам, заболевшим ветряной оспой за 5 дней до родов или через 48 ч после родов, вводят специфический иммуноглобулин. Разработана живая аттенуированная вакцина против ветряной оспы.

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ (HERPES ZOSTER)

Опоясывающий лишай — спорадическое заболевание, возникающее в результате активизации латентного вируса ветряной оспы. Характеризуется воспалением задних корешков спинного мозга и межпозвоночных ганглиев, а также появлением лихорадки, общей интоксикации и везикулезной экзантемы по ходу вовлеченных в процесс чувствительных нервов.

Этиология. Возбудитель — вирус ветряной оспы (вирус герпеса типа 3).

Эпидемиология. Заболевают лица, ранее перенесшие ветряную оспу. Заболевают преимущественно лица пожилого и старческого возраста. Частота заболевания варьирует от 5 до 10 на 1000 человек в возрасте 60–80 лет. У некоторых больных (около 2% среди больных с нормальным иммунитетом и у 10% больных с иммунодефицитами) заболевание возникает повторно. При контакте не болевших ранее детей с больными опоясывающим лишаем у них развивается типичная ветряная оспа.

Патогенез. Опоясывающий лишай часто возникает у лиц, которые подвергаются различным воздействиям, ослабляющим иммунитет (больные лейкозами, лимфогранулематозом, новообразованиями, получающие химиотерапию, длительно получающие кортикостероиды и иммунодепрессанты, особенно часто инфекция развивается у больных с синдромом приобретенного иммунодефицита). Заболевают лица старческого возраста в связи с возрастным снижением иммунной защиты. В результате активизируется латентная инфекция вирусом ветряной оспы, который в течение нескольких десятилетий сохранялся в организме, не вызывая каких-либо клинических проявлений. Обязательным компонентом активизации инфекции является своеобразный вирусный ганглионеврит с поражением межпозвоночных ганглиев (или ганглиев черепных нервов) и поражение задних корешков. Вирус может вовлекать в процесс вегетативные ганглии и обуславливать менингоэнцефалит. Могут поражаться и внутренние органы. Таким образом, в картине опоясывающего лишая в отличие от ветряной оспы на первый план выступают не столько эпителиотропные, сколько нейротропные свойства вируса.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* при опоясывающем лишае (от перенесения первичной инфекции до активизации) продолжается многие годы. Выделяют следующие клинические формы болезни: 1) ганглиокожные; 2) ушные и глазные; 3) гангренозную (некротическая); 4) опоясывающий лишай с поражением вегетативных ганглиев; 5) менингоэнцефалитическую; 6) диссеминированную.

Наиболее распространенная **ганглиокожная форма** болезни начинается остро с лихорадки, симптомов общей интоксикации и резко выраженных жгучих болей в месте будущих высыпаний. Через 3–4 дня (иногда только через 10–12 дней) появляется характерная сыпь. Локализация болей и сыпи соответствует пораженным нервам (чаще межреберным) и имеет опоясывающий характер. Боли иногда становятся нестерпимыми, усиливаются при малейшем прикосновении к коже, при охлаждении, движении. На месте везикулезной сыпи вначале возникает инфильтрация и гиперемия кожи, на которой затем сгруппированно появляются пузырьки, заполненные прозрачным, а затем и мутным содержимым. Пузырьки засыхают и превращаются в корочки. Иногда болезнь характеризуется интоксикацией и невралгическими болями, сыпь отсутствует. При появлении кожных высыпаний боли становятся обычно менее интенсивными.

Характерные клинические симптомы имеют глазная и ушная формы опоясывающего лишая. При **глазной форме** поражается тройничный узел (гассеров узел)

и высыпания локализируются по ходу ветвей тройничного нерва (на слизистых оболочках глаза, носа, на коже лица). При **ушной форме** в процесс вовлекается коленчатый узел, а высыпания появляются на ушной раковине и вокруг нее, могут быть и в наружном слуховом проходе. Может развиваться паралич лицевого нерва. Высыпанию предшествуют симптомы общей интоксикации и лихорадка. Резко выражена невралгия тройничного нерва, которая может продолжаться в течение нескольких недель. При глазной форме наблюдаются специфический вирусный кератит, реже ирит, глаукома.

Гангренозная (некротическая) форма опоясывающего лишая развивается обычно у ослабленных лиц. Отмечается глубокое поражение кожи с формированием в последующем рубцов. Можно думать, что в генезе этих форм определенную роль играет наложение бактериальной инфекции.

Менингоэнцефалитическая форма встречается относительно редко. Заболевание отличается тяжелым течением, летальность выше 60%. Эта форма начинается с ганглиокожных проявлений, чаще в области межреберных нервов, хотя может быть и в шейном отделе. В дальнейшем появляются симптомы менингоэнцефалита (атаксия, галлюцинации, гемиплегия, менингеальные симптомы, может наступить кома). Время от появления кожных высыпаний до развития энцефалопатии колеблется от 2 дней до 3 нед.

Любая из приведенных выше форм может сопровождаться поражением вегетативных ганглиев с развитием необычных для опоясывающего лишая симптомов (вазомоторные расстройства, синдром Горнера, задержка мочеиспускания, запоры или понос).

Осложнения: поперечный миелит, сопровождающийся двигательным параличом.

Опоясывающий лишай у ВИЧ-инфицированных и с другими иммунодефицитами протекает тяжелее. Длительность периода появления сыпи увеличивается до 1 нед, корки, покрывающие пузырьки, подсыхают не ранее 3-й недели заболевания. Наибольшему риску развития прогрессирующего опоясывающего лишая подвержены больные лимфогранулематозом или лимфомой, примерно у 40% из них может быть сыпь, распространенная по всей поверхности кожи. У 5–10% лиц с диссеминированными кожными проявлениями развивается вирусная пневмония, менингоэнцефалит, гепатит и другие тяжелые осложнения.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При развернутой клинической картине ганглиокожных форм опоясывающего лишая диагноз трудностей не представляет. Ошибки часто возникают в начальном периоде болезни, когда имеются симптомы интоксикации, лихорадка и резкие боли. В этих случаях ошибочно ставят диагноз стенокардии, плеврита, инфаркта легкого, почечной колики, острого аппендицита и др. Дифференцируют от простого герпеса, рожи, острой экземы; генерализованную форму опоясывающего лишая — от ветряной оспы. Для лабораторного подтверждения диагноза используются обнаружение вируса при микроскопии или с помощью иммунофлюоресцентного метода, выделение вируса на культурах тканей, серологические методы.

Лечение. Впервые дни болезни проводятся мероприятия, направленные на борьбу с интоксикацией, снятие болей и предупреждение генерализации инфекции. Широкое распространение ветряной оспы обуславливает наличие антител в нормальном человеческом иммуноглобулине. Этот препарат назначают внутримышечно возможно раньше в дозе 5–10 мл. Достаточно однократного введения. Обязательно введение человеческого иммуноглобулина при лечении лиц, у которых болезнь возникла на фоне применения цитостатиков, кортикостероидов, иммунодепрессантов, при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний (лейкозы, лимфогранулематоз, ВИЧ-инфекция и др.). Препараты, угнетающие иммуногенез, должны быть отменены. Антибиотики назначают лишь при возникновении вторичных бактериальных осложнений. При высокой лихорадке для борьбы с интоксикацией вводят 5% раствор глюкозы, раствор Рингера–Локка, изотонический раствор натрия хлорида. Назначают витамины. Трудную задачу

представляет снятие мучительных болей. Используют ненаркотические анальгетики в сочетании с транквилизаторами, иногда приходится прибегать к назначению наркотиков. Дополнительно проводят электрофорез новокаина, новокаиновую блокаду, назначают диатермию.

При появлении герпетических высыпаний местно применяют те же препараты, что и при ветряной оспе. При гангренозных формах повторно вводят увеличенные дозы (10–20 мл) нормального человеческого иммуноглобулина, внутримышечно назначают антибиотики, обладающие противостафилококковой активностью (оксациллин, эритромицин, гентамицин, рифампицин). Местно используют мази, содержащие антибиотики (тетрациклиновая, эритромициновая). При тяжелых формах болезни используют внутривенное введение рибавирина в дозе 15 мг/кг в сутки в виде длительной (в течение 12 ч) внутривенной инфузии. Введение ацикловира не уменьшает болей, но предупреждает развитие висцеральных осложнений.

Прогноз благоприятный, за исключением энцефалитической формы.

Профилактические мероприятия в очаге не проводятся.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (CYTOMEGAUA)

Цитомегаловирусная инфекция (синонимы: цитомегалия, вирусная болезнь слюнных желез, инклюзионная цитомегалия, болезнь с включениями; salivary gland virus disease — англ., Speicheldrusenviruskrankheit — нем.) — широко распространенная вирусная инфекция, характеризующаяся многообразными проявлениями от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы. Возможна трансплацентарная передача вируса с внутриутробным поражением плода.

Этиология. Возбудитель (*Cytomegalovirus hominis*) относится к вирусам герпеса (семейство *Herpesviridae*). Диаметр вириона около 180 нм, вирус содержит ДНК, при развитии вируса в ядрах инфицированных клеток образуются включения. Может развиваться на культурах фибробластов человека. Под воздействием вируса нормальные клетки превращаются в цитомегалические, диаметр которых достигает 25–40 мкм. В культуре тканей не выявлено существенных нарушений хромосомного аппарата. Возможность онкогенного действия вируса окончательно не изучена. Имеются антигенные различия между отдельными штаммами вируса. Обладает свойствами, общими для всех вирусов группы герпеса.

Эпидемиология. *Резервуаром и источником инфекции* является только человек. Вирус может находиться в слюне, молоке, моче, испражнениях, семенной жидкости, в секрете шейки матки. Инфекция передается воздушно-капельным, контактным, половым путем и трансплацентарно от матери к плоду. Возможна также передача инфекции при трансплантации почек и при переливании крови инфицированного донора. О широком распространении цитомегаловирусной инфекции свидетельствует наличие специфических антител у 50–80% взрослых людей. Будучи инфицированным, человек остается вирусоносителем в течение всей жизни, чаще всего это латентное персистирование вируса. 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.

Патогенез. В зависимости от путей передачи воротами инфекции могут служить слизистые оболочки верхних отделов респираторного тракта, органов пищеварения и половых органов. Каких-либо изменений на месте ворот инфекции не отмечается. Не сказывается характер инфицирования и на клинических проявлениях болезни. Вирус имеет тропизм к ткани слюнных желез и при локализованных формах обнаруживается только в этих железах. Вирус персистирует в организме пожизненно. В ответ на

первичное внедрение развивается иммунная перестройка организма. Переход латентной цитомегаловирусной инфекции в клинически выраженные формы обычно провоцируется какими-либо ослабляющими факторами, например, интеркуррентными заболеваниями, назначением цитостатиков и других иммунодепрессантов. В последние годы особенно актуальной стала проблема обострения цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц. У беременных с латентной цитомегаловирусной инфекцией плод поражается далеко не всегда. Необходимым условием для этого является обострение у матери латентной инфекции с развитием вирусемии с последующим заражением плода. Вероятность заражения плода будет значительно выше при инфицировании матери во время беременности. Во время фазы вирусемии при отсутствии антител у матери (а следовательно, у плода) передача инфекции плоду осуществляется значительно легче, чем в иммунном организме ранее инфицированной матери.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* неизвестен, так как чаще цитомегаловирусная инфекция протекает в латентной форме, а клинически выраженные формы болезни возникают после воздействия какого-либо ослабляющего фактора. Общепринятой классификации клинических форм цитомегалии не существует. Мы считаем целесообразным выделить следующие клинические формы цитомегаловирусной инфекции:

А. Приобретенная цитомегалия: 1) латентная (локализованная) форма; 2) острая мононуклеозная форма и 3) генерализованная форма цитомегалии.

Б. Врожденная цитомегалия: 1) острая форма; 2) хроническая цитомегалия.

В. Цитомегалия у ВИЧ-инфицированных и других лиц с ослабленным иммунитетом.

О широком распространении *латентной цитомегаловирусной инфекции* говорит факт наличия антител у здоровых лиц. Например, у доноров их обнаруживали у 63–68% к общему числу обследованных. Латентная цитомегаловирусная инфекция продолжается пожизненно и клинически не проявляется, однако под влиянием каких-либо причин активизируется и переходит в манифестные (клинически выраженные) формы. Чаще наблюдается первично-латентная цитомегаловирусная инфекция, но у части инфицированных развивается клинически выраженная острая фаза, по стиханию которой процесс переходит во вторично-латентную цитомегалию.

Острая форма приобретенной цитомегалии по своим клиническим проявлениям несколько напоминает инфекционный мононуклеоз, но с отрицательными реакциями гетероагглютинации (реакции Пауля–Буннеля, ХД/ПБД, Ловрика, Гоффа и Бауэра, Ли–Давидсона). Эта форма может развиваться после переливания крови или у сексуально активных молодых людей. Длительность инкубационного периода довольно велика (от 20 до 60 дней). Заболевание длится от 2 до 6 нед. Болезнь проявляется в повышении температуры тела и появлении признаков общей интоксикации. Температурная кривая неправильная, нередко отмечаются ознобы, отмечается слабость, головная боль, боли в мышцах. Возможно увеличение селезенки. При исследовании периферической крови отмечается относительный лимфоцитоз, количество атипичных мононуклеаров более 10%. Количество лейкоцитов может быть нормальным, пониженным и реже несколько повышенным. В отличие от инфекционного мононуклеоза отсутствует тонзиллит, а также генерализованная лимфаденопатия.

Осложнения: интерстициальная или сегментарная пневмония, плеврит, миокардит, артрит, энцефалит, синдром Гийена–Барре, но наблюдаются они относительно редко. После острой фазы в течение многих недель сохраняется астенизация, иногда вегетативно-сосудистые расстройства.

Генерализованные формы цитомегалии протекают тяжело и обычно возникают на фоне какого-либо другого заболевания, резко снижающего иммунитет (новообразования, лейкоemia). Нередко в этих случаях, кроме основного заболевания и генерализованной цитомегалии, наслаивается септическая бактериальная инфекция. Все

это затрудняет четкое отграничение симптоматики, характерной только для цитомегалии. Можно отметить общую интоксикацию, лихорадку, увеличение печени, лимфаденопатию. Типично появление своеобразной вяло текущей пневмонии, причем в мокроте удается обнаружить характерные для цитомегалии клетки. Генерализованные формы приобретенной цитомегалии встречаются редко.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Характер поражения плода, как и при других инфекционных болезнях, зависит от сроков инфицирования. При инфицировании плода на ранних сроках беременности возможны гибель плода и самопроизвольные аборты. При инфицировании в первые 3 мес беременности возможно тератогенное действие цитомегаловируса. При инфицировании в более поздние сроки у ребенка может быть врожденная цитомегалия, не сопровождающаяся пороками развития. Безусловно врожденным заболеванием цитомегалию можно рассматривать при выявлении симптомов болезни с первых дней жизни ребенка, тогда как выявление признаков болезни в более поздние сроки можно считать приобретенной цитомегалией. Заражение новорожденных происходит во время родов; 40–60% новорожденных заражаются через грудное молоко серопозитивных матерей. Может наступить заражение и после переливания крови новорожденным. В этих случаях симптомы болезни проявляются не сразу, у детей постепенно развивается анемия, лимфоцитоз, увеличивается печень, дети склонны к интерстициальным пневмониям, плохо прибывает масса тела.

Для врожденной цитомегалии характерна желтуха, увеличение печени и селезенки, тромбгеморрагический синдром, уменьшение числа тромбоцитов, прогрессирующая анемия, увеличение числа ретикулоцитов. С первых дней жизни отмечается желтушное окрашивание кожных покровов, геморрагические элементы сыпи на коже (геморрагическая пурпура). Могут быть кровоизлияния в слизистые оболочки, кровавая рвота, примесь крови в стуле, кровотечение из пупка. Редко встречаются кровоизлияния в мозг и другие органы. Значительно снижается число тромбоцитов (до $50 \cdot 10^9/\text{л}$). Отмечается увеличение печени и особенно селезенки, которое сохраняется иногда в течение года, тогда как геморрагический синдром и тромбоцитопения исчезают через 2–3 нед. Интенсивность желтухи нарастает в течение первых 2 нед и затем медленно, иногда волнообразно, снижается на протяжении 2–6 мес. Помимо желтухи и увеличения печени, отмечается повышение активности сывороточных ферментов (аминотрансфераз, щелочной фосфатазы), а в биоптате печени можно обнаружить характерные цитомегалические клетки. При врожденной цитомегалии часто развивается энцефалит (при приобретенной цитомегаловирусной инфекции у более старших детей энцефалит почти не встречается). Очаги энцефалита чаще располагаются в периваскулярных зонах больших полушарий. Здесь могут возникать участки некроза с последующим образованием кальцинатов. Последствием внутриутробного энцефалита могут быть микроцефалия, гидроцефалия и др. Изменения центральной нервной системы часто сочетаются с поражением глаз (хориоретиниты, катаракта, атрофия зрительного нерва). Очень часто при врожденной цитомегалии наблюдаются пневмонии и поражения почек, значительно реже изменяется сердечно-сосудистая система. Важно отметить, что врожденная цитомегаловирусная инфекция всегда имеет генерализованный характер, хотя при ней обязательно поражаются и слюнные железы. Приобретенная цитомегалия может быть локализованной с изолированным поражением слюнных желез.

Цитомегаловирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных и лиц с ослабленным иммунитетом. Цитомегаловирусная инфекция является важным патогенетическим фактором у больных СПИДом. Некоторые рассматривают цитомегаловирусную инфекцию в качестве постоянного спутника синдрома приобретенного иммунодефицита, который часто приводит к генерализации цитомегалии, что и является причиной его гибели. Цитомегаловирусная инфекция у лиц с иммунодефицитами начинается с продолжительной лихорадки, недомогания, анорексии, ночных потов, миалгии и артралгии. Развивается тромбоцитопения, лейкопения, появляются атипичные

моноклеары, нарушаются функции печени. Постоянно поражаются органы дыхания, что проявляется в одышке, гипоксии, больных беспокоит сухой кашель. Рентгенологически выявляются интерстициальные, реже инфильтративные изменения, обычно двухсторонние, локализующиеся преимущественно в нижних долях. Однако этиологическую роль цитомегаловирусов можно выявить только путем исследования биоптатов легких. Сходные изменения могут наблюдаться при поражении легких другими вирусами, пневмоцистой, а также грибами (аспергиллез и др.).

У ослабленных лиц цитомегаловирус вызывает поражение желудочно-кишечного тракта. Могут развиваться язвы пищевода, желудка, кишечника (толстого и тонкого). Язвы могут приводить к кровотечениям, при перфорации развивается перитонит. Нередко развивается цитомегаловирусный гепатит. У больных СПИДом цитомегаловирусная инфекция часто приводит к развитию хронического энцефалита или к появлению подострой энцефалопатии. Нарастает апатия и через несколько недель или месяцев переходит в деменцию. Вирус цитомегалии может обуславливать развитие ретинита, который приводит к слепоте больных СПИДом, а также лиц, перенесших операцию по трансплантации органов. На сетчатой оболочке появляются участки некроза, которые постепенно расширяются.

Поражения глаз необходимо дифференцировать от сходных изменений, которые наблюдаются при токсоплазмозе, кандидозе и герпетической инфекции.

Помимо ВИЧ-инфицированных цитомегаловирусная инфекция является важным патогенетическим фактором, осложняющим операции по трансплантации органов. При трансплантации почек, сердца, печени цитомегаловирус вызывает лихорадку, лейкопению, гепатит, пневмонию, колит, ретинит. Чаще всего это происходит в течение 1–4 мес после операции. Следует отметить, что при первичном инфицировании осложнение протекает более тяжело, чем при активизации латентной цитомегаловирусной инфекции. Тяжесть течения и клинические проявления зависят и от степени иммунодепрессии и от используемых иммунодепрессантных препаратов.

Цитомегаловирусная пневмония развивается примерно у 20% больных, перенесших операцию по пересадке костного мозга. Смертность в этой группе больных равняется 88%. Максимальный риск развития болезни наблюдается с 5-й по 13-ю нед после трансплантации. Более тяжело цитомегалия протекает у лиц пожилого возраста. У лиц, перенесших трансплантацию почки, цитомегаловирусная инфекция может обусловить дисфункцию трансплантата.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Клиническая диагностика врожденной цитомегалии представляет большие трудности. Сходную клиническую картину могут обусловить многие болезни, в частности, гемолитическая болезнь, врожденный токсоплазмоз, листериоз, сифилис, сепсис и др. Диагноз может быть подтвержден выделением вируса из клинического материала или 4-кратным повышением титров антител. Для выделения вируса используют культуры фибробластов эмбриона и культуры диплоидных клеток человека. Для выявления антител применяют РСК, РНГА, реакцию иммунофлюоресценции, а также твердофазный иммуноферментный анализ. Однократное обнаружение даже высокого титра антител не может служить доказательством из-за широкого распространения латентной инфекции. Для ранней диагностики цитомегалии у новорожденных можно определять наличие антител, связанных с иммуноглобулином класса IgM.

Лечение. Этиотропного лечения нет. Противогерпетические препараты (ацикловир, видарабин), успешно применяемые при других болезнях, при цитомегалии оказались неэффективными. Имеются данные, что препарат *Cytomeven* (ganciclovir sodium) оказывает некоторый эффект при цитомегаловирусной инфекции, однако требуется дальнейшее его изучение, тем более, что он вызывает побочные реакции (гранулоцитопению и др.). При приобретенной цитомегаловирусной инфекции беременных основной задачей является предупреждение генерализации инфекции и

внутриутробного заражения плода. С этой целью проводят десенсибилизацию и общеукрепляющую терапию. Рекомендуется также введение нормального человеческого иммуноглобулина, содержащего специфические антитела, вводят его внутримышечно по 6–12 мл с интервалами 2–3 нед в течение первых 3 мес беременности. При трансплантации почки профилактический эффект оказывало введение альфа-интерферона.

Прогноз благоприятный при локализованной форме и серьезный при врожденной цитомегалии и при генерализованной инфекции.

Профилактика и мероприятия в очаге. Специфическая профилактика не разработана. При переливании крови новорожденным, а также лицам с ослабленным иммунитетом следует использовать кровь от доноров, у которых отсутствуют антитела против цитомегаловирусов. Мероприятия в очаге не проводятся.

КОРЬ (MORBILLU)

Корь — острая вирусная болезнь, характеризующаяся лихорадкой, общей интоксикацией, энантемой, макулопапулезной сыпью, поражением конъюнктив и верхних отделов респираторного тракта.

Этиология. Возбудитель кори (*Polinosa morbillarum*) относится к парамиксовирусам (семейство *Paramyxoviridae*, род *Morbillivirus*). В род коревых вирусов входят также вирус подострого склерозирующего панэнцефалита, вирус чумы собак и вирус чумы рогатого скота. Морфологически вирус кори сходен с другими парамиксовирусами, диаметр его вириона 120–250 нм. Оболочка содержит 3 слоя — белковую мембрану, липидный слой и наружные гликопротеидные выступы. Содержит РНК, обладает гемагглютинирующей и гемолизирующей активностью. Гемолизует и агглютинирует эритроциты обезьян, но в отличие от других парамиксовирусов не агглютинирует эритроцитов кур, морских свинок, мышей. Патогенен для обезьян. Культивируется на клетках почек человека и обезьян. Получены аттенуированные штаммы вирусов кори, которые используются в качестве живой противокоревой вакцины. Вирус кори быстро инактивируется при нагревании, ультрафиолетовом облучении, под влиянием дезинфицирующих средств.

Эпидемиология. *Источником инфекции* является только больной человек, который выделяет вирус кори во внешнюю среду с последних 2 дней инкубационного периода до 4-го дня после высыпания. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем. Лица, не болевшие корью и непривитые против нее, остаются высоко восприимчивыми к кори в течение всей жизни и могут заболеть в любом возрасте. До введения в практику противокоревой вакцинации 95% детей переболело корью в возрасте до 16 лет. После широкого применения противокоревых прививок заболеваемость корью значительно снизилась, однако заболеваемость корью сохранилась и в последние годы отмечается тенденция к росту. Для полной защиты от кори необходима иммунизация 94–97% детей до 15-месячного возраста. Это трудно осуществить даже в развитых странах. Наблюдаются вспышки кори и среди вакцинированных (67–70% всех вспышек). Большое число заболевших отмечается среди более старших возрастных групп (дети школьного возраста, подростки, военнослужащие, студенты и пр.). Это связано со значительным снижением иммунитета через 10–15 лет после иммунизации. Высока заболеваемость в странах Африки, корь здесь протекает особенно тяжело.

Патогенез. *Воротами инфекции* служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Вирус размножается в эпителии респираторного тракта, а также в других эпителиальных клетках. При электронной микроскопии материала, взятого из пятен Филатова–Коплика и кожных высыпаний, обнаруживаются скопления вируса кори. С последних дней инкубации в течение 1–2 дней после появления сыпи вирус можно выделить из крови. Возбудитель гематогенно разносится по всему организму,

фиксируется в органах ретикулоэндотелиальной системы, где размножается и накапливается. В конце инкубационного периода наблюдается вторая, более напряженная волна вирусемии. Возбудитель обладает выраженной эпителиотропностью и поражает кожные покровы, конъюнктивы, слизистые оболочки респираторного тракта и ротовой полости (пятна Бельского–Филатова–Коплика). Вирус можно обнаружить также в слизистой оболочке трахеи, бронхов, иногда в моче. В отдельных случаях вирус может заноситься в головной мозг, обуславливая развитие специфического коревого энцефалита. В гиперплазированных лимфоидных тканях, в частности в лимфатических узлах, миндалинах, селезенке, вилочковой железе, можно обнаружить гигантские ретикулоэндотелиоциты (клетки Уортина–Финкельдея). Во многих лейкоцитах выявляются разрушенные хромосомы. Эпителий дыхательных путей может некротизироваться, что способствует наслоению вторичной бактериальной инфекции. С 3-го дня высыпания вирусемия резко снижается, а с 4-го дня вирус обычно не обнаруживается. С этого времени в крови начинают обнаруживаться вируснейтрализующие антитела.

При кори развивается специфическая аллергическая перестройка организма, сохраняющаяся длительное время. У привитых со временем резко снижаются титры антител к вирусу кори, тогда как алергизация сохраняется длительно. Это обуславливает атипичное течение кори у привитых, заболевших спустя 5–7 лет после прививки. Имеются данные о связи вируса кори с так называемыми медленными инфекциями, протекающими с дегенеративными процессами в центральной нервной системе (хронические энцефалиты). В частности, у больных подострым склерозирующим панэнцефалитом находили высокие титры противокоревых антител. Однако в настоящее время из мозга умерших от подострого склерозирующего панэнцефалита выделено несколько штаммов вируса, которые по свойствам несколько отличались от вируса кори, а по антигенной структуре были ближе к вирусу чумы собак. Корь приводит к состоянию анергии, что проявляется в исчезновении аллергических реакций (на туберкулин, токсоплазм и др.) у инфицированных лиц, а также в обострении хронических заболеваний (дизентерия, туберкулез и др.). Иммунодепрессия сохраняется несколько месяцев. Как установлено в странах Африки, в течение нескольких месяцев после вспышки кори заболеваемость и смертность среди детей, перенесших корь, в 10 раз больше по сравнению с детьми, которые не болели корью. С другой стороны, преморбидное состояние иммунной системы сказывается на клинической симптоматике и течении кори. Все более актуальной становится проблема кори у ВИЧ-инфицированных лиц.

Иммунитет после перенесенной естественной коревой инфекции стойкий. Повторные заболевания корью встречаются редко. Иммунитет после прививок более кратковременный (через 10 лет после прививки лишь у 36% вакцинированных сохраняются защитные титры антител).

Симптомы и течение. *Инкубационный период* длится 9–11 дней. При профилактическом введении иммуноглобулина он может удлиняться до 15–21 дня, реже — дольше. Отдельные проявления болезни отмечаются со второй половины инкубационного периода (снижение массы тела ребенка, отечность нижнего века и гиперемия конъюнктив, субфебрилитет по вечерам, кашель, небольшой насморк). Начальный, или продромальный период характеризуется повышением температуры тела до 38–39°C, разбитостью, общим недомоганием, понижением аппетита. Усиливается насморк, появляется грубый “лающий” кашель, резко выражена гиперемия конъюнктив. Появляется коревая энантема в виде мелких красных пятен, расположенных на слизистой оболочке мягкого и твердого неба, патогномичные для кори пятна Бельского–Филатова–Коплика. Эти пятна чаще локализуются на слизистой оболочке щек. Они представляют собой мелкие белесоватые, слегка возвышающиеся над уровнем слизистой оболочки пятнышки, окруженные узкой красноватой каемкой, и прочно сидят на слизистой оболочке. По внешнему виду напоминают манную крупу или отруби. С

появлением экзантемы они исчезают. В конце начального периода (3–4-й день) температура тела понижается, затем с появлением коревой сыпи вновь повышается до более высоких цифр. Общая интоксикация и поражение дыхательных путей усиливаются.

Коревая экзантема характеризуется этапностью высыпания: в 1-й день элементы сыпи появляются на лице, шее; на 2-й день — на туловище, руках и бедрах; на 3-й день сыпь захватывает голени и стопы, а на лице начинает бледнеть. Наиболее густо элементы сыпи расположены на лице, шее и верхней части туловища. Высыпания состоят из небольших папул (около 2 мм), окружены неправильной формы пятном, диаметр пятна, как правило, более 10 мм. Элементы сыпи склонны к слиянию, образуя сложные фигуры с фестончатыми краями. Однако даже при самой густой сыпи можно обнаружить участки совершенно нормальной кожи. В некоторых случаях на фоне коревой экзантемы можно заметить кровоизлияния (петехии). Через 3–4 дня элементы сыпи бледнеют, на их месте остаются буроватые пятна — пигментация, особенно выраженная и длительная при наличии геморрагических превращений сыпи. На месте сыпи в дальнейшем наблюдается отрубевидное шелушение (на лице и туловище).

Характерен выраженный конъюнктивит, иногда с гнойным отделяемым, склеивающим ресницы по утрам. Периферические лимфатические узлы (заднешейные, затылочные, подмышечные) увеличены, иногда чувствительны при пальпации. Над легкими выслушиваются рассеянные сухие хрипы, иногда среднепузырчатые влажные хрипы. В случае присоединения пневмонии появляется одышка, при перкуссии отмечаются отдельные участки укорочения перкуторного звука, выслушиваются звучные мелкопузырчатые влажные хрипы. У некоторых больных отмечаются боли в животе, жидкий стул. Появление диареи может быть обусловлено другими патогенными агентами (кампилобактер, лямблии, ротавирусы и др.), наслаивающимися на коревую инфекцию.

Митигированная корь. У инфицированных лиц, которым во время инкубационного периода вводили профилактически иммуноглобулин или делали переливание крови и плазмы, корь протекает легко. Она отличается увеличенным инкубационным периодом (до 21 дня), обычно протекает при субфебрильной температуре, катаральные явления со стороны дыхательных путей выражены слабо, пятен Бельского–Филатова–Коплика нет, экзантема в виде единичных элементов без характерной для кори этапности. Осложнений не дает.

Реакция на прививку. При введении живой противокоревой вакцины у 25–50% привитых появляется разной выраженности реакция. В некоторых случаях она напоминает митигированную корь. Однако инкубационный период укорочен до 9–10 дней. Отмечается повышение температуры тела (иногда значительное), катар верхних дыхательных путей, скудная макулопапулезная сыпь. У отдельных детей могут быть судороги и рвота. Лица с вакцинальной реакцией для окружающих не опасны. У лиц с иммунодефицитом, обусловленным рядом болезней (лейкозы, лейкемия, онкологические болезни), введение живой противокоревой вакцины может вызвать очень тяжелую реакцию. Прививка таких детей противопоказана.

Течение кори у лиц с нарушенной иммунной системой. У ВИЧ-инфицированных и онкологических больных корь протекает своеобразно. Чаще всего (у 80%) болезнь протекает крайне тяжело. Летальные исходы наблюдались у 70% заболевших корью онкологических больных и у 40% ВИЧ-инфицированных. Иммунизированные ранее (до заражения ВИЧ) погибали от кори реже. Несмотря на очень тяжелое течение, у 30% больных корью отсутствовала экзантема, а у 60% больных сыпь была атипичной. Часто развивались тяжелые осложнения (энцефалит, пневмонии и др.).

Осложнения. Поражение вирусом кори слизистой оболочки респираторного тракта может приводить к развитию бронхита, ложного крупа, бронхоолита, а также обусловить наиболее частое осложнение кори — пневмонию. По генезу она вирусно-бактериальная. Большую роль играет наслаившаяся вторичная бактериальная микрофлора. Но при некоторых формах пневмонии основную роль играет вирус. К таким

осложнениям можно отнести интерстициальную гигантоклеточную пневмонию, которая чаще всего развивается у лиц с иммунодефицитами (у онкологических больных она выявляется у 50–60%, у ВИЧ-инфицированных — у 60–82%), протекает тяжело, сопровождается одышкой, в легких выявляются инфильтративные изменения, в мокроте можно обнаружить многоядерные гигантские клетки.

Конъюнктивит является обязательным проявлением кори, но у некоторых больных помимо конъюнктивы может поражаться и роговица. Кератоконъюнктивит является осложнением, которое иногда может привести к слепоте. К редким осложнениям относятся миокардит, гепатит, гломерулонефрит. При вторичной бактериальной пневмонии может развиваться абсцесс легкого.

Тяжелым осложнением является поражение центральной нервной системы (энцефалит, менингоэнцефалит), который наблюдается у 1 на 1000 больных корью (у лиц с ослабленной иммунной системой энцефалит наблюдался в 20% случаев). Признаки энцефалита чаще появляются через неделю после появления экзантемы, хотя могут развиваться и позднее (через 2–3 нед). Вновь повышается температура тела, появляются признаки общей интоксикации, сонливость, заторможенность, иногда потеря сознания, амимия, отсутствие брюшных рефлексов, нистагм, поражение лицевого нерва, параличи конечностей. Тяжелыми последствиями может закончиться коревое поражение зрительного и слухового нерва. При вовлечении в процесс спинного мозга могут быть тазовые расстройства.

Диагноз и дифференциальный диагноз. В период разгара болезни диагноз типичной кори трудностей не представляет. В начальном периоде до появления коревой экзантемы диагноз основывается на выраженном конъюнктивите с отеком нижнего века, катаре верхних дыхательных путей, энантеме и особенно на выявлении пятен Бельского–Филатова–Коплика.

Наиболее сложно диагностировать атипичную корь у привитых. Дифференцировать приходится от краснухи, энтеровирусной экзантемы, инфекционной эритемы Розенберга, аллергической (лекарственной, сывороточной) сыпи, от инфекционного мононуклеоза. В этих случаях целесообразно использовать лабораторные методы. В начальном периоде и в первые два дня после появления сыпи в окрашенных мазках мокроты, носовой слизи или мочи можно обнаружить многоядерные гигантские клетки. Из этих же материалов на культуре клеток можно выделить вирус кори. Коревой антиген можно выявить в эпителии дыхательных путей методом иммунофлюоресценции. Используют также серологические методы (РСК, РТГА, РИФ и др.). Диагностическим считается нарастание титра в 4 раза и более.

Лечение. Этиотропного лечения нет. Противокоревой иммуноглобулин обладает лишь профилактическим действием. При появлении клинической симптоматики он никакого эффекта не оказывает. Больных корью лечат дома. Госпитализации подлежат больные осложненной корью, а также по эпидемиологическим показаниям (из закрытых коллективов). Во время лихорадочного периода рекомендуется постельный режим. Койку ставят головным концом к окну, чтобы свет не попадал в глаза. Больному дают большое количество жидкости, фруктовых соков, витамины, при упорном сухом кашле — отхаркивающие средства. В глаза закапывают 20% раствор сульфацил-натрия 3–4 раза в день. При пневмонии, обусловленной наслоением вторичной бактериальной микрофлоры, назначают антибиотики — пенициллин со стрептомицином, при стафилококковых пневмониях — эритромицин, оксациллин, внутримышечно вводят противостафилококковый иммуноглобулин. Показана кислородотерапия увлажненным кислородом через носовые катетеры по 30–45 мин 4–5 раз в сутки. При тяжелых формах болезни, а также при коревом крупе антибиотики комбинируют с кортикостероидными препаратами. При появлении признаков энцефалита больному назначают строгий постельный режим, внутривенное введение 40% раствора глюкозы и комплекс

мероприятий, рекомендованных при церебральной гипертензии (см. Методы интенсивной терапии).

Профилактика и мероприятия в очаге. Корь можно предупредить пассивной иммунизацией (однократное введение иммуноглобулина в дозе 0,25 мл/кг впервые 5 дней после контакта с коревым больным). Пассивная иммунизация показана детям до 3 лет, беременным женщинам, больным туберкулезом и лицам с ослабленной иммунной системой. Дети старше 3 лет, не болевшие корью, не привитые ранее и не имеющие клинических противопоказаний, подлежат прививкам в срочном порядке противокоревой вакциной. Вакцина может обеспечить защитный эффект при использовании ее до контакта или в течение 2 сут после контакта с больным корью. Детей, контактировавших с больными корью, не допускают в детские учреждения в течение 17 дней с момента контакта, а получавших профилактически иммуноглобулин — 21 день. Первые 7 дней от начала контакта дети разобщению не подлежат.

Надежным методом предупреждения кори является иммунизация живой вакциной. Прививка обеспечивает защитный эффект в течение около 15 лет. Живую вакцину не назначают беременным женщинам, больным туберкулезом, лейкозом, лимфомой, а также ВИЧ-инфицированным. В ряде стран отработана и проверена схема иммунизации с введением двух доз вакцины. Первую вакцинацию проводят детям в возрасте около 1 года (при эпидемическом неблагополучии в возрасте 6–13 мес), вторую прививку делают детям в возрасте 15–18 мес. Хорошую эффективность прививок (для предупреждения эпидемических вспышек) можно достигнуть при иммунизации не менее 95% детей.

КРАСНУХА (RUBEOLA)

Краснуха — острая вирусная болезнь, характеризующаяся мелкопятнистой экзантемой, генерализованной лимфаденопатией, умеренно выраженной лихорадкой и поражением плода у беременных.

Этиология. Вирус краснухи относится к тогавирусам (семейство *Togaviridae*, род *Rubivirus*). Вирионы представляют собой сферические частицы диаметром 60–70 нм, на поверхности расположены редкие ворсинки длиной 8 нм, содержат РНК. В отличие от других тогавирусов вирус краснухи содержит нейраминидазу. Вирус патогенен для некоторых видов обезьян. Способен размножаться на многих клеточных культурах, но цитопатическое действие оказывает лишь на немногих, в частности на культуре ВНК-21 (хомячковые). Вирус краснухи агглютинирует эритроциты голубей, гусей, обладает гемолитическими свойствами. Во внешней среде вирус нестоек, быстро погибает при высушивании, при изменениях pH (ниже 6,8 и выше 8,0), под влиянием ультрафиолетовых лучей, эфира, формалина и других дезинфицирующих веществ.

Эпидемиология. *Источником инфекции* является только человек. Это или больные клинически выраженной формой краснухи, или лица, у которых краснуха протекает атипично, без сыпи, а также дети с врожденной краснухой, в организме которых вирус может сохраняться в течение многих месяцев (до 1,5 лет и более). До введения в практику активной иммунизации краснуха встречалась в виде эпидемических вспышек с интервалом 6–9 лет. Введение прививок проявилось в резком снижении заболеваемости. Так, в США в 1964 г. зарегистрировано более 1,8 млн больных краснухой, причем в результате врожденной краснухи родилось свыше 20 000 детей с аномалиями развития. В 1984 г. краснухой заболело всего 745 человек. В межэпидемическое время наблюдаются спорадические случаи. Максимальное число заболеваний регистрируется в апреле–июне. Во время эпидемической вспышки заболевают не только дети, но и взрослые, особенно в организованных коллективах (военно-служащие и др.). Особую опасность краснуха представляет для беременных вследствие внутриутробной инфекции плода. Вирус краснухи выделяется во внешнюю

среду за неделю до появления сыпи и в течение недели после высыпания. Заражение происходит воздушно-капельным путем (у беременных — трансплацентарно).

Патогенез. Вирус краснухи при естественной инфекции проникает в организм через слизистые оболочки дыхательных путей, хотя в эксперименте на добровольцах удавалось вызвать заболевание и при интрадермальном введении вируса. В дальнейшем наступает вирусемия. Гематогенно вирус разносится по всему организму, обладает дерматотропными свойствами, вызывает изменения лимфатических узлов, которые увеличиваются уже в конце инкубационного периода. В это время вирус можно выделить из носоглотки. С появлением сыпи вирус в крови и в носоглотке не обнаруживается, но в некоторых случаях выделение его продолжается 1–2 нед после высыпания. Антитела в сыворотке появляются через 1–2 дня после высыпания. В дальнейшем титр их нарастает. После перенесенного заболевания антитела сохраняются в течение всей жизни. Титр комплементсвязывающих антител постепенно снижается. Иммуитет стойкий пожизненный.

Вирус краснухи обладает тропизмом к эмбриональной ткани, значительно нарушает развитие плода. Частота поражений плода зависит от сроков беременности. Заболевание краснухой на 3–4-й неделе беременности обуславливает врожденные уродства в 60% случаев, на 9–12-й неделе — в 15% и на 13–16-й неделе — в 7% случаев. При заболевании беременных краснухой во время вирусемии вирус попадает в плаценту, там размножается и инфицирует плод. Инфекция вызывает нарушения митотической активности, хромосомные изменения, что приводит к отставанию в физическом и умственном развитии. При врожденной краснухе, несмотря на наличие в сыворотке крови антител к вирусу краснухи, возбудитель длительное время (до 31 мес) сохраняется в организме ребенка. Ребенок в течение всего этого времени может быть источником инфекции для других детей.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* длится от 11 до 24 дней (чаще 16–20). Общее состояние больных краснухой страдает мало, поэтому часто первым симптомом, обращающим на себя внимание, является экзантема. Больные отмечают небольшую слабость, недомогание, умеренную головную боль, иногда боли в мышцах и суставах. Температура тела чаще остается субфебрильной, хотя иногда достигает 38–39°C и держится 1–3 дня. При объективном обследовании отмечают слабо выраженные симптомы катара верхних дыхательных путей, небольшая гиперемия зева, инъекция сосудов конъюнктивы. С первых дней болезни появляется генерализованная лимфаденопатия. Особенно выражены увеличение и болезненность заднешейных и затылочных лимфатических узлов. Иногда все эти симптомы выражены слабо, и болезнь обращает на себя внимание лишь при появлении сыпи. Заболевание может протекать в разных формах. Общепринятой классификации клинических форм краснухи нет. По нашему мнению, необходимо выделить следующие клинические формы краснухи.

А. Приобретенная краснуха: 1. Типичная форма: легкая, средней тяжести, тяжелая. 2. Атипичная форма (без сыпи). 3. Инаппарантная форма (субклиническая).

Б. Врожденная краснуха: 1. Поражение нервной системы. 2. Врожденные пороки сердца. 3. Форма с поражением слуха. 4. Форма с поражением глаз. 5. Смешанные формы. 6. Резидуальные явления врожденной краснухи.

Типичные формы могут быть неосложненными и осложненными (артрит, энцефалит, тромбоцитопеническая пурпура, акушерская патология).

Неосложненные формы типичной приобретенной краснухи протекают легко или в форме средней тяжести, симптомы общей интоксикации выражены слабо. Температура тела может оставаться нормальной на всем протяжении болезни (у 22%) или повышаться до субфебрильной (48%), у остальных больных температура колеблется в пределах 38–39°C. Лихорадка чаще всего длится от 2 до 4 дней и лишь у отдельных больных (10%) дольше 5 дней.

Очень частым проявлением краснухи является воспаление верхних дыхательных путей в виде ринита (у 70%) и фарингита (у 90%). Больные жалуются на умеренно выраженный сухой кашель, неприятные ощущения в горле (саднение, першение, сухость). На мягком небе иногда можно увидеть мелкие красные элементы (пятна Форхгеймера). У большинства больных (около 70%) наблюдается конъюнктивит, но менее выраженный, чем у больных корью.

Характерным проявлением краснухи является экзантема. Часто сыпь появляется уже в первый день болезни (40%), но может появиться на второй (35%), третий (15%) и даже на четвертый день (у 10% больных). В некоторых случаях именно сыпь обращала на себя внимание, так как легкое недомогание перед высыпанием не считалось каким-либо заболеванием. Чаще сыпь вначале замечают на лице, а затем в течение суток она появляется на туловище и на конечностях. В отличие от кори отсутствует этапность высыпания. Сыпь более обильна на разгибательных поверхностях конечностей, на спине, пояснице, ягодицах. На лице сыпь менее выражена, чем на туловище (при кори наоборот). В отличие от скарлатины элементы сыпи расположены на фоне нормальной (негиперемированной) кожи. Основным элементом сыпи является маленькое пятно (диаметром 5–7 мм), не возвышающееся над уровнем кожи, исчезающее при надавливании на кожу или при растягивании ее. Типичной является мелкопятнистая сыпь (у 95%), хотя у отдельных больных она может быть и крупнопятнистой (диаметр пятен 10 мм и более). Наряду с пятнами могут встречаться плоские розеола диаметром 2–4 мм, реже наблюдаются папулы. Элементы сыпи, как правило, разделены, однако некоторые из них могут сливаться, образуя более крупные пятна с фестончатыми краями, но никогда не образуются обширных эритоматозных поверхностей (как это бывает при кори или инфекционной эритеме), очень редко выявляются единичные петехии (у 5%).

При слабо выраженной сыпи обнаружить ее иногда помогает прием провокации сыпи, для чего создается венозный застой на руке путем легкого перетягивания ее с помощью манжетки от тонометра, жгута или просто руками, при этом пульс должен прощупываться. Через 1–2 мин сыпь, если она есть, будет более заметной. Иногда в области элементов сыпи отмечается легкий зуд, но, как правило, никаких субъективных ощущений в области элементов сыпи не бывает. Элементы сыпи держатся чаще 2–3 дня.

У части больных в первые дни болезни выявляется небольшая гипотензия, иногда отмечается увеличение печени (у 10%), несколько чаще бывает увеличенной селезенка (у 30% больных). Для периферической крови характерна лейкопения и увеличение числа плазматических клеток.

Атипичная краснуха протекает легко, без экзантемы, она характеризуется легким катаральным воспалением верхних дыхательных путей и умеренно выраженной лимфаденопатией. Если больной отмечает контакт с краснухой, то в таких случаях можно подумать о данном заболевании. Это особенно важно при диагностике краснухи у беременных.

Еще более сложной задачей является распознавание инаппарантной краснухи. Частота этих форм остается неясной. При заражении 7 добровольцев лишь у 2 возникла клинически выраженная краснуха. По данным других наблюдений было установлено, что инаппарантное течение краснухи наблюдается в 5–6 раз чаще, чем клинически выраженное. Единственным способом выявления бессимптомных форм является обнаружение нарастания титра противокраснушных антител.

Врожденная краснуха. Течение болезни при внутриутробном заражении значительно отличается от обычной краснухи. К синдрому врожденной краснухи принято относить пороки развития сердца — незаращение артериального протока, дефекты межжелудочковой перегородки, стеноз легочного ствола; поражение глаз — помутнение роговицы, катаракты, хориоретинит, микрофтальмия; характерна также микроцефалия, умственная отсталость, глухота. В последующие годы проявлениями этого синдрома дополнительно стали считать тромбоцитопеническую пурпуру, увеличение печени и

селезенки, задержку внутриутробного развития, интерстициальную пневмонию, миокардит или некроз миокарда и поражение костей в области метафиза. Перечень этих проявлений стали именовать расширенным синдромом врожденной краснухи. У некоторых детей выявлялись признаки гуморального и клеточного иммунодефицита, в дальнейшем у лиц с врожденной краснухой развивался сахарный диабет или прогрессирующий подострый панэнцефалит. Следует отметить, что врожденная краснуха может развиваться и после бессимптомной (инаппарантной) краснухи у матери.

Осложнения. При приобретенной краснухе наиболее частым осложнением являются артриты. У взрослых больных они наблюдаются чаще, чем у детей (30% у мужчин, 5–6% у женщин). Припухлость и болезненность суставов появляются через 1–2 дня после исчезновения сыпи и держатся 5–10 дней. Более редкое осложнение — тромбоцитопеническая пурпура. Она характеризуется петехиальной или более крупной геморрагической сыпью на коже, кровотечением из десен, гематурией.

Наиболее тяжелое осложнение — **краснушный энцефалит**, один случай которого наблюдается на 5000–7000 заболеваний краснухой. Признаки энцефалита появляются вскоре после исчезновения сыпи или на фоне экзантемы. Больные отмечают усиление головной боли, ухудшение общего самочувствия, в дальнейшем развиваются судороги, коматозное состояние, гемипарезы. Иногда возможны и менингеальные симптомы. Летальность при энцефалитах довольно велика.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Распознавание типичных случаев во время эпидемической вспышки в коллективе не представляет трудностей. Диагноз спорадических случаев, особенно при атипичном течении, довольно сложен. Заболевание приходится дифференцировать от других заболеваний, протекающих с мелкопятнистой экзантемой (аденовирусные и энтеровирусные заболевания, корь, инфекционный мононуклеоз, розовый лишай, лекарственная экзантема, инфекционная эритема и др.). В диагностике помогает характерная картина периферической крови (лейкопения, относительный лимфоцитоз, увеличение числа плазматических клеток). Диагноз краснухи можно подтвердить или посредством выделения и идентификации вируса, или по нарастанию титров специфических антител. Для этой цели используют различные реакции: РСК, иммуноферментный анализ, реакция иммунофлюоресценции, а также выявление специфических антител класса. Серологические реакции ставят с парными сыворотками с интервалом 10–14 дней. Диагностическим является нарастание титра антител в 4 раза и более. Выделение и идентификация вируса довольно сложны и в практической работе почти не используются.

Лечение. При неосложненной краснухе терапия симптоматическая. При краснушных артритах назначают *хлорохин* (делагил) по 0,25 г 2–3 раза в сутки в течение 5–7 дней, антигистаминные препараты, нестероидные противовоспалительные средства. При геморрагическом синдроме — преднизолон (20–25 мг в течение 7–10 дней), при более выраженных геморрагических проявлениях используют гепарин по 20–30 тыс ЕД в сутки. Назначают комплекс витаминов. При развитии краснушного энцефалита применяют комплекс мероприятий, как и при других энцефалитах (см. Интенсивную терапию).

Прогноз при краснухе благоприятный, за исключением краснушного энцефалита, при котором летальность достигает 50%. При врожденной краснухе некоторые дефекты развития (например, глухота) могут развиваться позднее (спустя год).

Профилактика и мероприятия в очаге. Для специфической профилактики в ряде стран разработана и успешно апробирована живая ослабленная вакцина. Основной целью иммунизации является предупреждение врожденной краснухи, в связи с этим основным контингентом были девушки в возрасте 14–15 лет (в некоторых странах 10–14 и даже 9–11 лет). Прививка сопровождается умеренно выраженными вакцинальными реакциями и у 95% иммунизированных приводит к выработке противокраснушных антител. Напряженность и длительность иммунитета нуждается в дополнительном изучении.

Прививка взрослых женщин не практикуется, так как нельзя вакцинировать беременных женщин, кроме того, беременность нежелательна в течение 3 мес после прививок. Нельзя исключить риск вакцинального поражения плода, хотя достоверных случаев поствакцинальной врожденной краснухи не описано.

ПАРОТИТ ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ (PAROTITIS EPIDEMICA)

Эпидемический паротит (синонимы: свинка, заушница; mumps — англ.; Mumps — нем.; parotidite epidemique — франц.) — острая вирусная болезнь; характеризуется лихорадкой, общей интоксикацией, увеличением одной или нескольких слюнных желез, нередко поражением других органов и центральной нервной системы.

Этиология. Возбудитель относится к парамиксовирусам (семейство *Paramyxoviridae*, род *Paramyxovirus*). Вирионы полиморфны, округлые вирионы имеют диаметр 120–300 нм. Вирус содержит РНК, обладает гемагглютинирующей, нейраминидазной и гемолитической активностью. Вирус агглютинирует эритроциты кур, уток, морских свинок, собак и др. В лабораторных условиях вирус культивируется на 7–8-дневных куриных эмбрионах и клеточных культурах. К вирусу чувствительны первично трипсинизированные культуры клеток почки морской свинки, обезьян, сирийского хомяка, фибробласты куриных эмбрионов. Лабораторные животные малочувствительны к вирусу паротита, только у обезьян удается воспроизвести заболевание, сходное с паротитом человека. Вирус нестойк, инактивируется при нагревании, при ультрафиолетовом облучении, при контакте с жирорастворителями, 2% раствором формалина, 1% раствором лизола. Атенуированный штамм вируса (Л-3) используют в качестве живой вакцины. Антигенная структура вируса стабильна. Он содержит антигены, способные вызвать образование нейтрализующих и комплементсвязывающих антител, а также аллерген, который можно использовать для постановки внутрикожной пробы.

Эпидемиология. *Источником инфекции* является только человек (больные манифестными и инаппарантными формами паротита). Больной становится заразным за 1–2 дня до появления клинических симптомов и в первые 5 дней болезни. После исчезновения симптомов болезни пациент незаразен. Вирус передается воздушно-капельным путем, хотя полностью нельзя исключить возможность передачи через загрязненные предметы (например, игрушки). Восприимчивость к инфекции высокая. Чаще болеют дети. Лица мужского пола болеют паротитом в 1,5 раза чаще, чем женщины. Заболеваемость характеризуется выраженной сезонностью (индекс сезонности 10). Максимум заболеваемости приходится на март–апрель, минимум — на август–сентябрь. Через 1–2 года наблюдаются периодические подъемы заболеваемости. Встречается в виде спорадических заболеваний и в виде эпидемических вспышек. В детских учреждениях вспышки продолжаются от 70 до 110 дней, давая отдельные волны (4–5) с промежутками между ними, равными инкубационному периоду. У 80–90% взрослого населения в крови можно обнаружить противопаротитные антитела, что свидетельствует о широком распространении этой инфекции (у 25% инфицированных инфекция протекает инаппарантно). После введения в практику иммунизации живой вакциной заболеваемость эпидемическим паротитом значительно снизилась.

Патогенез. *Воротами инфекции* служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей (возможно, миндалины). Возбудитель проникает в слюнные железы не через околоушной (стенонов) проток, а гематогенным путем. Вирусемия является важным звеном патогенеза паротита, что доказывается возможностью выделения вируса из крови уже на ранних этапах болезни. Вирус разносится по всему организму и находит благоприятные условия для размножения (репродукции) в железистых органах, а также в нервной системе. Поражение нервной системы и других железистых органов может наступать не только после поражения слюнных желез, но и одновременно, раньше и даже

без поражения их (очень редко). Удавалось выделить вирус паротита не только из крови и слюнных желез, но и из тестикулярной ткани, из поджелудочной железы, из молока больной паротитом женщины. В зависимости от локализации возбудителя и выраженности изменений того или иного органа клинические проявления заболевания могут быть весьма разнообразными. При паротите в организме вырабатываются специфические антитела (нейтрализующие, комплементсвязывающие и др.), обнаруживаемые в течение нескольких лет, и развивается аллергическая перестройка организма, сохраняющаяся очень долго (возможно, в течение всей жизни).

Симптомы и течение. *Инкубационный период* продолжается от 11 до 23 дней (чаще 15–19 дней). У некоторых больных за 1–2 дня до развития типичной картины болезни наблюдаются продромальные явления в виде разбитости, недомогания, болей в мышцах, головной боли, познабливания, нарушения сна и аппетита. С развитием воспалительных изменений слюнной железы все симптомы интоксикации становятся более выраженными, отмечаются признаки, связанные с поражением слюнных желез, — сухость во рту, боли в области уха, усиливающиеся при жевании, разговоре.

Эпидемический паротит может протекать в различных клинических формах, что особенно важно при диагностике данного заболевания. Общепринятой классификации клинических форм эпидемического паротита нет. Рядом авторов (С. Д. Носов, Н. И. Нисевич и др.) предлагались классификации болезни, однако они имели существенные недостатки и не нашли широкого практического применения. Более удачной была классификация В. Н. Реморова.

Мы предлагаем следующую классификацию клинических форм эпидемического паротита.

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.

В. Резидуальные явления эпидемического паротита:

- ✓ атрофия яичек;
- ✓ бесплодие;
- ✓ диабет;
- ✓ глухота;
- ✓ нарушение функций центральной нервной системы.

В классификации манифестных форм эпидемического паротита использовано два критерия: наличие или отсутствие осложнений и тяжесть заболевания. Далее указана возможность инаппарантного (бессимптомного) течения инфекции и впервые выделены в классификации резидуальные явления, которые длительно (чаще пожизненно) сохраняются после элиминации вируса паротита из организма больного. Необходимость этого раздела определяется тяжестью последствий паротита (бесплодие, глухота и др.), о которых практические врачи часто забывают.

К неосложненным формам отнесены те случаи болезни, когда поражены только слюнные железы (одна или несколько). При осложненных формах поражение слюнных желез также является обязательным компонентом клинической картины, но, кроме того, развивается поражение других органов, чаще желез (половых, поджелудочной, молочных и др.), а также нервной системы (менингит, энцефалит, синдром Гийена–Барре), миокарда, суставов, почек.

Критерии тяжести течения болезни связаны с выраженностью лихорадки, признаков интоксикации, а также наличием или отсутствием осложнений. Неосложненный эпидемический паротит протекает обычно легко, реже бывает средней тяжести, а при тяжелых формах всегда отмечаются осложнения (нередко множественные).

К легким формам паротита относятся заболевания, протекающие с субфебрильной температурой тела, с отсутствием или слабо выраженными признаками интоксикации, без осложнений. Среднетяжелые формы эпидемического паротита характеризуются фебрильной температурой (38–39,9°C), длительной лихорадкой и выраженными симптомами общей интоксикации (озноб, головная боль, артралгия и миалгия), значительным увеличением слюнных желез, чаще — двусторонним паротитом, наличием осложнений. Тяжелые формы эпидемического паротита характеризуются высокой температурой тела (40°C и выше), длительным ее повышением (до 2 нед и более), резко выраженными признаками общей интоксикации: астенизация, резкая слабость, тахикардия, снижение АД, нарушение сна, анорексия и др. Паротит почти всегда двусторонний, осложнения, как правило, множественные. Токсикоз и лихорадка протекают в виде волн, каждая новая волна связана с появлением очередного осложнения. Иногда тяжелое течение наблюдается не с первых дней болезни.

В типичных случаях лихорадка достигает максимальной выраженности на 1–2-й день болезни и продолжается 4–7 дней, снижение температуры чаще происходит литически. Характерный симптом болезни — поражение слюнных желез (у большинства больных околоушных). Область увеличенной железы болезненна при пальпации. Боль особенно выражена в некоторых точках: впереди мочки уха, позади мочки уха (*симптом Филатова*) и в области сосцевидного отростка. Большое диагностическое значение имеет *симптом Мурсу* — воспалительная реакция слизистой оболочки в области выводного протока пораженной околоушной железы. При увеличенной слюнной железе отмечается и поражение кожи над ней (в зависимости от степени увеличения). Кожа становится напряженной, лоснится, припухлость может распространиться и на шею. Увеличение слюнной железы быстро прогрессирует и в течение 3 дней достигает максимума. На этом уровне припухлость держится 2–3 дня и затем постепенно (в течение 7–10 дней) уменьшается.

Осложнения. При эпидемическом паротите осложнения чаще проявляются в поражении железистых органов и центральной нервной системы. При заболеваниях детей одним из частых осложнений является *серозный менингит*. Частота этого осложнения превышает 10%. На паротитный менингит приходится около 80% всех серозных менингитов у детей. У лиц мужского пола менингит развивается в 3 раза чаще, чем у женщин. Как правило, симптомы поражения нервной системы появляются после воспаления слюнных желез, но возможно и одномоментное поражение слюнных желез и нервной системы (у 25–30%). У 10% больных менингит развивается раньше воспаления слюнных желез, а у отдельных больных паротитом менингеальные признаки не сопровождаются выраженными изменениями слюнных желез (вероятно, к моменту развития менингита нерезко выраженные изменения слюнных желез уже прошли). Менингит начинается остро, нередко бурно (чаще на 4–7-й день болезни): появляется озноб, вновь повышается температура тела (до 39°C и выше), беспокоит сильная головная боль, рвота, вскоре развивается выраженный менингеальный синдром (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского). Цереброспинальная жидкость прозрачная, вытекает под давлением, содержание белка повышается до 2,5 г/л, цитоз до 1000 в 1 мкл, содержание хлоридов и сахара обычно не изменено, иногда может выпадать пленка фибрина. Симптомы менингита и лихорадки исчезают через 10–12 дней, санация ликвора происходит медленно (до 1,5–2 мес).

У некоторых больных, помимо менингеальных симптомов, развиваются признаки энцефалита (менингоэнцефалит) или энцефаломиелита. У больных отмечается нарушение сознания, вялость, сонливость, неравномерность сухожильных и периостальных

рефлексов, парезы лицевого нерва, вялость зрачковых рефлексов, пирамидные знаки, гемипарезы.

Орхиты чаще наблюдаются у взрослых. Частота их зависит от тяжести болезни (при среднетяжелых и тяжелых формах орхиты возникают примерно у половины больных). Признаки орхита отмечаются на 5–7-й день от начала заболевания и характеризуются новой волной лихорадки (до 39–40°C), появлением сильных болей в области мошонки и яичка, иногда иррадиирующих в нижние отделы живота. Яичко увеличивается, достигая размеров гусиного яйца. Лихорадка держится 3–7 дней, увеличение яичка — 5–8 дней. Затем боли проходят, и яичко постепенно уменьшается в размерах. В дальнейшем (через 1–2 мес) могут появиться признаки атрофии яичка, которые отмечаются у 50% больных, перенесших орхит (если не назначались кортикостероиды в начале развития осложнения). При паротитном орхите в качестве редкого осложнения наблюдался инфаркт легкого, как следствие тромбоза вен простаты и тазовых органов. Еще более редким, но крайне неприятным осложнением паротитного орхита является приапизм (длительная болезненная эрекция полового члена с наполнением кровью пещеристых тел, не связанная с половым возбуждением).

Острый панкреатит развивается на 4–7-й день болезни. Появляются резкие боли в эпигастральной области, тошнота, многократная рвота, лихорадка, при осмотре у некоторых больных отмечается напряжение мышц живота и симптомы раздражения брюшины. Характерно повышение активности амилазы мочи, которое сохраняется до месяца, тогда как другие симптомы панкреатита наблюдаются в течение 7–10 дней.

Поражение **органа слуха** иногда приводит к полной глухоте. Первым признаком служит появление шума и звона в ушах. О лабиринтите свидетельствуют головокружение, рвота, нарушение координации движений. Обычно глухота бывает односторонней (на стороне поражения слюнной железы). В периоде реконвалесценции слух не восстанавливается.

Артриты развиваются примерно у 0,5% заболевших, чаще у взрослых, причем у мужчин чаще, чем у женщин. Наблюдаются они впервые 1–2 нед после поражения слюнных желез, хотя возможно появление их и до изменения желез. Поражаются чаще крупные суставы (лучезапястные, локтевые, плечевые, коленные и голеностопные). Суставы опухают, становятся болезненными, в них может появиться серозный выпот. Длительность артрита чаще 1–2 нед, у отдельных больных симптомы артрита сохраняются до 1–3 мес.

В настоящее время установлено, что вирус паротита у беременных может обусловить поражение плода. В частности, у детей отмечается своеобразное изменение сердца — так называемый первичный фиброэластоз миокарда.

Другие осложнения (простатиты, оофориты, маститы, тиреоидиты, бартониты, нефриты, миокардиты, тромбоцитопеническая пурпура) наблюдаются редко.

Диагноз и дифференциальный диагноз. В типичных случаях распознавание эпидемического паротита трудности не представляет. Поражение околоушных слюнных желез при других инфекционных заболеваниях является вторичным и имеет характер гнойного поражения. Другие заболевания желез (рецидивирующий аллергический паротит, болезнь Микулича, камни протоков слюнных желез, новообразования) характеризуются отсутствием лихорадки и длительным течением. Наибольшую опасность представляют случаи, когда врач принимает за паротит токсический отек шейной клетчатки при токсической или субтоксической дифтерии зева. Однако внимательный осмотр больного, в частности фарингоскопия, позволяет без труда дифференцировать эти заболевания.

Большие трудности представляет дифференциальная диагностика осложненных форм эпидемического паротита, особенно если поражение слюнных желез выражено не резко или отсутствует.

Паротитный серозный менингит следует дифференцировать от серозных менингитов другой этиологии, прежде всего от туберкулезного и энтеровирусного. Помогает в диагностике тщательное обследование слюнных желез и других железистых органов (исследование амилазы мочи), наличие контакта с больным эпидемическим паротитом, отсутствие заболевания паротитом в прошлом. **Туберкулезный менингит** характеризуется наличием продромальных явлений, относительно постепенным началом и прогрессирующим нарастанием неврологической симптоматики. **Энтеровирусные менингиты** встречаются в конце лета или начале осени, когда заболеваемость эпидемическим паротитом резко снижена.

Острый панкреатит приходится дифференцировать от острых хирургических заболеваний брюшной полости (острый холецистит, аппендицит и др.). Орхиты дифференцируют от туберкулезного, бруцеллезного, гонорейного и травматического орхита.

Из *лабораторных методов* подтверждения диагноза наиболее доказательным является выделение вируса паротита из крови, смывов из глотки, секрета околоушной слюнной железы, цереброспинальной жидкости и мочи. Иммунофлюоресцентные методы позволяют обнаружить вирусы на клеточной культуре уже через 2–3 дня (при стандартном методе исследования — лишь через 6 дней). Иммунофлюоресцентный метод позволяет обнаружить вирусный антиген непосредственно в клетках носоглотки, что дает возможность наиболее быстро получить ответ. Серологические методы позволяют выявить нарастание титра антител только через 1–3 нед от начала заболевания, для чего используют различные методы. Наиболее информативным является твердофазный иммуноферментный анализ, более поздние результаты получают с помощью более простых реакций (РСК и РТГА). Исследуют парные сыворотки; первая берется в начале болезни, вторая — спустя 2–4 нед. Диагностическим считается нарастание титра в 4 раза и более. Может быть использована внутрикожная проба с антигеном (аллергеном). Диагностическим считается переход отрицательной пробы в положительную. Если кожная проба будет положительной уже в первые дни болезни, то это свидетельствует о том, что человек ранее перенес паротит.

Лечение. Этиотропного лечения нет. Гипериммунная специфическая сыворотка не давала терапевтического эффекта и не предупреждала развития осложнений. Важной задачей лечения является предупреждение осложнений. Необходимо соблюдение постельного режима не менее 10 дней. У мужчин, не соблюдавших постельный режим в течение 1-й недели, орхит развивался в 3 раза чаще (у 75%), чем у лиц, госпитализированных в первые 3 дня болезни (у 26%). Для профилактики панкреатитов, кроме того, необходимо соблюдать определенную диету: избегать переедания, уменьшить количество белого хлеба, макарон, жиров, капусты. Диета должна быть молочно-растительной. Из круп лучше употреблять рис, разрешается черный хлеб, картофель.

При орхитах возможно раньше назначают преднизолон в течение 5–7 дней, начиная с 40–60 мг и уменьшая дозу каждый день на 5 мг, или другие кортикостероиды в эквивалентных дозах.

При менингите применяют такой же курс лечения кортикостероидами. Предложение использовать для лечения паротитных менингитов внутримышечное введение нуклеаз не имеет научного обоснования, эффективность этого метода пока никем не доказана. На течение паротитного менингита благоприятное влияние оказывает спинномозговая пункция с извлечением небольшого количества ликвора. Некоторое значение имеет умеренная дегидратационная терапия. При остром панкреатите назначают жидкую щадящую диету, атропин, папаверин, холод на живот, при рвоте — аминазин, а также препараты, ингибирующие ферменты, в частности контрикал (трасилол), который вводят внутримышечно (медленно) в растворе глюкозы, в первый день 50 000 ЕД, затем 3 дня по 25 000 ЕД/сут и еще 5 дней по 15 000 ЕД/сут. Местно — согревающие компрессы.

Прогноз благоприятный, летальные исходы бывают очень редко (1 на 100 000 заболевших); однако следует учитывать возможность глухоты и атрофии яичек с последующей азоспермией. После паротитных менингитов и менингоэнцефалитов длительное время наблюдается астенизация.

Профилактика и мероприятия в очаге. Больных эпидемическим паротитом можно лечить дома. Госпитализируют больных тяжелыми осложненными формами, а также по эпидемиологическим показаниям. Изолируют больных дома в течение 9 дней. В детских учреждениях, где выявлен случай заболевания паротитом, устанавливается карантин на 21 день. Дезинфекция в очагах паротита не проводится.

Для специфической профилактики используют живую паротитную вакцину из аттенуированного штамма Ленинград-3 (Л-3). Профилактическим прививкам против эпидемического паротита в плановом порядке подлежат дети в возрасте от 15 мес до 7 лет, не болевшие ранее паротитом. Если данные анамнеза недостоверны, ребенок подлежит прививке. Прививку проводят однократно, подкожным или внутривенным методом. При подкожном методе вводят 0,5 мл разведенной вакцины (одну прививочную дозу растворяют при этом в 0,5 мл растворителя, приложенного к препарату). При внутривенном способе вакцину вводят в объеме 0,1 мл безыгольным инъектором; в этом случае одну прививочную дозу разводят в 0,1 мл растворителя. Детям, контактировавшим с больным паротитом, не болевшим и не привитым ранее, можно срочно провести прививку паротитной вакциной (при отсутствии клинических противопоказаний).

РОТАВИРУСНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ (ROTAVIROSIS)

Ротавирусное заболевание (ротавирусный гастроэнтерит) — острая вирусная болезнь с преимущественным заболеванием детей; характеризуется симптомами общей интоксикации, поражением желудочно-кишечного тракта, дегидратацией.

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Reoviridae*, роду *Rotavirus*. Название ротавирусы получили от латинского *rota* — колесо, так как вирусные частицы под электронным микроскопом выглядят как маленькие колесики с толстой втулкой, короткими спицами и тонким ободом. Размеры вирусных частиц 65–75 м. Содержат РНК. Ротавирусы человека можно культивировать в клетках почек зеленых мартышек. По антигенным свойствам ротавирусы подразделяются на 9 серологических типов, из которых у человека встречаются типы 1–4 и 8–9, типы 5–7 выделяются от животных. Ротавирусы животных (собаки, кошки, лошади, кролики, мыши, телята, птицы) для человека непатогенны. Ротавирусы устойчивы во внешней среде.

Эпидемиология. Заболевание широко распространено во многих странах мира, составляя в развивающихся странах около половины всех кишечных расстройств у детей первых двух лет жизни. В США ежегодно наблюдается свыше 1 млн случаев тяжелых ротавирусных диарей среди детей в возрасте от 1 до 4 лет, у 150 больных заболевание заканчивается летальным исходом. У 90% более старших детей в крови обнаруживаются противоротавирусные антитела, что свидетельствует о широком распространении этой инфекции. У части детей и у взрослых инфекция может протекать инapparантно. Иммунитет типоспецифичен. В Германии и в Японии преобладали антитела против ротавирусов 1 и 3 серотипов. В разные годы в одной и той же стране могут преобладать различные серотипы. Так, в Австралии в 1975 году преобладал ротавирус серотипа 3, в 1977 и 1978 — серотипа 2, а в 1980 и 1986 чаще выявлялся ротавирус серотипа 1. Заболевают чаще дети в возрасте до 3 лет как в развитых, так и в развивающихся странах. Ротавирусами обусловлено 30–50% всех случаев поноса, требующих госпитализации и проведения регидратационной терапии. Нередко заболевают и взрослые в семьях, где заболел ребенок, заболевают и пожилые лица с ослабленным иммунитетом. На ротавирусную инфекцию приходится около 25% случаев так называемой диареи путешественников. Ротавирусная инфекция может протекать и бессимптомно, такие

случаи нередко обнаруживались у новорожденных. Такое течение в дальнейшем защищает детей от тяжелых ротавирусных гастроэнтеритов на протяжении первых 3 лет жизни.

Источником и резервуаром инфекции является только человек. Возбудитель выделяется с испражнениями (в 1 г кала содержится до 10¹⁰ вирусных частиц) на протяжении до 3 нед (чаще 7–8 дней от начала болезни). Заражение происходит фекально-оральным путем. Воздушно-капельный механизм передачи инфекции не доказан. В тропических странах ротавирусная инфекция встречается круглый год с некоторым повышением заболеваемости в прохладный дождливый сезон. В странах с умеренным климатом довольно выражена сезонность с наибольшей заболеваемостью в зимние месяцы. Человек инфицируется алиментарным путем. Размножение и накопление реовируса происходит в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, в частности в эпителии двенадцатиперстной кишки. Отсутствие выраженной лихорадки и симптомов общей интоксикации (при отсутствии сведений о вирусемии) позволяет думать, что гематогенный путь распространения ротавирусов не имеет существенного значения. Ротавирусы вызывают гибель зрелых клеток тонкого кишечника, они замещаются незрелыми всасывающими клетками, не способными адекватно абсорбировать углеводы и другие питательные вещества, что приводит к осмотической диарее.

Внутриклеточный метаболизм циклического аденозинмонофосфата или гуанозинмонофосфата не имеет значения в патогенезе ротавирусной диареи.

Ротавирусы накапливаются в слизистой оболочке кишечника и потом попадают в просвет кишки. Патогенетически важны большие потери жидкости и электролитов, что приводит к дегидратации, обычно не более II–III степени. В небольших количествах ротавирусы обнаруживались и в толстой кишке.

Ротавирусная инфекция часто сочетается с другими вирусными (адено- и коронавирусы) и бактериальными (эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, кампилобактер) агентами. Однако и сами ротавирусы могут вызывать поражение желудочно-кишечного тракта, что доказано в опытах на животных.

При микроскопическом исследовании слизистой оболочки тонкой кишки выявляются участки со сглаженной поверхностью, укороченными ворсинками, отмечается инфильтрация слизистой оболочки одноядерными клетками. При электронной микроскопии можно обнаружить ротавирусные частицы. Через 4–8 нед слизистая оболочка тонкой кишки полностью нормализуется.

При ротавирусном заболевании частично разрушается эпителий ворсинок тонкой кишки, в котором происходит синтез дисахаридаз. В результате в кишечнике накапливаются нерасщепленные дисахариды. Нарушен и процесс всасывания простых сахаров. Все это приводит к избыточному поступлению дисахаридов и простых сахаров в толстую кишку, что обуславливает повышение осмотического давления. В связи с этим жидкость в большом количестве поступает из тканей в толстую кишку, что может привести к синдрому обезвоживания. Этот процесс усиливается воспалительными явлениями, обусловленными ротавирусной инфекцией. Иммунитет к ротавирусной инфекции в большинстве случаев возникает в раннем детстве после перенесенного заболевания. Иммунитет нестойкий, поэтому у взрослых с низким уровнем антител заболевание может повториться. Невосприимчивость у переболевших обусловлена не только гуморальными, но и секреторными антителами.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* 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. У большинства госпитализированных детей температура тела достигает 37,9°C и выше, а у некоторых может подниматься до 39°C и выше. При легких формах болезни как у взрослых, так и у детей выраженной лихорадки не бывает. Больные отмечают боли в эпигастральной области, тошноту, рвоту. При осмотре нередко отмечается гиперемия зева, признаки ринита, увеличение шейных лимфатических узлов.

Однако наиболее типичными проявлениями болезни считаются симптомы поражения органов пищеварения.

Характерен обильный жидкий водянистый стул без примеси слизи и крови. Более тяжелое течение обычно обусловлено наслоением вторичной инфекции. У половины больных отмечается рвота. У взрослых больных на фоне умеренно выраженной интоксикации и субфебрильной температуры появляются боли в эпигастральной области, рвота и понос. Лишь у отдельных больных рвота повторяется на 2–3-й день болезни. У взрослых нередко выявляется гиперемия и зернистость слизистой оболочки мягкого неба, небных дужек, язычка, а также гиперемия склер. Признаки общей интоксикации отмечаются лишь у 10% общего числа больных, выражены слабо.

У всех больных наблюдается обильный водянистый стул с резким запахом, иногда испражнения мутновато-белесоватые, могут напоминать испражнения больного холерой. Характерно громкое урчание в животе. Позывы к дефекации императивного характера, ложных позывов не бывает. У некоторых больных отмечается примесь слизи и крови в испражнениях, что всегда свидетельствует о сочетании ротавирусного заболевания с бактериальной инфекцией (шигеллез, эшерихиоз, кампилобактериоз). У этих больных более выражены лихорадка и общая интоксикация. Признаки воспаления верхних дыхательных путей, которые выявляются у части больных ротавирусными заболеваниями, некоторые авторы считают следствием наслоения вторичной вирусной инфекции.

При обильном жидком стуле может развиваться обезвоживание. Дегидратация развивается довольно часто (у 75–85% госпитализированных детей), однако в большинстве случаев (у 95%) она выражена нерезко (I и II степени обезвоживания по В. И. Покровскому). Лишь в отдельных случаях развивается тяжелая дегидратация с декомпенсированным метаболическим ацидозом. В этих случаях возможны острая почечная недостаточность и гемодинамические расстройства.

При пальпации живота отмечаются болезненность в эпигастральной и пупочной областях, грубое урчание в правой подвздошной области. Печень и селезенка не увеличены. При ректороманоскопическом исследовании у большинства больных изменений нет, лишь у некоторых больных наблюдается умеренная гиперемия и отечность слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишок. Признаки поражения органов пищеварения сохраняются в течение 2–6 дней.

Количество мочи в острый период болезни уменьшено, у отдельных больных наблюдается альбуминурия, лейкоциты и эритроциты в моче, повышение содержания остаточного азота в сыворотке крови. В начале болезни может быть лейкоцитоз, который в периоде разгара сменяется лейкопенией. СОЭ не изменена.

Осложнения. Ротавирусное заболевание осложнений не дает. Необходимо учитывать возможность наслоения вторичной бактериальной инфекции, которая приводит к изменениям клинической картины болезни и требует другого терапевтического подхода. Недостаточно изучены особенности течения ротавирусной инфекции у лиц с иммунодефицитами (ВИЧ-инфицированные и др.). Может наблюдаться некротический энтероколит и геморрагический гастроэнтерит.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При распознавании учитывают клинические симптомы болезни и эпидемиологические предпосылки. Характерны острое начало, обильный водянистый стул без патологических примесей с частотой до 10–15 раз в сутки, рвота, дегидратация при умеренно выраженной температурной реакции и симптомах общей интоксикации. Имеет значение зимняя сезонность заболевания, групповой характер, а также отсутствие положительных находок при обычных бактериологических исследованиях на кишечную группу микробов.

Диагноз подтверждается обнаружением ротавирусов в испражнениях различными методами (иммунофлюоресцентный и др.). Меньшее значение имеют серологические методы (РСК и др.). Для исследования испражнения стерильной деревянной лопаточкой

собирают во флакон из-под пенициллина (1/4 часть флакона), резиновую пробку закрепляют лейкопластырем, доставляют в лабораторию в контейнерах со льдом.

Дифференцируют от холеры, дизентерии, эшерихиоза, гастроинтестинальных форм сальмонеллеза, кишечного иерсиниоза, протозойных заболеваний (лямблиоз, криптоспоридоз, балантидиаз).

Лечение. Специфических и этиотропных препаратов нет. Основой являются патогенетические методы лечения, прежде всего восстановление потерь жидкости и электролитов. При обезвоживании I или II степени глюкозоэлектролитный раствор вводят перорально. По рекомендации ВОЗ используют следующий раствор: натрия хлорид — 3,5 г, калия хлорид — 1,5 г, натрия гидрокарбонат — 2,5 г, глюкоза — 20 г на 1 л питьевой воды. Взрослому больному раствор дают пить малыми дозами (30–100 мл) через каждые 5–10 мин. Можно давать раствор Рингера с добавлением 20 г глюкозы на 1 л раствора, а также раствор 5, 4, 1 (5 г натрия хлорида, 4 г натрия гидрокарбоната, 1 г калия хлорида на 1 л воды) с добавлением глюкозы. Помимо растворов дают другие жидкости (чай, морс, минеральную воду). Количество жидкости зависит от степени обезвоживания и контролируется клиническими данными, при достижении регидратации пополнение жидкости организма проводят в соответствии с количеством потерянной жидкости (объем стула, рвотных масс). При тяжелых степенях обезвоживания регидратацию осуществляют внутривенным введением растворов (см. Холера).

У детей в возрасте до 1,5 лет водноэлектролитный баланс восстанавливают пероральным введением 400 мл раствора (рекомендованного ВОЗ) и 200 мл воды отдельными глотками. При восстановлении нормального тургора кожи введение раствора прекращают и дают молоко, разведенное пополам с водой по 200 мл через каждые 4–5 ч.

При назначении диеты у взрослых необходимо исключить молоко и молочные продукты и ограничить углеводы. Показаны полиферментные препараты (мексаза и др.), а также панкреатин. Антибиотики не показаны, так как они могут вызвать дисбактериоз.

Профилактика и мероприятия в очаге. Больные должны быть изолированы на 10–15 дней. При легких формах болезни они могут оставаться дома под наблюдением врача, если обеспечивается лечение и достаточная изоляция. Проводится текущая дезинфекция (обеззараживание выделений больного, кипячение посуды, предметов ухода за больными). Заключительная дезинфекция включает влажную дезинфекцию помещения и камерную дезинфекцию одежды и постельных принадлежностей. В ряде стран разрабатываются и апробируются вакцины против ротавирусной инфекции, они обладают довольно высокой эффективностью (82–90%) и со временем найдут широкое применение.

ВИРУСНЫЕ ДИАРЕИ (DIARRHEA VIRALE)

Вирусные диареи — острые заболевания, обусловленные группой различных вирусов, характеризующиеся умеренно выраженной интоксикацией и преимущественным поражением органов пищеварения.

Этиология. Диареи и гастроэнтериты могут быть обусловлены различными вирусами. Эта группа так называемых мелких круглых вирусов (*smol roundviruses*), в которую входят вирусы:

1. Норфолк (*Norwalk*) и родственные ему вирусы (*Hawaii, Snow Mountain, Taunton*).
2. Кальцивирусы (*Calciviruses*).
3. Астровирусы (*Astroviruses*).
4. Прочие мелкие круглые вирусы (*Wollan, Ditchling, Cockle*).

Они отличаются округлой формой, небольшими размерами (20–35 нм), имеют общие свойства, культивирование этих вирусов пока не разработано. Кроме того, диареи могут быть обусловлены аденовирусами (типы 40 и 41), коронавирусами, энтеровирусами. 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.

Эпидемиология. Заболевания этой группы широко распространены во всех странах мира. Например, у 58–70% взрослых людей, проживающих как в развивающихся, так и в развитых странах, имеются в сыворотке крови 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.

Заболевания, обусловленные кальцивирусами, чаще выявлялись в Великобритании и в Японии. Они были причиной поносов у детей в 0,2–6,6% случаев. Помимо клинически выраженных форм отмечалось более широкое распространение бессимптомного течения инфекции кальцивирусами. Так, в Хаустоне антитела к кальцивирусам обнаружены у 25% детей в возрасте 4–11 мес и у 100% детей в возрасте 4 лет. С астровирусами связано около 8% гастроэнтеритов у детей и около 2% диарейных заболеваний без признаков гастроэнтерита. Антитела к этим вирусам обнаружены у 64% детей в возрасте до 4 лет и у 87% — в возрасте до 10 лет. Кишечные аденовирусы (типы 40 и 41) относительно редко вызывают гастроэнтериты (2,6%). Распространение прочих мелких вирусов и коронавирусов изучено недостаточно. Заражение происходит алиментарным путем (загрязненные продукты, не подвергающиеся термической обработке — салат, мороженое и т. п.).

Патогенез. Отсутствие выраженных проявлений общей интоксикации и признаков генерализации инфекции свидетельствует, что основные изменения происходят в области ворот инфекции. Вирусы нарушают структуру тонкого кишечника, при этом укорачиваются ворсинки клеток, происходит гиперплазия крипт. 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 иммунитета.

Симптомы и течение. 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, и у 80% при инфекции астровирусами, температура обычно субфебрильная и наблюдается в течение 1–2 дней. Стул жидкий, водянистый, при астровирусной инфекции в испражнениях может быть примесь слизи (у 55%) и даже крови (у 7%); дегидратация свыше 5% массы тела наблюдается редко (у 5% больных).

Диагноз и дифференциальный диагноз. Необходимо исключить гастроэнтериты и диареи другой этиологии. Лабораторные методы подтверждения диагноза пока не вошли в практику.

Лечение. Антибиотики неэффективны. Лечение патогенетическое (см. Ротавирусные болезни). Прогноз благоприятный.

Профилактика и мероприятия в очаге такие же как при других кишечных инфекциях.

ЯЩУР (АРНТАЕ ЕРИЗОТИСАЕ)

Ящур (Aphthenseuche, Maul und Klaueneseuche (MKS) — нем., fièvre aphteus — фран., foot and mouth disease — англ.) — острая вирусная болезнь, характеризующаяся

лихорадкой, общей интоксикацией, афтозным поражением слизистой оболочки рта, поражением кожи кистей.

Этиология. Возбудитель относится к пикорнавирусам, семейство Picornaviridae, род Arhtovirus. Величина вириона 20–30 нм, содержит РНК, хорошо сохраняется при высушивании и замораживании, слабо чувствителен к спирту и эфиру. Быстро инактивируется при нагревании. По антигенным свойствам вирус ящура делится на 7 типов (А, О, С, САТ, САТ2, САТ3, Азия), каждый из которых подразделяется на множество вариантов (подтипов), сейчас их известно более 60. Культивируется на развивающихся куриных эмбрионах, культурах тканей, патогенен для многих лабораторных животных (морские свинки, мыши, крольчата). Получены аттенуированные штаммы вируса, которые используются в качестве живой вакцины.

Эпидемиология. *Источником и резервуаром инфекции* являются больные животные, особенно крупный рогатый скот, свиньи, овцы, козы, реже другие виды. Восприимчивы к ящуру и дикие животные (лоси, косули, северные олени, сайгаки и др.). Больные животные выделяют вирус во внешнюю среду со слюной, молоком, испражнениями, мочой. Вирус длительно (до 2–3 мес) сохраняется во внешней среде. В молоке вирус сохраняется 25–30 ч (в холодильнике — до 10 дней), в масле, в холодильнике — до 45 дней. В солонине и колбасах — до 50 дней, на одежде — до 100 дней. Человек заражается при употреблении сырых молочных продуктов, а также при непосредственном контакте с больными животными. Заболевания от человека к человеку не передаются. Заболевания животных наблюдаются во всех странах, преимущественно в виде эпизоотий. Заболевания людей встречаются в виде спорадических случаев. Чаще болеют дети, а также работники животноводства.

Патогенез. *Воротами инфекции* служат слизистые оболочки полости рта или поврежденная кожа. В месте внедрения развивается первичная афта, или первичный аффе́кт, затем вирус проникает в кровь и гематогенно распространяется по всему организму, фиксируясь в эпителии слизистых оболочек (полость рта, язык, слизистая оболочка носа, уретры) и кожи кистей, особенно около ногтей и в межпальцевых складках. Образуются вторичные афты и везикулезные элементы на коже. Во время вирусемии повышается температура тела и появляются признаки общей интоксикации.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* 2–12 дней (чаще 3–8 дней). Заболевание начинается остро без продромальных явлений. Появляются сильный озноб, боли в мышцах, температура тела повышается и достигает максимума в конце 1-го или на 2-й день болезни. Лихорадка колеблется в пределах 38–40°C и сохраняется в течение 5–6 дней. Спустя 1–2 дня после появления первых клинических симптомов болезни отмечаются воспалительные изменения слизистой оболочки ротовой полости: стоматит, жжение во рту, гиперемия слизистых оболочек губ, десен, гортани, щек, отек языка. В это же время выявляется конъюнктивит (иногда односторонний), рези при мочеиспускании. Через 1–2 дня после этого происходит высыпание везикул величиной от просяного зерна до крупной горошины по краю языка, на деснах, на небе и на губах. Через 2–3 дня везикулы вскрываются, образуя эрозии или язвочки. Речь и глотание затруднены, саливация резко повышена, губы и язык покрываются налетом и корками. Афты располагаются на языке, деснах, небе, иногда на слизистых оболочках носа, влагалища, на конъюнктивах. У детей ящур может вызвать острый гастроэнтерит. У некоторых больных высыпания появляются на коже, особенно на кистях, стопах, голених, вокруг рта. Характерно поражение кожи в межпальцевых складках и около ногтей. Период высыпания длится около недели. Могут быть новые высыпания, затягивающие заболевание до нескольких месяцев (хронические и затяжные формы).

Диагноз и дифференциальный диагноз. В типичных случаях распознавание трудностей не представляет. Дифференцируют от афтозных стоматитов, герпангины, болезни Бехчета и др. Подтверждают диагноз с помощью биопробы на морских свинках или серологически (РСК, РТГА) по нарастанию титра специфических антител.

Лечение. Антибиотики неэффективны. Их можно назначать лишь при наложении вторичной бактериальной инфекции. Осуществляют уход за полостью рта, афты можно смазывать мазями, содержащими кортикостероидные препараты. Пища полужидкая, не раздражающая, перед приемом пищи больному можно дать 0,1 г анестезина. Иногда приходится прибегать к зондовому кормлению. Прогноз благоприятный.

Профилактика и мероприятия в очаге. Борьба с ящуром домашних животных (вакцинация, карантинные меры, дезинфекция). Запрещение употребления сырых молочных продуктов. Соблюдение мер предосторожности при уходе за больными животными. Не допускаются к работе в неблагополучных по ящурю хозяйствах беременные женщины, подростки, лица с микротравмами рук.

Папилломавирусная инфекция

Папилломавирусная инфекция – группа заболеваний вызываемых различными типами вируса папилломы человека (ВПЧ, HPV), относящихся к группе онкогенных вирусов.

Этиология. Род Папилломавирусов (Papillomavirus) входит в семейство Паповавирусов (Papovaviridae). В это семейство так же включены вирусы рода Полиомавирусов (Polyomavirus): вирус ВК, вирус JC, аденоассоциированный вирус и паповавирусы животных. Паповавирусы были впервые выявлены J. Chou и соавторами (1965) в ядрах глиальных клеток мозга больных людей. К этому времени у животных было найдено 4 паповавируса с размером вириона до 41 нм (два у мышей, RKV у кролика и SV40 у обезьян).

Папилломавирусы довольно многочисленный род, включающий виды, патогенные для животных и человека. Методом ДНК-гибридизации выделено более 60 генотипов вируса. Основные поражения, вызываемые папилломавирусами в зависимости от серовара, представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Поражения, вызываемые вирусом папилломы человека в зависимости от серовара

Тип поражений	Серовар
Подошвенные папилломы (бородавки)	1, 4
Обыкновенные бородавки	2
Плоские юношеские бородавки	3
Генитальные бородавки, рак шейки матки	6,
Папилломы мясников	7
Плоские бородавки, рак шейки матки, рак наружных женских половых органов	10, 42, 43, 44
Остроконечные кондиломы, рак шейки матки	11
Папилломатоз гортани (веррукозный ларингит)	6, 11
Бородавчатая эпидермодисплазия (болезнь Левандовского-Лютца)	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17,
Локальные гиперплазии эпителия	19 - 29
Папулезность типа болезни Боуэна, рак (карцинома) шейки матки	13
Рак (карцинома) шейки матки	16
Карцинома гортани	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 68
Дисплазия эпителия шейки матки	30
	31

Патогенез. Вирус папилломы человека специфически инфицирует клетки эпителия, вызывая доброкачественные и злокачественные неоплазии. Предполагается, что нарушение клеточного иммунитета может быть кофактором в генезе ВПЧ-ассоциированной неоплазии, как в области вульвы, так и шейки матки. Находит подтверждение мнение, что папилломавирус выделяет медиаторы иммунитета, изменяя гомеостаз в организме и состояние иммунокомпетентных клеток.

Кольцевая вирусная ДНК присутствует в клетках, трансформированных папилломавирусами, в виде эписомы. Это первая особенность, отличающая папилломавирусы от других опухолеродных вирусов, которые, как известно, встраивают свой геном в хромосомную ДНК трансформированной клетки. Вторая особенность заключается в том, что состояние дифференцировки клетки хозяина регулирует экспрессию вирусного генома. Размножение вируса происходит в ядрах инфицированных клеток с образованием внутриядерных включений. В клеточной культуре этот вирус может вызывать острую или хроническую инфекцию в зависимости от вида клеток и количества вируса. Вирус заражает самый нижний (глубокий) слой кожи или слизистой оболочки, происходит усиленное размножение клеток этого слоя, что и приводит к образованию разрастаний. Сам вирус в глубоких слоях не размножается, его интенсивное размножение происходит в поверхностных слоях – в чешуйчатых клетках, которые по мере оттеснения к поверхности перестают делиться и становятся более пригодными для размножения вируса.

При электронной микроскопии обнаруживаются вирусные частицы, имеющие вид кристаллов, расположенных кучками; в клетках выявляются внутриядерные включения.

Папилломавирусы – единственная группа вирусов, для которой доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях (папилломы или бородавки), и получено множество данных о перерождении папиллом в карциному.

Как и при других вирусных инфекциях, основные механизмы защиты организма от инфицирующих агентов включают действие цитотоксичных Т-лимфоцитов, разрушающих зараженные клетки-мишени; способность многослойного плоского эпителия нижнего отдела половых путей к постоянному обновлению и слущиванию поверхностных слоев клеток; образование иммунными клетками интерферона, способствующего ограничению процесса в пределах пораженной клетки.

Эпидемиология. *Инкубационный период* и у мужчин и у женщин колеблется от 1 до 12 мес., составляя в среднем 3 – 6 мес. Заражение вируса происходит при прямом контакте. Установлено, что папилломавирусная инфекция так же может передаваться и половым путем. В связи с этим, эта инфекция часто встречается у гомосексуалистов. У женщин с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией с вирусом папилломы человека высокой степени онкогенного риска и их партнеров наблюдается совпадение типов ВПЧ. Имеются данные (Auliffe G., 1986) о возможности передачи вируса через загрязненные возбудителем медицинские инструменты. Разрастание клеток эпителия в виде бородавок заразны и легко передаются от человека к человеку. Для ВПЧ характерно отсутствие метастазов, т.е. переноса в отдаленные органы и ткани. Возможно перинатальное заражение – в родах папилломавирус передается новорожденному ребенку, вызывая у него папилломатоз гортани. Суперинфекция новым вариантом ВПЧ происходит редко, несмотря на потенциально высокую частоту инфекции.

Факторы риска развития ВПЧ-инфекции: сексуальная активность (раннее начало половой жизни, большое количество партнеров, частые половые контакты); наличие партнеров, имевших контакты с женщиной, болеющей раком шейки матки и аногенитальными кондиломами; хламидиоз, гонорея, трихомониаз, сифилис, вирус простого герпеса; молодой возраст; курение, алкоголь; беременность; эндометриоз; эндогенные факторы (авитаминоз, изменение иммунного статуса). При обследовании больных с папилломавирусной инфекцией, она часто встречается в различных сочетаниях с другими возбудителями заболеваний, передающихся преимущественно половым путем.

Так по результатам исследований Дубенского В.В. и соавт. (1996), при папилломавирусной инфекции гениталий хламидийная инфекция определялась у 62,1%, гонококковая – у 24,3%, уреаплазменная – у 16,2%, герпетическая – у 16%, трихомонадная – у 14,8%. Сочетание с двумя инфекциями наблюдалось у 23,3%, с тремя – у 16,2%, с четырьмя – у 8,1% больных.

Симптомы и течение. До настоящего времени нет общепринятой клинической классификации папилломавирусной инфекции. Для практики представляется целесообразным применять следующую клинко-гистологическую классификацию (Таблица 2).

Таблица 2

Клинко-гистологическая классификация папилломавирусной инфекции

По основным клиническим проявлениям	По расположению	По течению
<p>I. Кондиломы:</p> <p>1. Экзофитная форма - остроконечные кондиломы</p> <p>2. Эндофитная форма - плоские - инвертирующие (инвертированные, интраэпителиальных) - атипические</p> <p>3. Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна</p> <p>II. Бородавки (кожные папилломы):</p> <p>-Простые (вульгарные) бородавки</p> <p>-Подногтевые бородавки</p> <p>-Подошвенные бородавки</p> <p>-Мозаичные бородавки</p> <p>-Юношеские бородавки</p> <p>-Плоские бородавки</p> <p>-Ародигитальные бородавки (филиформный апиломатоз)</p> <p>III. Папилломатоз гортани</p> <p>-Ювенильный папилломатоз гортани (веррукозный ларингит)</p>	<p>I. Кожные (HPV cutaneous)</p> <p>II. Слизистые (HPV mukosal)</p> <p>-низкого онкогенного риска</p> <p>-высокого онкогенного риска</p>	<p>Клиническая форма</p> <p>Субклиническая форма</p> <p>Латентная форма</p>

В настоящее время условно выделяют две формы кондилом - эндофитную и экзофитную, которые могут диагностироваться как порознь, так и в различных сочетаниях.

Экзофитная форма вируса папилломы человека известна с давних пор и представлена остроконечными кондиломами, являющимися наиболее характерным проявлением папилломавируса. Остроконечные кондиломы представляют собой фиброэпителиальные образования на поверхности кожи и слизистых на тонкой ножке, реже - на широком основании в виде одиночного узелка, либо в форме множественных

выростов, напоминающих цветную капусту или петушиные гребни. Поверхность кондилом покрыта многослойным плоским эпителием и нередко кератинизирована. Локализация генитальных кондилом может быть различной. У женщин это, в первую очередь, места возможной мацерации: малые половые губы, влагалище, шейка матки, клитор, область ануса, а также прилегающие кожные покровы. У беременных остроконечные кондиломы достигают больших размеров, закрывая вход во влагалище, уретру, занимая область промежности, задний проход и наружные половые органы. Заболевание нередко осложняется в виде вторичной бактериальной и протозойной инфекции, что сопровождается появлением обильных белей (нередко с неприятным запахом), зуда и болевых ощущений. У мужчин остроконечные кондиломы обычно располагаются на коже и слизистых оболочках половых органов, в перианальной области и только изредка локализируются в уретре (у 0,5 – 5 % больных мужчин).

Эндофитные кондиломы шейки матки гистологически разделяются на плоские, инвертирующие и атипические. Инвертирующие (эндофитные) кондиломы отличаются от плоских способностью псевдоинвазивного проникновения в подлежащую строму или отверстия желез шейки. Кольпоскопическая картина плоских и инвертирующих кондилом весьма схожа с интраэпителиальной карциномой: капиллярная сеть не видна, заметны расширенные сосуды, имеющие вид красных точек. Плоские кондиломы обычно располагаются в толще эпителия и практически не видны невооруженным глазом.

Атипичные кондиломы. Некоторые авторы описывают проявления папилломавирусной инфекции в виде так называемого кондиломатозного вагинита и цервицита, когда при осмотре определяется крапчатость слизистой с мелкими шипообразными возвышениями над ее поверхностью. В отличие от плоских кондилом этот тип поражения не имеет четких контуров и нередко выявляется только с помощью кольпоскопии.

Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна представляет собой массивные папилломатозные, вегетирующие разрастания с бородавчатой поверхностью, захватывающие обширные участки гениталий и перианальной области.

Рак шейки матки наиболее часто встречаются у женщин, страдающих остроконечными кондиломами; в большинстве случаев, невзирая на возраст пациенток, методом гибридизации ДНК *in situ* выявляют папилломавирусный геном.

Кожные папилломы (бородавки).

Простые (вульгарные) бородавки встречаются наиболее часто и представляют собой плотные резко очерченные папулы размером от булавочной головки до крупной горошины; поверхность их покрыта роговыми наслоениями желтовато-серого цвета и трещинами. Бородавки могут быть одиночными или множественными. Нередко наблюдается более крупная - «материнская» бородавка, а рядом мелкие, или «дочерние». При изучении бородавки в лупу можно заметить черно-коричневые точки, представляющие собой затромбированные капилляры – патогномичный признак бородавок. Наиболее частая локализация вульгарных бородавок - пальцы и тыл кистей («бородавки мясников»). В случае расположения в области межпальцевых складок, вследствие постоянного трения и мацерации, усиливаются явления папилломатоза.

Подногтевые бородавки встречаются редко. Подобная локализация бородавок, как правило, сопряжена с диагностическими затруднениями, поскольку при этом на коже бородавки могут отсутствовать. При надавливании на ногтевую пластинку возможно появление болезненности. В этом случае следует дифференцировать бородавку от гломусной опухоли. Подногтевая бородавка помимо косметического дефекта и чувства дискомфорта может привести и к более серьезным последствиям - описаны случаи деструкции кости дистальной фаланги пальца.

Подошвенные бородавки отличаются значительной плотностью и выраженным гиперкератозом. Глубокие подошвенные бородавки обычно болезненны (особенно при

локализации в области костных выступов) и состоят из пучков нитевидных сосочков, окруженных валиком из мощных роговых наслоений, напоминая мозоль.

Мозаичные бородавки – характеризуются возвышающимися над кожей в виде площадок (бляшек) серыми образованиями, локализующиеся в области подошв.

Юношеские бородавки - мелкие узелки диаметром от 1 до 4 мм, цвета нормальной кожи или серовато-желтой окраски, округлых или полигональных очертаний, с гладкой уплощенной поверхностью. Преимущественная локализация юношеских бородавок – кисти, особенно пальцы, и лицо, главным образом подбородок.

Плоские бородавки характеризуются диссеминированными папулезными образованиями цвета кожи с плоской поверхностью, нередко с линейным расположением (феномен Кебнера), локализуется обычно на тыле кистей или лице.

Бородавки акродигитальные (филиформный папилломатоз) проявляются папилломатозными нитевидными образованиями с гиперкератотической поверхностью, цвета кожи, располагающиеся, как правило, на лице.

Редко встречаемое поражение – бородавчатая эпидермодисплазия; заболевание более характерно для детского и раннего подросткового возраста, а иногда носит семейный характер. Клинически проявляется появлением множественных уплощённых красно-коричневых пятнистых бляшек на кистях и стопах; клетки в очагах поражений содержат внутриядерные вирусные включения.

Диссеминация бородавок наблюдается, как правило, на фоне угнетения иммунной системы, в частности, у лиц получающих иммуносупрессивную терапию по поводу тяжелых соматических заболеваний, у больных СПИДом. Описаны случаи диссеминации бородавок у детей, страдающих экземой и атопическим дерматитом, длительно получавших наружную кортикостероидную терапию.

Ювенильный папилломатоз гортани (веррукозный ларингит) – сравнительно редкая патология; в большинстве случаев поражения выявляют у детей до 5 лет, заразившихся перинатально; основные клинические проявления связаны с появлением характерных разрастаний на голосовых связках, приводящих к речевым затруднениям и нарушениями циркуляции воздуха в верхних отделах дыхательных путей.

Диагноз и дифференциальный диагноз. В типичных случаях диагноз, как кондилом, так и бородавок не представляет трудностей. В сложных случаях диагностики кондилом для исключения широких кондилом вторичного сифилиса пользуются серологическими реакциями. Плоские и инвертирующие кондиломы необходимо дифференцировать с интраэпителиальной карциномой. Кондиломы удаленные из уретры у мужчин необходимо отличать от злокачественных новообразований. Дифференциальный диагноз вульгарных и плоских бородавок проводят с красным плоским лишаем и бородавчатым туберкулезом кожи, подошвенных бородавок с мозолями. Папилломатоз гортани дифференцируют с карциномой гортани.

Лабораторная диагностика. В лабораторной диагностике практически применяют исключительно ДНК-методы. Существуют три основных категории лабораторных методов определения ДНК папилломавируса: неамплификационные, амплификационные и сигнальные амплификационные (таблица 3).

Таблица 3

Методы обнаружения ДНК вирусов папилломы человека
(М.А.Башмакова, 1999)

Категории методов	Названия методов
Неамплификационные	Дот-блот, саузерн-блот
Амплификационные	гибридизация, гибридикация in situ на фильтре и в ткани Полимеразная цепная реакция –

Сигнальные амплификационные	ПЦР, лигазная цепная реакция – ЛЦР Система гибридной ловушки – Digene Hybrid Capture System II
-----------------------------	--

Неамплификационные методы определения ДНК папилломавируса в настоящее время с диагностической целью не используются (только в научно-исследовательских лабораториях). Среди амплификационных методов наибольшее распространение получила ПЦР, благодаря которой были получены ценные сведения о типах ДНК. Вместе с тем, в мире еще нет стандартных реактивов для всех типов папилломавирусов, практически используются праймеры и другие реактивы собственного лабораторного изготовления. Система гибридной ловушки или, как ее еще называют, система двойной генной ловушки использует РНК-ДНК гибридизацию в растворе с последующей «хвостовой» иммунологической реакцией между гибридом РНК пробы – ДНК мишени и специфическими антителами к этому гибриду.

В некоторых лабораториях используется цитологический метод. Обнаружение койлоцитарных клеток в биоптате считается наиболее достоверным признаком наличия папилломавирусной инфекции. Возможно, определить вирус в пораженной ткани с помощью электронной микроскопии. Вирус папилломы человека, в отличие от многих других вирусов, не размножается в культуре клеток (*in vitro*) и не может быть получен в виде массы вирусных частиц.

Несмотря на очевидную иммуногенность основных антигенов возбудителей (особенно «ранних» неструктурных белков), титры образующихся антител весьма низки, и проведение серологической диагностики лишено всякого смысла.

Лечение.

В настоящее время ни один из методов не является 100% эффективным, т.к. при любом методе лечения или их комбинации наблюдаются частые рецидивы.

I. Кондиломы.

1. Противовирусные препараты - бенафтона в виде 0,5% - 1% - 2% мази; ридодоксола (трийодрезорцина) – 0,25% и 0,5% мазь; 3% оксолиновая мазь.
2. Применение цитотоксических препаратов в виде местных аппликаций – подофиллина, подофилотоксина, 5-фторурацила.
3. Деструктивные методы – физические (криодеструкция, лазеротерапия, диатермокоагуляция), химические (трихлоруксусная кислота, ферезол, солкодерм).
4. Хирургические методы (в том числе и электрохирургическое иссечение).
5. Иммунологические методы. Эти препараты чаще всего используются в комбинированной терапии, хотя, в отдельных случаях может проводиться и монотерапия (интерфероны). В клинической практике применяют α -, β - и γ - интерфероны; индукторы интерферонов; рекомбинантные интерлейкины (ИЛ-2).
6. Комбинированные методы – сочетание различных методов лечения (криотерапия, лазерное иссечение, электрокоагуляция, диатермокоагуляция, озонотерапия, интерфероны, цитотоксические препараты).

II. Бородавки (кожные папилломы).

Довольно часто бородавки могут исчезать спонтанно, хотя риск рецидивов остается достаточно высоким в течение всей жизни. По косметологическим показаниям их можно удалять («выжигать») салициловой кислотой, настойкой йода, формалином, применением лазера, а также замораживанием или термокоагуляцией. Менее желательно их хирургическое лечение, т.к. в большинстве случаев бородавки или папилломы вновь появляются на прежнем месте.

III. Папилломатоз гортани. Лечение проводится ЛОР-врачом. В настоящее время в мировой практике лечения больных, страдающих ювенильным папилломатозом гортани, преобладает комбинированный метод, включающий хирургическое или лазерное удаление папиллом и иммуномодулирующее воздействие на организм препаратами

интерферонов. Это связано с тем, что в патогенезе этого заболевания ведущую роль играют нарушения иммунной системы - снижение содержания Т-лимфоцитов, НК-клеток; угнетение их функциональной активности; дефектность системы интерферона и др.

Поскольку полного излечения от папилломавирусной инфекции в настоящее время достичь невозможно, ряд исследователей, целью терапии считает удаление кондилом и бородавок, а не элиминация возбудителя. Эффективность лечения кондилом составляет 50-94%, уровень рецидивирования исчисляется 25% в течение трех месяцев после лечения. Рецидивы по большей части связаны с реактивацией, а не реинфекцией.

Лечение беременных и детей.

Во время беременности видимые кондиломы часто рецидивируют, имеют тенденцию к разрастанию и становятся рыхлыми. Лечение беременных желательно проводить на ранних сроках беременности, соблюдая особую осторожность. Рекомендуется применять только физические деструктивные методы (криотерапию, СО₂-лазер). Цитологические препараты – подофиллин, подофиллотоксин и 5-фторурацил противопоказаны для лечения беременных.

Аналогичные подходы должны соблюдаться и при выборе метода лечения детей. Вирус папилломы человека 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 папилломавирусом новорожденного.

Особенности течения папилломавирусной инфекции на фоне ВИЧ-инфекции.

- Активация латентной инфекции.
- У больных имеется тенденция к тяжелому течению и генерализации процесса.
- Бородавки и кондиломы склонны к резкому увеличению размеров.
- Устойчивость к терапии.
- Частое обнаружение клеточных дисплазий вызванных папилломавирусом.
- Различные типы ВПЧ в сочетании с саркомой Капоши.

Профилактика и динамическое наблюдение.

Для женщин с генитальными кондиломами, вызванными вирусами низкого риска, после проведения лечения рекомендуется осмотр гинеколога и исследование на папилломавирус через три и шесть месяцев и далее не реже одного раза в год. При выявлении клеточной дисплазии и положительных результатов на папилломавирусы, после лечения, диспансерное наблюдение проводится через три, шесть месяцев и далее не реже одного раза в шесть месяцев у гинеколога-онколога (цитологическое и вирусологическое исследование). Мужчины после лечения кондилом должны наблюдаться у уролога не реже одного раза в год. Дети после лечения ювенильного папилломатоза гортани должны находиться под наблюдением педиатра и ЛОР-врача. Взрослые после лечения папилломатоза гортани подлежат наблюдению у ЛОР-врача. Лица с атипичным течением и устойчивой к терапии папилломавирусной инфекцией должны быть обследованы на вирус иммунодефицита человека.

НАТУРАЛЬНАЯ ОСПА (VARIOLA VERA)

Натуральная оспа (Variola, variola major — лат. Smallpox — англ., Pocken, Blatern — нем., Variol — франц.) — острое вирусное заболевание, которое в типичных случаях характеризуется общей интоксикацией, лихорадкой, своеобразными высыпаниями на коже и слизистых оболочках, последовательно проходящими стадиями пятна, пузырька, пустулы, корочки и рубца.

Этиология. Возбудитель оспы относится к вирусам семейства *Poxviridae*, подсемейства *Chordopoxviridae*, рода *Orthopoxvirus*; содержит РНК, имеет размеры 200–350 нм, размножается в цитоплазме с образованием включений. Вирус натуральной оспы имеет антигенное родство с эритроцитами группы А крови человека, что обуславливает слабый иммунитет, высокую заболеваемость и смертность соответствующей группы лиц. Он устойчив к воздействию внешней среды, особенно к высушиванию и низким температурам. Он может длительное время, в течение ряда месяцев, сохраняться в корочках и чешуйках, взятых с оспин на коже больных, в замороженном и лиофилизированном состоянии остается жизнеспособным несколько лет.

Эпидемиология. Натуральная оспа относится к антропонозам и представляет собой высококонтагиозную (особо опасную) инфекцию. К оспе восприимчивы все люди, если у них нет иммунитета, полученного в результате перенесенного ранее заболевания или вакцинации. Натуральная оспа была широко распространена в Азии и Африке. В результате проведенной иммунизации оспенной вакциной населения всех континентов, она была повсеместно ликвидирована в 1977 году. Является воздушно-капельной инфекцией, однако возможна инокуляция вируса при непосредственном соприкосновении с пораженной кожей больного или инфицированными им предметами. Заразительность больного наблюдается на протяжении всего заболевания — от последних дней инкубации до отторжения корочек. Трупы умерших от оспы также сохраняют высокую заразительность.

Патогенез. При вдыхании зараженного воздуха вирусы попадают в респираторный тракт. Возможно заражение через кожу при вариоляции и трансплацентарно. Вирус поступает в ближайшие лимфатические узлы и далее в кровь, что приводит к виремии. Гематогенно инфицируются эпителий, здесь происходит размножение вируса, с чем связано появление энантемы и экзантемы. Ослабление иммунитета ведет к активации вторичной флоры и превращению везикул в пустулы. Вследствие гибели росткового слоя эпидермиса, глубоких нагноительных и деструктивных процессов формируются рубцы. Может развиваться инфекционно-токсический шок. Для тяжелых форм характерно развитие геморрагического синдрома.

Симптомы и течение. При типичном течении оспы *инкубационный период* длится 8–12 дней. Начальный период характеризуется ознобом, повышением температуры тела, сильными рвущими болями в пояснице, крестце и конечностях, сильной жаждой, головокружением, головной болью, рвотой. Иногда начало болезни мягкое. На 2–4-й день на высоте лихорадки появляется инициальная сыпь на коже либо в виде участков гиперемии (кореподобная, розеолезная, эритематозная), либо геморрагическая сыпь по обеим сторонам грудной клетки в области грудных мышц до подмышечных впадин, а также ниже пупка в области паховых складок и внутренних поверхностей бедер (“треугольник Симона”); кровоизлияния выглядят как пурпура и даже как экхимозы. Пятнистая сыпь держится несколько часов, геморрагическая — более продолжительное время.

На 4-й день наблюдается снижение температуры тела, ослабевают клинические симптомы начального периода, но появляются типичные оспины на коже головы, лица, туловища и конечностей, которые проходят стадии пятна, папулы, пузырька, пустулы, образования корочек, отторжения последних и образования рубца. Одновременно появляются оспины на слизистой оболочке носа, ротоглотки, гортани, трахеи, бронхах, конъюнктивах, прямой кишке, женских половых органов, мочеиспускательного канала. Они вскоре превращаются в эрозии.

На 8–9-й дни болезни в стадии нагноения пузырьков вновь ухудшается самочувствие больных, возникают признаки токсической энцефалопатии (нарушение сознания, бред, возбуждение, у детей — судороги). Период подсыхания и отпадения корок занимает около 1–2 нед. На лице и волосистой части головы образуются многочисленные

рубцы. Изменение крови характеризуется лейкоцитозом, при тяжелых формах имеется резкий сдвиг влево с выходом в кровь миелоцитов и юных клеток.

К тяжелым формам относятся сливная форма (*Variola confluens*), пустулезно-геморрагическая (*Variola haemorrhagica pustulosa*) и оспенная пурпура (*Purpura variolosa*).

У привитых противооспенной вакциной оспа протекает легко (*Varioloid*). Основными ее особенностями являются продолжительный инкубационный период (15–17 дней), умеренные явления недомогания и других признаков интоксикации; истинная оспенная сыпь необильная, пустулы не образуются, рубцов на коже не остается, выздоровление наступает через 2 нед.

Встречаются легкие формы с кратковременной лихорадкой без сыпи и выраженных расстройств самочувствия (*Variola sine exanthemate*) или только в виде необильной сыпи (*Variola afebris*).

Осложнения. Энцефалиты, менингоэнцефалиты, пневмонии, панoftальмиты, кератиты, ириты, сепсис.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Клинические проявления болезни являются основанием для специфических исследований. Для анализа берут содержимое везикулы, пустулы, корочки, мазки слизи из полости рта, кровь. Присутствие вируса в образцах определяют с помощью электронной микроскопии, микропреципитации в агаре иммунофлюоресцентным методом. Предварительный результат получают через 24 ч, после дальнейшего исследования — выделение и идентификацию вируса.

В эндемичных районах Африканского континента, где встречается обезьянья оспа, сходная по клинической симптоматике с натуральной оспой, приходится их дифференцировать между собой. Отличительной особенностью является увеличение лимфатических узлов, нередко определяемых до высыпаний на коже. Вирус оспы коров может вызвать заболевание, напоминающее легкое течение натуральной оспы (недомогание, умеренное повышение температуры тела, оспины). Также дифференциальная диагностика проводится с корью и скарлатиной во время появления инициальной сыпи, затем — с ветряной оспой, осповакциной (генерализованной вакциной), менингококцемией, лептоспирозом, геморрагической лихорадкой, оспоподобным (везикулезным) или гаммазовым риккетсиозом.

Лечение. Больным оспой вводят внутримышечно противооспенный гамма-глобулин (по 3–6 мл), внутрь назначают метисазон (по 0,6 г 2 раза в день в течение 4–6 сут). При наложении гнойной инфекции назначают антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины, макролиды, полусинтетические пенициллины), детоксикационную терапию, при тяжелых формах, кроме того, проводят коррекцию водно-электролитного баланса, кислотно-основной системы, факторов свертывающей и противосвертывающей системы крови, даются глюкокортикоиды, сердечно-сосудистые средства.

Прогноз зависит от клинической формы болезни, возраста и преморбидного состояния. Летальность колеблется от 2% до 100%. При легком течении и у привитых прогноз благоприятный. Реконвалесценты выписываются из госпиталя после полного клинического выздоровления, но не раньше чем через 40 дней от начала заболевания. После легких форм больные выписываются без изменения категории годности. После тяжелых форм годность к военной службе решается ВВК в зависимости от резидуальных явлений (нарушение зрения и другие) или им предоставляется отпуск по болезни сроком до 1 мес.

Профилактика и мероприятия в очаге. Натуральная оспа относится к особо опасным инфекциям. Больные и подозрительные на эту инфекцию подлежат строгой изоляции, клиническому обследованию и лечению в специальных стационарах. Медицинский персонал работает в противочумной одежде III типа с маской. Проводят тщательную текущую и заключительную дезинфекцию помещения, где находится

(находился) больной, предметов обихода и мест общего пользования 5% раствором лизола. Посуду замачивают 3% раствором хлорамина, затем кипятят. Весь мусор и отходы сжигаются.

Карантин для лиц, находившихся в контакте с больным (подозрительным) натуральной оспой, устанавливается на 17 дней. Все они вакцинируются против оспы независимо от срока предыдущей прививки. Им вводят однократно донорский гамма-глобулин в количестве 3 мл и назначают внутрь метисазон: взрослым 0,6 г 2 раза в сутки, детям — разовая доза из расчета 10 мг на 1 кг массы тела ребенка 4–6 дней подряд.

ОСПА ОБЕЗЬЯН (*VARIOLA VIMUS*)

Оспа обезьян — острая вирусная болезнь, характеризующаяся лихорадкой, общей интоксикацией и появлением экзантемы, сходной с высыпаниями при натуральной оспе. Относится к группе зоонозов с природной очаговостью.

Этиология. Возбудитель — вирус, относящийся к семейству поксвирусов (*Poxviridae*), подсемейству поксвирусов позвоночных (*Chordopoxviridae*), роду ортопоксвирусов (*Orthopoxvirus*). Вирус впервые был выделен в 1958 г. от больных обезьян. По своим свойствам сходен с другими представителями группы оспы. В антигенном отношении вирус оспы обезьян стоит ближе к вирусу натуральной оспы, чем к вирусам коровьей оспы и осповакцины. Отличается по некоторым культуральным свойствам. Хорошо размножается в развивающихся куриных эмбрионах.

Эпидемиология. *Источником инфекции* являются обезьяны. Заболевания наблюдались в ряде стран Африки (Заир, Либерия, Сьерра-Леоне, Нигерия и др.). Всего зарегистрировано несколько десятков человек, заразившихся от обезьян. Были случаи оспы обезьян в семьях заболевших (протекали легко), третичной передачи не наблюдалось. Заболели лица, не получавшие прививок против натуральной оспы.

Патогенез оспы обезьян изучен недостаточно. Учитывая антигенную близость возбудителей и сходство клинической симптоматики оспы обезьян и натуральной оспы, можно думать, что имеются и общие закономерности патогенеза этих заболеваний.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* длится около 2 нед. Клиническая симптоматика оспы обезьян весьма сходна с проявлениями натуральной оспы. Болезнь начинается остро, с повышения температуры тела, озноба, головной боли, болей в мышцах. Может быть головокружение, рвота. На 3–4-й день болезни температура тела снижается до субфебрильной и в это же время появляется сыпь вначале на лице, голове, кистях рук, в дальнейшем захватывает и туловище, но количество элементов здесь меньше, чем на открытых участках кожи (центробежное расположение элементов сыпи). Каждый элемент последовательно проходит ряд этапов развития. Начинается с появления пятна (диаметром 6–10 мм), затем на этом же месте образуется папула, которая превращается в пузырек, заполненный прозрачным содержимым (везикула), затем следует период нагноения, содержимое пузырьков мутнеет. Затем образуется корочка, после которой остается рубец. Температура тела, снизившаяся в период высыпания почти до нормы, во время нагноения элементов сыпи вновь повышается и достигает нередко 39–40°C. Состояние больного ухудшается, появляется тахикардия, дыхание учащается, АД снижено, может развиваться инфекционно-токсический шок. Период подсыхания корочек начинается с 9–10-го дня болезни. Состояние больного постепенно улучшается. Рубцы на месте элементов сыпи при оспе обезьян менее выражены, чем при натуральной оспе. Могут наблюдаться и легкие формы болезни, при которых общее состояние остается удовлетворительным, элементов сыпи относительно немного, выздоровление наступает быстро.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Распознавание оспы обезьян в типичных случаях основывается на эпидемиологических предпосылках и характерных клинических

проявлениях. Для подтверждения диагноза используют вирусологические методы исследования, меньшее значение имеют серологические методы.

Лечение. См. Оспа натуральная.

Профилактика и мероприятия в очаге. Такие же как при натуральной оспе.

КОЛОРАДСКАЯ КЛЕЩЕВАЯ ЛИХОРАДКА

(FEBRIS ACARINO)

Колорадская клещевая лихорадка (Colorado tick fever — англ.) — острая арбовирусная болезнь, характеризующаяся двухволновой лихорадкой, общей интоксикацией, у отдельных больных поражается центральная нервная система.

Этиология. Возбудитель — арбовирус, относящийся к семейству реовирусов (*Reoviridae*), роду орбивирусов (*Orbivirus*). В антигенном отношении отличается от других арбовирусов. Размеры вирусных частиц колеблются в пределах 10–50 нм. Вирус патогенен для мышей, хомяков, может размножаться на развивающихся куриных эмбрионах. В высушенном состоянии может сохраняться до 4 лет, инактивируется при нагревании.

Эпидемиология. Заболевание эндемично для западных штатов США. Инфицирование человека происходит при укусе лесного клеща (*Dermacentor andersoni*), в эндемичных районах вирус был выделен у 14% собранных клещей этого вида. Были единичные сообщения о выделении вируса и у другого вида клеща — *Dermacentor variabilis*. Заболеваемость характеризуется выраженной сезонностью (с апреля по август с максимумом в июне), обусловленной активностью клеща-переносчика. У 15% здоровых людей, постоянно находящихся в эндемичных очагах, обнаруживаются антитела к вирусу колорадской клещевой лихорадки, что говорит о широком распространении инфекции, в том числе в виде легких форм, которые остаются незамеченными. Заболеваемость колорадской клещевой лихорадкой в 20 раз выше, чем заболеваемость лихорадкой Скалистых гор. Возбудитель длительно сохраняется в организме больного человека (до 1–3 мес). Больной человек опасности для окружающих не представляет, хотя отмечены случаи заражения после переливания крови.

Патогенез. *Воротами инфекции* является место укуса. Первичного аффекта, как правило, на месте укуса не образуется, нет и регионарного лимфаденита. Вирус проникает в кровь и гематогенно распространяется по всему организму. Обладает нейро- и дерматропностью. Вирус длительно сохраняется в организме. В течение 2 нед вирус можно выделить из крови больных, у 50% заболевших он обнаруживается в течение 1 мес. В острой фазе болезни вирус можно обнаружить в цереброспинальной жидкости. Из отмытых эритроцитов реконвалесцентов вирус удавалось выделить через 120 дней от начала болезни. После перенесенного заболевания остается стойкий иммунитет.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* продолжается от 1 до 14 дней (чаще 3–6 дней), 90% больных отмечает укус клеща в течение 10 дней до заболевания. Болезнь начинается остро с повышения температуры тела до 39–40°C иногда с нерезко выраженным ознобом. Появляются слабость, головная боль, боли в мышцах спины и конечностей. Характерны боли в глазах при движении, ретроорбитальные боли, светобоязнь. У 25% появляются боли в животе, преимущественно в эпигастральной области, рвота, понос бывает очень редко. При осмотре лицо и шея гиперемированы, сосуды склер инъектированы. Первая волна лихорадки держится в течение 2 сут, затем температура тела критически падает до нормальной и даже субнормальной. Больные в это время отмечают сильную слабость. Через 2 дня температура тела вновь повышается, причем вторая волна лихорадки, как правило, выше первой. Через 3 дня температура тела нормализуется. Такая типичная температурная кривая наблюдается у половины больных. У части больных может быть и третья волна лихорадки.

Многими авторами описана сыпь макулезного или макулопапулезного характера. Экзантема локализуется преимущественно на туловище. На конечностях иногда отмечаются геморрагические превращения сыпи. Однако сыпь наблюдается лишь у 5–23% больных. В периоде реконвалесценции длительно сохраняется адинамия и общая слабость, причем длительность реконвалесценции зависит от возраста больных. Так, у 10% больных старше 30 лет реконвалесценция длится свыше 3 нед, а у 60% больных в возрасте моложе 20 лет реконвалесценция наступает в течение 1 нед. При исследовании периферической крови отмечается выраженная лейкопения.

Примерно у 3% больных (чаще у детей) развиваются тяжелые осложнения со стороны центральной нервной системы (менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты). Признаки поражения нервной системы появляются обычно с 4-го по 9-й день болезни и характеризуются новым повышением температуры тела (до 39°C и выше), сильной головной болью, сонливостью, нарушением сознания, менингеальными симптомами. При спинномозговой пункции отмечается умеренный цитоз (до 200–300 клеток в 1 мкл) с преобладанием лимфоцитов, содержание белка иногда несколько увеличено. Каких-либо остаточных явлений после перенесенных энцефалитов не наблюдается. Летальные случаи крайне редки.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Распознавание основывается на эпидемиологических данных (пребывание в эндемичной местности, сезонность, укус клеща) и характерной клинической симптоматики. Имеет значение выраженная лейкопения. Для лабораторного подтверждения диагноза используют выделение из крови вируса с помощью биологической пробы (вводят мышам эритроциты больного) или иммунофлюоресцентным методом. Используют также серологические методы (РСК с парными сыворотками). Дифференцируют от лихорадки Скалистых гор (у 50% больных с первичным диагнозом лихорадки Скалистых гор фактически оказывается колорадская клещевая лихорадка), туляремии, энцефалитов.

Лечение. В неосложненных случаях ограничиваются симптоматической терапией. В тяжелых случаях при наложении вторичной бактериальной инфекции назначают антибиотики. При менингоэнцефалитах проводят терапию как и при энцефалитах другой этиологии.

Прогноз благоприятный.

Профилактика и мероприятия в очаге. Защита человека от укусов клещей. Лица, перенесших заболевание, не допускаются использовать в качестве доноров в течение 6 мес после выздоровления. В эндемичных регионах используют живую ослабленную вакцину. Однако вакцинальная реакция может напоминать легкую форму колорадской клещевой лихорадки.

ЭРИТЕМА ИНФЕКЦИОННАЯ (ERYTHEMA INFECTIOSUM)

Инфекционные эритемы — группы острых инфекционных болезней невыясненной этиологии. Характеризуются лихорадкой, симптомами общей интоксикации и появлением крупных элементов сыпи, сливающихся в эритематозные поля.

Этиология. Возбудитель не выделен. При некоторых формах (инфекционная эритема Розенберга, Чамера, внезапная экзантема) он, вероятно, относится к вирусам. Узловатая эритема является симптомом, который возникает при ряде инфекционных заболеваний, особенно с выраженной аллергической перестройкой (ревматизм, туберкулез, туляремия, псевдотуберкулез, болезнь кошачьей царапины и др.). Многоформную экссудативную эритему, в частности ее более тяжелый вариант — синдром Стивенса–Джонсона, связывают с применением ряда лекарственных препаратов, особенно сульфаниламидов пролонгированного действия.

Эпидемиология. Заболевания встречаются в виде спорадических случаев. Источник и резервуар инфекции неизвестны. Больные опасности для окружающих не представляют. Патогенез не изучен.

Симптомы и течение. Основными клиническими формами эритем являются: 1) инфекционная эритема Розенберга, 2) инфекционная эритема Чамера, 3) узловатая эритема, 4) многоформная экссудативная эритема, 5) внезапная экзантема, 6) недифференцированная эритема.

Инфекционная эритема Розенберга (*Erythema infectiosum Rosenberg*) характеризуется острым началом, выраженной лихорадкой и симптомами общей интоксикации (сильная головная боль, бессонница, миалгия и артралгия). На 4–6-й день появляется обильная пятнистая или макулопапулезная сыпь с преимущественной локализацией на разгибательных поверхностях конечностей, сгущением в области крупных суставов и на ягодицах, где они образуют сплошные эритематозные поля. На лице сыпи нет. Через 5–6 дней экзантема исчезает, оставляя после себя отрубевидное или пластинчатое шелушение. Лихорадка длится 8–12 дней. Часто увеличены печень и селезенка. У отдельных больных могут быть припухания суставов, а также менингеальные явления.

Инфекционная эритема Чамера (*Erythema infectiosum Tschamer*). Инкубационный период длится 9–14 дней. Заболевание протекает легко. Чаще заболевают дети. Температура тела нормальная или субфебрильная. С первого дня болезни появляется характерная сыпь на коже лица, сначала в виде мелких пятен, которые затем сливаются и образуют фигуру бабочки. Отдельные элементы сыпи могут быть на туловище и конечностях. Элементы сыпи бледнеют, начиная с центра. Экзантема сохраняется долго (около 2 нед). Иногда почти исчезнувшие элементы сыпи появляются снова на том же месте. Новое появление сыпи может быть спровоцировано лихорадкой, перегревом, физическими нагрузками. У некоторых больных отмечаются умеренно выраженные воспалительные изменения верхних дыхательных путей и гиперемия конъюнктив. У некоторых больных, преимущественно у взрослых, отмечаются умеренные боли и припухлость суставов. В настоящее время возбудитель этой инфекции идентифицирован как парвовирус человека (В 19). Инфекция чаще протекает инapparантно (бессимптомно), так как антитела к этому вирусу обнаруживаются у 30–40% здоровых людей.

Узловатая эритема (*Erythema nodosum*) — одно из проявлений ряда инфекционных болезней (туляремия, ревматизм, туберкулез и др.). Характеризуется повышением температуры тела (если она не была уже повышена за счет основного заболевания), ломящими болями в конечностях, особенно в крупных суставах, и характерной экзантемой. Сыпь появляется на симметричных участках голеней и предплечий, реже на бедрах и стопах. Элементы сыпи представляют собой узлы (до 3–5 см в диаметре), плотные и болезненные при пальпации, возвышающиеся над уровнем кожи, в глубине кожи прощупывается инфильтрат. Окраска кожи над узлами сначала красная, затем становится цианотичной и при уменьшении инфильтрата — зеленовато-желтоватой. Узлы сохраняются до 3 нед.

Многоформная (полиформная) экссудативная эритема (*Erythema exudativa multiforme*) характеризуется лихорадкой (39–40°C), симптомами общей интоксикации (головная боль, слабость, артралгия). На 4–6-й день появляется обильная полиморфная сыпь, захватывающая туловище и конечности. Иногда отмечается симметричность высыпаний. Элементы сыпи представляют собой пятна, папулы. Особенно характерно образование пузырей, наполненных прозрачным содержимым. После разрыва пузыря на его месте образуются вначале красная ссадина, а затем буроватая корочка. На месте высыпания больные отмечают зуд и жжение кожи. При более тяжелом варианте эритемы — синдроме Стивенса–Джонсона, помимо поражения кожи возникают эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки рта, носоглотки, половых органов, ануса. Болезнь длится

обычно 1–3 нед, а синдром Стивенса–Джонсона — до 6 нед и более. Описаны летальные исходы.

Внезапная экзантема (*Erythema subitum*). Инкубационный период продолжается 3–5 дней. Заболевание начинается остро быстрым повышением температуры тела до 38–40°C и относительно умеренными симптомами общей интоксикации. На 3–4-й день болезни температура снижается до нормы, и в это время появляется экзантема (или спустя 1–2 дня), захватывающая лицо, туловище и конечности. Элементы сыпи представляют собой мелкие бледно-розовые пятна (до 5 мм в диаметре), которые иногда сливаются и напоминают сыпь при кори (но не такую яркую) или при краснухе. Через 2–3 дня сыпь исчезает, не оставляя после себя ни шелушения, ни пигментации. В крови в первые дни болезни отмечается нейтрофильный лейкоцитоз, при появлении сыпи — лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз.

Недифференцированная инфекционная эритема (по А. И. Иванову) представляет собой сборную группу инфекционных заболеваний неясной (или неуточненной) этиологии, характеризуется лихорадкой, умеренно выраженными симптомами общей интоксикации и экзантемой, которая не типична для какого-либо из известных инфекционных заболеваний.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Распознавание инфекционных эритем основывается на клинической симптоматике. Довольно много разновидностей эритем наблюдается при кожных заболеваниях, однако все их можно исключить по отсутствию лихорадки и признаков общей интоксикации, характерных для инфекционных болезней. Лишь при некоторых инфекционных болезнях эритематозные изменения протекают без лихорадки (туберкулоидный тип лепры, кожный лейшманиоз, филяриозы с кожными изменениями и др.).

Среди инфекционных болезней, при которых отмечается гиперемия кожи, можно выделить 2 группы. В одной из них наблюдается собственно эритема, т.е. гиперемия кожи за счет слияния крупных пятен в эритематозные поля, в другой группе болезней отмечается гиперемия кожи в области местных воспалительных ее изменений (рожа, эризипеллоид, сибирская язва). Эту группу можно легко дифференцировать от эритем. Эритематозная сыпь может наблюдаться иногда при некоторых инфекционных болезнях (инфекционный мононуклеоз, лептоспироз, атипичная экзантема при паратифе А, энтеровирусных экзантемах). Дифференцировать их приходится не по экзантеме, а по другим клиническим проявлениям, характерным для каждой нозологической формы, а также по лабораторным данным, подтверждающим их диагноз.

С инфекционными эритемами приходится иногда дифференцировать системную **красную волчанку**, хотя она и не относится к инфекционным болезням, но протекает с лихорадкой и выраженными симптомами общей интоксикации. Отличается она длительным хроническим течением. Экзантема полиморфна как по характеру элементов, так и по локализации (лицо, конечности, туловище). Помимо эритемы могут быть рассеянные пятнистые и узелковые элементы. Характерно поражение суставов, мышц, внутренних органов.

Лабораторные методы используют в основном для исключения других инфекционных заболеваний. Специфических лабораторных методов для диагностики инфекционных эритем нет. Следует учитывать, что под диагнозом недифференцированной инфекционной эритемы могут скрываться самые разные инфекционные заболевания, подчас протекающие атипично, в связи с чем диагноз правомерен лишь после всестороннего обследования больного и исключения других инфекционных болезней.

Лечение. При легких формах эритем ограничиваются симптоматическим лечением. При узловатой эритеме проводят энергичную этиотропную терапию основного заболевания, дополнительно назначают антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, дипразин и др.). При многоформной экссудативной эритеме отменяют

лекарственные препараты, которые могут обусловить развитие данного заболевания (продолжительные сульфаниламиды прежде всего). При тяжелой форме эритемы Розенберга и многоформной экссудативной эритеме назначают кортикостероидные препараты (преднизолон, начиная с 30–40 мг и постепенно уменьшая дозу, или эквивалентные дозы других гормональных препаратов) в течение 7–15 дней.

Прогноз благоприятный. При тяжелых вариантах полиморфной экссудативной эритемы (синдром Стивенса–Джонсона) прогноз более серьезный, наблюдались летальные исходы.

Профилактика и мероприятия в очаге. Профилактика не разработана. Больные не представляют опасности для окружающих, мероприятия в очаге не проводятся.

БОЛЕЗНЬ ОКЕЛЬБО (MORBUS OSKELBO)

Болезнь Окельбо (синонимы: карельская лихорадка, Ockelbo disease — англ.) — острое вирусное заболевание, характеризующееся лихорадкой, умеренно выраженной общей интоксикацией, артралгией и экзантемой.

Этиология. Возбудитель — вирус *Edsbyn 5/82*, относящийся к семейству тогавирусов (*Togaviridae*), роду альфавирусов (*Alphavirus*) группы А, по антигенным свойствам близок к вирусу *Sindbis*. Вирус впервые выделен от комаров, собранных во время эпидемической вспышки заболевания в Центральной Швеции в 1982 г. Для выделения вируса использовались клеточные культуры (клетки *Vero*). По свойствам он оказался близок к вирусу Синдбис. У больных отмечено нарастание титров антител к этому вирусу.

Эпидемиология. Появление своеобразного заболевания, сопровождающегося сыпью и поражением суставов, было замечено в 1960 г. в центральном районе Швеции в населенном пункте Окельбо и получило название болезни Окельбо. Заболевания встречались между 60 и 64-й параллелями. Позднее подобные заболевания отмечались в Финляндии (1981) под названием болезнь *Pogosta* и в Карелии (1982) в виде Карельской лихорадки. Эпидемическая вспышка болезни Окельбо наблюдалась в Швеции в 1982 г., продолжалась с 19 июля по 12 сентября, пик заболеваемости приходился на август. Переносчиками вируса являются комары, что и обуславливает сезонность заболеваемости. Резервуар вируса в природе не установлен. Связь заболеваемости с определенным географическим регионом свидетельствует о возможности природной очаговости. Заболевали преимущественно взрослые мужчины и женщины с одинаковой частотой. Антитела к вирусу в крови доноров обнаруживались лишь у жителей эндемичных районов Швеции, в частности, в Окельбо у 3,5% и в Эдсбин у 8% обследованных, у доноров, живущих севернее 63 и южнее 60-й параллели, антител к возбудителю болезни Окельбо не обнаружено.

Патогенез. *Воротами инфекции* является кожа в месте укуса комара, на месте ворот инфекции выраженных изменений не наблюдается, генерализованная экзантема и поражение многих суставов свидетельствует о гематогенной диссеминации вируса. Длительное сохранение отдельных клинических проявлений болезни (до 2 лет и более) и длительное выявление антител класса IgM свидетельствуют о длительном персистировании вируса в организме (если судить по IgM, то этот срок достигает 4 лет и более). После перенесенного заболевания развивается иммунитет. Повторных заболеваний не наблюдается. Многие вопросы патогенеза не изучены.

Симптомы и течение. Заболевания встречаются в летнее время в регионах, где очень много комаров, точно установить инкубационный период трудно. Заболевают лица от 10 до 70 лет (преимущественно в возрасте от 30 до 59 лет). Заболевание начинается остро. Основными признаками, которые обращают внимание больных, это боли (у части больных и припухание) в суставах и сыпь. Экзантема может появиться за 1–2 дня до поражения суставов (38%) или через 1–2 после суставных болей (30%) или оба признака

появляются одновременно. У большей части больных температура тела субфебрильная, лишь у 34% она достигает 38°C и выше. Почти все больные отмечают боли в мышцах. Признаки общей интоксикации слабо выражены (слабость, головная боль, парестезии) и наблюдаются редко (у 8–14% больных).

Очень частым проявлением болезни можно считать экзантему (она выявляется у 96% больных). Экзантема появляется в первые 3 дня болезни. Сыпь обильная, локализуется по всему телу. Вначале появляются пятна небольших размеров (до 10 мм в диаметре), не склонные к слиянию в эритематозные поля. Затем на пятнах формируются папулы, некоторые из них могут превращаться в везикулы. После исчезновения элементов сыпи рубчиков не остается. У подавляющего большинства больных сыпь исчезает через 5–10 дней после появления.

Постоянным проявлением болезни является поражение суставов (у 94% больных). Все больные отмечают боли в суставах, а у 60% больных отмечается и их припухлость. Характерно поражение нескольких суставов (полиартрит). Некоторые больные отмечали, что болят “все суставы”. Чаще поражаются крупные суставы (локтевые, лучезапястные, коленные, тазобедренные, несколько реже плечевые), реже — мелкие суставы пальцев рук и ног. Боли сохраняются длительно — 2–3 нед, у некоторых больных значительно дольше. Изучение отдаленных результатов лечения и последствий болезни Окельбо длительно проводилось у 98 реконвалесцентов. У 50 из них артралгия длилась до 3 мес, у 9 — от 3 до 24 мес и у 27 человек — свыше 24 мес. Осложнений не наблюдалось.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Распознавание основывается на эпидемиологических предпосылках (пребывание в эндемичной местности, сезон, заболеваемость) и довольно характерной клинической симптоматикой. Диагноз может подтверждаться серологически (нарастание титров антител в 4 раза и выше).

Лечение. Проводят симптоматическое и патогенетическое лечение (антигистаминные, противовоспалительные препараты и др.).

Профилактика и мероприятия в очаге. Защита от укусов комаров. Специфическая профилактика не разработана.

ЛИХОРАДКА ПАППАТАЧИ (FEBRIS PAPPATASII)

Лихорадка паппатачи (синонимы: москитная лихорадка, трехдневная лихорадка, флеботомус — лихорадка, солдатская болезнь; phlebotomus fever, sandfly fever — англ.; Phlebotomus Fieber, Pappatasi Fieber — нем.; fièvre de trois jours — франц.) — острая арбовирусная болезнь, характеризующаяся кратковременной лихорадкой, сильной головной болью, миалгией, конъюнктивитом и своеобразной инъекцией сосудов склер.

Этиология. Возбудитель относится к буньявирусам (семейство *Bunyaviridae*, род *Phlebovirus*). В настоящее время установлено, что по меньшей мере 5 иммунологически различных флебовирусов могут вызывать это заболевание, в частности возбудители Неаполитанской москитной лихорадки, Сицилийской москитной лихорадки, Пунта-Торо, Чагрес и Кандиру. Могут быть и другие варианты возбудителя. Они характеризуются общими свойствами. Размеры вирусных частиц 40–50 нм, инактивируются при нагревании, под воздействием дезинфицирующих препаратов. Культивируются на куриных эмбрионах, новорожденных мышах, культурах тканей. Формалин (1:1000) инактивирует вирус, не лишая его иммуногенных свойств. Вакцина может быть также создана из штаммов вируса, адаптированных к куриным эмбрионам или мышам.

Эпидемиология. Основным хозяином вируса является человек. Резервуаром и переносчиком инфекции являются москиты (*Phlebotomus pappatasi*), возможно также и *Ph. caucasicus*, *Ph. sergenti*). Москиты заражаются при укусах больного человека, вирус у москитов может передаваться трансвариально. Допускают, что дополнительным

резервуаром инфекции могут быть птицы. Москиты очень мелкие, способны проникать в помещения через маленькие щели, укус их не вызывает раздражения и чаще не замечается. Лишь около 1% заболевших замечали укусы москитов. Заболевание распространено на всем Средиземноморском бассейне, на Балканах, Ближнем и Среднем Востоке, в восточной части Африки, в Пакистане, в некоторых районах Индии, Китая и других странах Азии. Лихорадка паппатачи обнаружена также в Панаме и в Бразилии. Заболеваемость характеризуется сезонностью, имеет два сезонных подъема — в мае–июне и в конце июля–августе, которые обусловлены сезонностью численности москитов-переносчиков. Массовые заболевания наблюдаются, как правило, у лиц, впервые прибывших в эндемичную местность. Местное население переносит заболевание в раннем детстве, что обуславливает развитие иммунитета, который затем поддерживается на высоком уровне. В России в настоящее время это заболевание не встречается.

Патогенез. Возбудитель проникает через кожу или слизистые оболочки, на месте внедрения первичный аффект не отмечается, отсутствует и увеличение региональных лимфатических узлов. Размножение и накопление вируса в организме человека происходит быстро. В первые 2 дня болезни вирус обнаруживается в крови больного. Основные изменения при лихорадке паппатачи происходят в мелких кровеносных сосудах, поперечно-полосатых мышцах и в нервной системе.

Симптомы и течение. Продолжительность *инкубационного периода* колеблется от 3 до 9 дней (чаще 4–5 дней). Заболевание, как правило, начинается внезапно, с ознобом повышается температура тела и за несколько часов достигает 39–40°C, в ряде случаев 41°C. Больные жалуются на сильную головную боль в области лба, боли при движении глаз и ретроорбитальные, светобоязнь, общую слабость, боли в икроножных мышцах, крестце, спине. Иногда появляются мышечные боли в области груди и живота, напоминающие таковые при эпидемической миалгии.

Характерны следующие симптомы — сильная боль при поднимании пальцами верхнего века (*первый симптом Тауссига*), болезненность при давлении на глазное яблоко (*второй симптом Тауссига*), резко выраженная гиперемия конъюнктивы склеры в форме треугольника, обращенного вершиной к роговице. Треугольник располагается у наружного угла глаза (*симптом Пика*). Обращает на себя внимание резкая гиперемия кожи лица, инъекция сосудов склер, гиперемия слизистой оболочки зева, отечность небных дужек и язычка. На мягком небе может появиться энантема в виде мелких пузырьков, герпетическая сыпь на губах, у части больных на коже появляются макулезные элементы, иногда сливающиеся в эритематозные поля, уртикарные элементы. На высоте лихорадки отмечается брадикардия, АД снижено. Признаки катара верхних дыхательных путей отсутствуют или выражены слабо. Увеличение селезенки отмечается редко. У некоторых больных появляется вздутие живота и жидкий стул по 5–6 раз в сутки.

У большинства больных лихорадка продолжается 3 сут, лишь у 10% больных она превышает 4 дня. В период реконвалесценции больные отмечают слабость, снижение физической и умственной работоспособности, головную боль. У 15% больных через 2–12 нед развивается второй приступ заболевания.

При более тяжелом течении (примерно у 12% больных) развивается серозный менингит. Появляется сильная головная боль, рвота, ригидность мышц шеи, симптомы Кернига, Брудзинского. При анализе цереброспинальной жидкости выявляется умеренный цитоз и повышенное содержание белка. Может наблюдаться также умеренный отек зрительного нерва.

Изменения крови характеризуются лейкопенией ($2,5\text{--}4,0 \cdot 10^9/\text{л}$). Лейкопения иногда появляется лишь в конце лихорадочного периода. Характерна также лимфопения, анэозинофилия, моноцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Осложнения: пневмония, инфекционный психоз. Отмечается редко.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При диагностике следует учитывать географическое расположение местности, массовость заболевания, кратковременность

лихорадки, характерные клинические симптомы (Тауссига, Пика). Из лабораторных методов наиболее простым и информативным служит исследование крови (нарастающая лейкопения). Специфические лабораторные методы на практике используются редко. Нарастание титров специфических антител можно выявить с помощью реакции нейтрализации, РСК, РТГА. Исследуют парные сыворотки, взятые в первые 2–3 дня болезни и спустя 2–3 недели.

Дифференцируют от гриппа, лептоспироза, денге и др.

Лечение. Специфического лечения нет, антибиотики и химиопрепараты неэффективны. Рекомендуют постельный режим на время лихорадки, достаточное количество жидкости, витамины. Используют симптоматическая терапия.

Прогноз благоприятный.

Профилактика и мероприятия в очаге. В окружении больного необходимы: уничтожение mosquitos, защита от их укусов (засетчивание окон, использование репелентов и др.). Для специфической профилактики применяют эмбриональную формализированную вакцину или сухую вакцину из адаптированных к куриным эмбрионам штаммов вируса. Вакцину вводят через скарифицированную кожу (подобно оспопрививанию) за 2 мес до начала эпидемического сезона.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ

Группа геморрагических лихорадок включает острые лихорадочные заболевания вирусной этиологии, в патогенезе и клинических проявлениях которых ведущую роль играет поражение сосудов, приводящее к развитию тромбогеморрагического синдрома.

Впервые в качестве самостоятельной нозологической формы геморрагическую лихорадку (геморрагический нефрозонефрит) описал в 1941 г. А. В. Чурилов (профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии). В последующие годы был описан целый ряд геморрагических лихорадок в различных странах мира. В группу геморрагических лихорадок были включены некоторые болезни, которые были описаны раньше (денге, желтая лихорадка).

Патогенез геморрагических состояний при геморрагических лихорадках. Тромбогеморрагический синдром (синдром М. С. Мачабели) является важным звеном патогенеза многих инфекционных болезней. *Тромбогеморрагический синдром (ТГС) — это симптомокомплекс, обусловленный универсальным и неспецифическим свойством крови, лимфы, тканевой жидкости, клеточных и межклеточных структур обратимо и необратимо сгущаться вследствие активации их способности к коагуляции и в результате ретракции расслаиваться на компоненты различного агрегатного состояния* [М. С. Мачабели, В. Г. Бочоришвили, 1989]. ТГС в своем развитии проходит 4 стадии.

I. Стадия гиперкоагуляции начинается в клетках тканей поврежденного органа, что приводит к высвобождению коагуляционно-активных веществ, реакция активации коагуляции распространяется на кровь. Эта стадия обычно кратковременная.

II. Стадия нарастающей коагулопатии потребления, непостоянной фибринолитической активности. Она характеризуется падением числа тромбоцитов и уровня фибриногена, а также расходом других плазменных факторов коагуляционнолитической системы организма. Это — стадия начинающегося и нарастающего ДВС (неполный синдром ДВС).

III. Стадия дефибриногенации и тотального, но не постоянного фибринолиза (дефибриногенационно-фибринолитическая). Синоним этой стадии — полный синдром ДВС.

IV. Восстановительная стадия или стадия остаточных тромбозов и окклюзий.
При благоприятном течении синдрома отмечается возвращение к физиологическим нормам всех факторов коагуляционнолитической системы организма.

По клиническим проявлениям различают различные формы ТГС (молниеносный, острый, хронический, латентный, геморрагический, гиперергический и др.). ТГС наблюдается при травмах, хирургических заболеваниях, в онкологии, при акушерской патологии, при сепсисе и многих инфекционных болезнях. В настоящей главе мы рассматриваем только особенности патогенеза геморрагического синдрома при геморрагических лихорадках.

При геморрагических лихорадках первичная патология страдания развивается на клеточно-молекулярном уровне с обязательным вовлечением в инфекционный процесс эндотелиальных клеток кровеносной системы и стволовых полипотентных клеток костного мозга. Скорость развития процесса обусловлена агрессивностью патогена и его тропностью и к другим чувствительным клеткам, например, макрофагам-моноцитам, а также степени зрелости иммунной системы пораженного конкретным возбудителем индивидуума. В итоге нормальный физиологический уровень функционирования эндотелия и кроветворных органов динамически меняется. В разгар инфекции происходит тотальное изменение анатомо-морфологической целостности и, соответственно, функций системы микроциркуляции крови. Оно сопровождается ухудшением трофики всех органов и тканей, развивается гипоксия и их функциональная недостаточность. Процесс сопровождается нарушением деятельности терморегулирующего и координирующего центров ЦНС, сердечно-сосудистой и выделительной систем, развивается легочная или иная органная патология и нередко больные погибают в коматозном состоянии. Угрожающая жизни объемная потеря крови редка, хотя повышенная кровоточивость, как признак изменения сосудистой проницаемости, выступает в качестве одного из ведущих симптомов геморрагических вирусных лихорадок.

Среди причин геморрагического синдрома, развивающегося достаточно быстро и часто заканчивающегося смертью больных, известны вирусы пяти семейств: *Arena-*, *Buny-*, *Filo-*, *Flavi-* и *Togaviridae*. Они включают вирусы Ласса, Хунин, Мачупо, Гуанарито, Сэбия (семейство аренавирусов) — возбудители, соответственно, лихорадок Ласса, Аргентинской, Боливийской, Венесуэльской и Бразильской; лихорадки долины рифт и Крым Конго (семейство буньявирусов); желтой лихорадки (семейство флавивирусов); лихорадок Марбург и Эбола (семейство филовирусов), лихорадки денге, кьясанурской лесной болезни и геморрагической лихорадки с почечным синдромом (семейства тогавирусов). Возбудители клещевых риккетсиозов, эрлихиозов и группы сыпного тифа, напротив, причастны к геморрагическому синдрому с более медленным и большей частью доброкачественным течением. Следовательно, по привязанности к возбудителю инфекционной болезни геморрагический синдром полиэтиологичен.

Широкий спектр возбудителей, вызывающих единый по клинике комплекс симптомов, обусловлен однотипным механизмом его формирования. Из данных морфологического и иммуногистологического изучения вышеуказанных заболеваний известно, что основная патология разворачивается в эндотелиальных клетках микроциркуляторной системы, клетках костного мозга и для некоторых инфекций (лихорадки Марбург, денге) в процесс вовлекаются моноклеарные фагоциты, как циркулирующие в русле крови, так и тканевые. Это находит отражение в клеточном, белковом и пептидном (кинины, лейкотриены) составе крови и балансе ее биологически активных компонентов. Затрагивается деятельность систем комплемента, кининовой, коагуляции и антикоагуляции. Последние регулируют тонус сосудов, их проницаемость, секреторную деятельность эндотелия, реологические свойства крови и ответственны за субъективные ощущения боли, усталости и другую симптоматику болезней.

Несмотря на этиологическое разнообразие патогенов, ассоциируемых с развитием геморрагического синдрома, их объединяет идентичный или весьма близкий механизм

доставки возбудителя к клеткам-мишеням на начальной стадии инфекционного процесса. Возбудители лихорадок, передающиеся с участием кровососущих переносчиков, контактно через расчесы кожи или аэрогенно через альвеолярно-капиллярные мембраны легких, по существу механически переносятся к чувствительным к патогену клеткам эндотелия и тканевым оседлым макрофагам в местах микротравм, вызванных колюще-сосущим аппаратом переносчиков или повреждением эпителия. Именно в этих точках или же в альвеолярно-капиллярных мембранах, на которых произошла задержка частиц инфекционного аэрозоля, формируется первичный локальный процесс. Защитная реакция у места входных ворот сопровождается и одновременной генерализацией инфекционного процесса вследствие диссеминации возбудителя с крово-лимфооттоком с дальнейшим последовательно нарастающим поражением клеток-мишеней в органах и тканях, удаленных от места входных ворот инфекции. При этом часть частичек возбудителя поглощается макрофагами и другими клетками крови, например, эритроцитами при риккетсиозах и бартонеллезах, но не инактивируется вследствие недостаточной концентрации цитокинов, таких как интерферон-гамма (ИНФ-g), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а), других монокинов и отсутствия специфических нейтрализующих антител в плазме крови на момент заражения и в начальный период болезни.

Локальное повреждение физиологически высокоактивных, регулирующих гемостаз клеток в области входных ворот патогена и одновременная генерализация инфекции с трансмиссивным механизмом передачи предопределены особенностями кровососания клещей и комаров, переносчиков возбудителей большинства геморрагических лихорадок, и особенностями анатомического строения тканевых и альвеолярных капилляров. Синхронность формирования локального и генерализованного процессов объясняется тем, что кровососание у переносчиков длится долго и прерывисто, особенно у клещей (до нескольких суток). Периодический отсос крови сопровождается периодическим же впрыскиванием в капилляр слюны, а в некоторых случаях и коксальной жидкости, содержащих патоген, антикоагулянты и ферменты кровососа.

Инфекционный процесс на уровне клетка-возбудитель начинается по обычной для внутриклеточных паразитов схеме: прикрепление к поверхностной мембране и ее разрыхление, проникновение в цитоплазму, размножение или гибель (в случае abortивной инфекции), выход в окружающее межклеточное пространство или русло крови, с инфицированием прилегающих и отдаленных интактных клеток. Последняя стадия взаимодействия клетка-патоген сопровождается либо разрушением и некролизом первой, либо усилением внутриклеточных физиологических процессов с повышенной продукцией цитокинов и других метаболитов их нормального функционирования.

Процесс преодоления клеточной стенки патогеном небезразличен для макроорганизма: липополисахариды мембраны расщепляются фосфолипазами переносчика и возбудителя. Как следствие, освобождается арахидоновая кислота — субстрат-предшественник биологически наиболее активных эйкозаноидов (простагландин E_2 (ПГЕ₂), тромбооксаны, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), интерлейкин-I (ИЛ-I) и другие), ответственные в макроорганизме за тонус и проницаемость малых артериол и прекапилляров, хемотаксилс лейкоцитов, терморегуляцию, чувство боли и другие реакции организма, объединяемые общим названием “эндогенный токсикоз”.

Репродукция возбудителя в эндотелиальных клетках по электронномикроскопическим наблюдениям сопровождается их набуханием и вакуолизацией, а затем и явной патологией — отслоением от базальной мембраны на участках капилляры-венулы или от нижележащих клеток в более крупных сосудах и появлением части клеток эндотелия в русле крови. На стыке капилляров-венулы возникают анатомические дефекты с оголением части базальной мембраны. Слабость сосудистых стенок в этих локусах при прогрессирующем избытке ПГЕ₂, ФАТ и других цитокинов обуславливает стойкое расширение просвета венул с увеличением их кровенаполнения; кровотоки замедляются, формируются лейкоцитарно-тромбоцитарный стаз, гипотензия по

периферическому типу, а затем отеки и гемorragии вследствие экссудации плазмы и миграции клеток крови в периваскулярное пространство из посткапиллярных венул. Первоначально процесс экссудации компенсируется, но нарастание инфекционного процесса в целом с расширением деструктивно-воспалительных изменений в сосудистой и макрофагальной системах преодолевает “порог” компенсаторных защитных реакций организма. Последний очевидно определяется особенностями конституционального иммунитета заболевшего, возрастной степенью зрелости его иммунной системы и вирулентностью патогена. Время преодоления порога компенсаторного ответа скорее всего определяется (совпадает?) с окончанием очередного цикла репродукции возбудителя, проявляется нарастанием структурно-функциональных клеточных изменений негативного характера и появлением возбудителя в крови и в экссудатах на поверхности слизистых оболочек и коже. В клетках возрастает количество пероксидов, а в плазме — эйкозаноидов. По мере диссеминации возбудителя выраженность локальных процессов и множественность заражения макроорганизма прогрессивно возрастают, сопровождаясь появлением и развитием у инфицированного неопределенных симптомов болезни, создающих общее ощущение дискомфорта. В этот начальный период болезни, помимо количественных изменений медиаторов и цитокинов, начинает проявляться дисбаланс в системе коагуляции-антикоагуляции крови, в состоянии больного наступает резкое ухудшение, что обычно ощущается им как начало болезни. С этого времени и в разгар болезни в тканях и крови больного происходят кардинальные изменения. Отток плазмы в межклеточные пространства декомпенсируется, периваскулярная лейкоцитарная инфильтрация, диапедез эритроцитов и сгущение крови возрастают, формируются симптомы “сладжа”.

Повышенная агрегация тромбоцитов и миграция лейкоцитов-нейтрофилов в стенки сосудов и околососудистые щели активизируют фактор Хагемана (фактор XII), “пусковой” компонент каскада свертывания. На фоне тромбоцитопении и лейкопении развиваются симптомы гиперкоагуляции, свойственные I стадии ДВС-синдрома.

Дальнейшая прогрессирующая структурно-функциональная дезорганизация эндотелия, герминтативных точек стволовых клеток костного мозга и других (при желтой лихорадке и лихорадке Марбург — гепатоцитов и мононуклеарных фагоцитов) приводит к нарастанию капиллярнопатии и, соответственно, токсикоза, вплоть до развития инфекционно-токсической энцефалопатии (ИТЭ) с полной утратой сознания и восприятия окружающей среды, т.е. развивается состояние комы (синоним, ИТЭ III-й степени; [Зубик Т.М., 1996]. Динамически колеблется уровень цитокинов и медиаторов, причастных к пирогенезу (ПГЕ₂, ИЛ-1, лейкотриены), коагуляции — антикоагуляции, начинает снижаться синтез колониестимулирующих факторов (КСФ). Уменьшение КСФ сопровождается подавлением процесса самообновления полипотентных стволовых клеток; направление дифференциации клеток крови, в частности нейтрофилов, и их созревание меняются.

Необычное против физиологической нормы содержание продуктов распада клеток, затронутых патогеном, и усиление синтеза и секреции эйкозаноидов на начальной стадии инфекционного процесса сопровождается возрастающей недостаточностью выделительной функции почек и обезвреживающей деятельности печени из-за ишемии, а при некоторых геморрагических инфекциях и вследствие ее прямого поражения возбудителем, синхронно протекающего с затронутостью эндотелия и других клеток. Для ГЛПС с более медленным по сравнению с лихорадками Марбург и Эбола течением васкулярные тромбы и некроз клеток эндотелия нехарактерны, а клиника обусловлена генерализованным расширением капилляров, отеками, инфильтрацией крупных органов и лимфатических узлов гранулоцитами. Для данной нозоформы наиболее заметна возросшая проницаемость капилляров, в том числе и нефронов, отражающая дисфункцию эндотелия в сочетании с дисбалансом медиаторов и других регуляторных компонентов гемостаза.

На завершающей стадии вирусных геморрагических лихорадок с неблагоприятным исходом сохраняются тромбоцитопения вследствие убыли тромбоцитов в агрегаты и микротромбы, дефицит фактора Хагемана, тромбооксана А₂, других медиаторов, фаза гипокоагуляции плавно переходит в состояние глубокой гипокоагуляции с развитием соответствующей симптоматики — многократно увеличивается время свертываемости крови, уровень тромбоцитов и лейкоцитов максимально низок, кровоточивость достигает максимума, тогда как температура тела снижается.

Таким образом, патогенез геморрагических состояний при геморрагических лихорадках отражает комплекс динамически протекающих сопряженных процессов, наслаивающихся друг на друга, основу которых составляет:

- ✓ разрегулирование нормального физиологического соотношения компонентов систем, обеспечивающих гемостаз (см. выше), в связи с изменением секреторной деятельности клеток, причастных к гемостазу;
- ✓ анатомо-морфологическое обнажение стенок кровеносных сосудов в наиболее активной (в аспекте ее функциональной деятельности) части, а именно — в участках микроциркуляции (артериола–капилляр–венула);
- ✓ повышение проницаемости сосудов из-за нарушения их целостности и меняющегося содержания в крови вазоактивных компонентов (тромбоцитов, эйкозаноидов, кининов, адреналина и других фармакологически активных соединений);
- ✓ отставанием иммунологически важных защитных реакций макроорганизма, в том числе и в виде формирования специфических антител, от нарастания деструктивных изменений при генерализации инфекционного процесса;
- ✓ суммарным формированием ДВС-симптоматики различной степени выраженности.

При этом изменения в крови последовательно развиваются через фазу гиперкоагуляции в стадию гипокоагуляции с обязательной тромбо- и лейкопенией потребления и сдвигом формулы нейтрофилов влево. Скорость развития симптоматики и исход болезни определяются степенью патогенности возбудителя, конституциональными особенностями и иммунным статусом заболевшего.

ЖЕЛТАЯ ЛИХОРАДКА (FEBRIS FLAVA)

Желтая лихорадка (синонимы: Yellow fever — англ.; Gelbfieber — нем.; Fievre jaune — франц.; Fiebre amarilla, Vomito negro — исп.) — острое арбовирусное заболевание, передаваемое комарами, характеризуется лихорадкой, тяжелой интоксикацией, тромбгеморрагическим синдромом, поражением почек и печени.

Этиология. Возбудитель — вирус *Viscerophilus tropicus*, относится к семейству *Togoviridae*, роду *Flavivirus*, содержит РНК, является арбовирусом антигенной группы В. Имеет антигенное родство с вирусами японского энцефалита, денге и энцефалита Сент-Луис. Патогенен для обезьян, белых мышей, а при внутримозговом заражении и для морских свинок. Диаметр вирусных частиц — 17–25 нм. Вирус культивируется в развивающемся курином эмбрионе и культурах тканей. При длительном культивировании получены авирулентные штаммы (например 17-D), сохраняющие свои иммуногенные свойства. Эти штаммы используют в качестве вакцины. Вирус быстро инактивируется при высокой температуре, под воздействием дезинфицирующих средств. Длительно сохраняется в замороженном состоянии и при высушивании.

Эпидемиология. Желтая лихорадка относится к карантинным болезням. Эндемичными очагами являются обширные территории Южной Америки (Боливия, Бразилия, Колумбия, Перу, Эквадор и др.), а также экваториальной Африки. Источником и резервуаром инфекции служат дикие животные (обезьяны, опоссумы, редко другие

виды), а также больной человек. Переносчики — комары. Различают 2 типа желтой лихорадки: 1) городской (антропонозный) и 2) сельский (желтая лихорадка джунглей). При антропонозном типе заражение комара (*Aedes aegypti*) происходит при укусе больного человека в конце инкубационного периода или в первые 3 дня заболевания. При сельском типе желтой лихорадки источником инфекции являются обезьяны, а переносчиком комары — *Aedes africanus*, *Aedes simpsoni*.

Патогенез. Вирус проникает в организм человека при укусе инфицированным комаром. Известны случаи лабораторных заражений аэрогенным путем. От места внедрения возбудитель распространяется по лимфатическим путям и достигает регионарных лимфатических узлов, где происходит его размножение и накопление. Спустя несколько дней вирус проникает в кровь, где его можно обнаружить в течение 3–5 дней. Гематогенным путем вирус проникает в различные органы (печень, селезенка, почки, костный мозг, лимфатические узлы), вызывая их поражение. Развивается тромбгеморрагический синдром, который проявляется в виде множественных кровоизлияний в различных органах. Печень увеличена, некротизированные печеночные клетки расположены небольшими очажками. Эти очаговые гомогенные эозинофильные тельца, обнаруживаемые в перисинусоидных пространствах печени, называют тельцами Каунсилмена. В центральных зонах печеночных долек отмечают жировую дегенерацию гепатоцитов. Поражение печени ведет к выраженной желтухе. Изменения обнаруживают в почках (отек, кровоизлияния, некроз почечных канальцев), селезенке, миокарде, лимфатических узлах. После перенесенной болезни развивается напряженный иммунитет, сохраняющийся в течение 6–8 лет.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* колеблется от 3 до 6 сут. В клиническом течении желтой лихорадки можно выделить 3 периода:

- ✓ начальный лихорадочный период (стадия гиперемии);
- ✓ период ремиссии;
- ✓ реактивный период (стадия стаза).

При тяжелых формах болезни период ремиссии может отсутствовать.

Болезнь начинается внезапно с появления сильной головной боли, выраженных болей в пояснице, спине, конечностях. Температура тела уже к концу 1-х суток достигает 39–40°C и выше. Появляется гиперемия и одутловатость лица, отечность век, инъекция сосудов склер и конъюнктив. Пульс учащается до 100–130 в 1 мин. На 2-й день состояние больного ухудшается, к описанным выше симптомам присоединяются мучительная жажда, тошнота, многократная рвота слизью, а затем желчью. Слизистая оболочка полости рта гиперемирована, язык сухой, края языка покрасневшие. К концу первого периода (3–4-й день болезни) могут появиться цианоз, желтуха, незначительная примесь крови в рвотных массах. На 4–5-й день болезни самочувствие больного улучшается, температура тела снижается до субфебрильной (стадия ремиссии). Однако через несколько часов температура вновь повышается, состояние больного прогрессивно ухудшается — наступает реактивный период. Развивается тромбгеморрагический синдром в виде кровавой рвоты, кровотечений из носа, кишечника, матки, на коже появляются петехии и более крупные кровоизлияния. Лицо больного становится бледным. Пульс редкий (до 50–40 уд/мин), не соответствует повышенной температуре (*симптом Фаже*), АД падает, количество мочи уменьшается, иногда развивается анурия. В моче большое количество белка, цилиндры. Нарастает слабость, появляется бред. В тяжелых случаях смерть наступает от почечной недостаточности или инфекционного коллапса (инфекционно-токсического шока). При благоприятном исходе с 7–9-го дня состояние больного постепенно улучшается. В легких случаях симптомы болезни выражены слабо, желтухи и тромбгеморрагического синдрома может не быть. При очень тяжелых формах больные могут умереть на 2–3-й день болезни еще до развития желтухи (молниеносные формы).

Осложнения — пневмония, миокардит, гангрена мягких тканей или конечностей, сепсис в результате наложения вторичной бактериальной микрофлоры.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Распознавание желтой лихорадки основывается на эпидемиологических предпосылках (пребывание в эндемичной местности, уровень заболеваемости желтой лихорадкой и др.) и клинических данных. Из лабораторных исследований диагностическое значение имеют: лейкопения, нейтропения, обнаружение белка и цилиндров в моче, а также увеличение содержания билирубина в сыворотке крови, остаточного азота и значительное повышение активности сывороточных аминотрансфераз. Характерные изменения выявляются при гистологическом исследовании биоптатов печени. Из серологических методов используют РСК, реакция нейтрализации и РТГА, однако последняя часто дает положительные реакции и с другими вирусами. Исследования проводят с парными сыворотками.

В настоящее время используют выделение вируса из крови методом инокуляции материала на культуру клеток москитов или путем введения материала в грудную полость москитов. Вероятность выделения вируса выше, если материал взят в первые 3 дня болезни. Из серологических методов используют реакцию подавления бляшкообразования парными сыворотками и обнаружение антител класса IgM к вирусу желтой лихорадки, а также антигенов вируса с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Последний метод позволяет подтвердить диагноз в течение 3 ч.

Дифференцировать желтую лихорадку необходимо от денге, лихорадки паппатачи, лептоспироза, других геморрагических лихорадок и вирусного гепатита.

Лечение. Этиотропного лечения нет. Рекомендуют строгий постельный режим, молочно-растительную диету, комплекс витаминов (аскорбиновая кислота 0,6–0,8 г, тиамин и рибофлавин по 9 мг, викасол по 15 мг/сут). Обязательно назначают Р-витаминные препараты. При развитии тромбогеморрагического синдрома назначают гепарин в дозе 20 000–60 000 ЕД/сут (внутривенно по 5000–10 000 ЕД каждые 4 ч или капельно с растворами глюкозы). Препарат используют под контролем свертывающей системы крови. В качестве противовоспалительного, десенсибилизирующего и сосудодукрепляющего средства применяют преднизолон по 40–60 мг/сут, при упорной рвоте — парентерально гидрокортизон до 300 мг/сут. Назначают также анестезин внутрь по 0,5 г 2–3 раза в сутки, парентерально 2,5% раствор аминазина (1 мл) с 1% раствора димедрола (2 мл) и 0,5% раствором новокаина (3 мл). Важную роль играют реанимационные мероприятия, прежде всего восстановление объема циркулирующей крови и борьбы с ацидозом. Количество растворов рассчитывают, исходя из выраженности обезвоживания (см. Холера). При острой почечной недостаточности и угрозе уремической комы проводят гемодиализ. При наложении вторичной бактериальной инфекции назначают антибиотики.

Прогноз серьезный. Во время последних эпидемических вспышек летальность колебалась от 5 до 10% к общему числу больных с клинически выраженной симптоматикой. Эти цифры можно считать несколько завышенными, так как легкие формы желтой лихорадки (а тем более бессимптомные) обычно не выявлялись и не учитывались. Прогностически неблагоприятным следует считать появление “черной рвоты”, а также анурии.

Профилактика и мероприятия в очаге. Больных обязательно изолируют в стационаре. Основные мероприятия в профилактике желтой лихорадки: 1) профилактическая вакцинация людей, выезжающих в неблагополучные по желтой лихорадке страны; 2) уничтожение комаров-переносчиков; 3) защита человека от укусов комаров.

ДЕНГЕ (DENGUE)

Денге (синонимы: dengue-awn — нем., франц., исп.; dangy — fever, breakbonefever — англ.; denghero — итал, лихорадка денге, костоломная лихорадка, суставная лихорадка, лихорадка жирафов, пятидневная лихорадка, семидневная лихорадка, финиковая болезнь) — острая вирусная болезнь, протекающая с лихорадкой, интоксикацией, миалгией и артралгией, экзантемой, лимфаденопатией, лейкопенией. Некоторые варианты денге протекают с геморрагическим синдромом. Относится к трансмиссивным зоонозам.

Этиология. Возбудители денге относятся к вирусам семейства *Togaviridae* рода *Flavivirus* (арбовирусы антигенной группы В). Содержат РНК, имеют двухслойную липидную оболочку из фосфолипидов и холестерина, размеры вириона 40–45 нм в диаметре. Инактивируется при обработке протеолитическими ферментами и при прогревании выше 60°C, под влиянием ультрафиолетового облучения. Известно 4 типа вируса денге, различных в антигенном отношении. Вирусы денге имеют антигенное родство с вирусами желтой лихорадки, японского и западно-нильского энцефалитов. Размножается на культурах тканей и клетках почек обезьян, хомяков, КВ и др. В сыворотке крови больных вирус сохраняется при комнатной температуре до 2 мес, а высушенный — до 5 лет.

Эпидемиология. За последние 10–15 лет наблюдается значительное повышение заболеваемости в различных регионах. Сообщалось о значительных вспышках денге в Китайской Народной Республике, Вьетнаме, Индонезии, Таиланде и на Кубе. Во время вспышки на Кубе в 1981 г. лихорадка денге наблюдалась почти у 350 000 человек, около 10 000 из них болели более тяжелой геморрагической формой, умерло 158 больных (смертность 1,6%). В Китайской Народной Республике во время эпидемии 1980 г. заболело 437 468 человек (умерло 54). Во время эпидемической вспышки 1985–1986 гг. заболело 113 589 человек (умерло 289). Причины подъема заболеваемости остаются неясными, несмотря на большой интерес к проблеме лихорадки денге (за период 1983–1988 гг. в периодической печати было опубликовано 777 работ, кроме того, проблема денге рассматривалась в 136 книгах).

Источником инфекции служат больной человек, обезьяны и, возможно, летучие мыши. **Передача инфекции** у человека осуществляется комарами *Aedes aegypti*, у обезьян — *A. albopictus*. Комар *A. aegypti* становится заразным через 8–12 дней после питания кровью больного человека. Комар остается инфицированным до 3 мес и более. Вирус способен развиваться в теле комара лишь при температуре воздуха не ниже 22°C. В связи с этим денге распространена в тропических и субтропических районах (от 42° северной до 40° южной широты). Денге встречается в странах Южной и Юго-Восточной Азии, Океании, Африки, бассейна Карибского моря. Заболевают преимущественно дети, а также вновь прибывшие в эндемичный район лица.

Патогенез. Вирус проникает в организм через кожу при укусе человека зараженным комаром. На месте ворот инфекции через 3–5 дней возникает ограниченное воспаление, где происходит размножение и накопление вируса. В последние 12 ч инкубационного периода отмечается проникновение вируса в кровь. Вирусемия продолжается до 3–5-го дня лихорадочного периода. Денге может протекать в классической и геморрагической формах. Строгой зависимости между типом вируса и клинической картиной не отмечается. От больных так называемой филиппинской геморрагической лихорадкой выделялись вирусы денге 2, 3 и 4 типов, при сингапурской геморрагической лихорадке — все 4 типа, при оценке этиологии тайландской геморрагической лихорадки одно время писали о новых типах вируса денге (5 и 6). В дальнейшем наличие этих типов вируса не было подтверждено.

В настоящее время установлено, что геморрагическая лихорадка денге и шоковый синдром денге могут вызывать все четыре серотипа вируса денге. В патогенезе заболевания особо важную роль играет внедрение в организм человека вирусов серотипов

1, 3 или 4, за которым через несколько лет следует и серотип 2. В развитии геморрагической лихорадки денге особое значение имеют иммунологические факторы. Усиленный рост вируса денге серотипа 2 происходит в мононуклеарных фагоцитах, полученных из периферической крови иммунизированных доноров или в клетках неиммунизированных доноров в присутствии субнейтрализующих концентраций вируса денге или перекрестных гетеротипичных антител к флавовирусам. Комплексы вирус-антитело присоединяются, а затем внедряются в мононуклеарные моноциты с помощью Fc-рецепторов. Активная репликация вируса в этих клетках может приводить к серии вторичных реакций (активация комплемента, системы кинина и др.) и к развитию тромбогеморрагического синдрома. Таким образом, геморрагические формы возникают в результате повторного инфицирования местных жителей или при первичном инфицировании новорожденных, получивших антитела от матери. Интервал между первичным (сенсibiliзирующим) и повторным (разрешающим) заражением может колебаться от 3 мес до 5 лет. При первичной инфекции любым типом вируса возникает классическая форма денге. Вновь пребывающие в эндемический очаг заболевают только классической формой денге.

Геморрагическая форма развивается лишь у местных жителей. При этой форме поражаются преимущественно мелкие сосуды, где выявляются набухание эндотелия, периваскулярный отек и инфильтрация мононуклеарами. Повышение проницаемости сосудов приводит к нарушению объема плазмы, аноксии тканей, метаболическому ацидозу. С поражением сосудов и нарушением агрегатного состояния крови связано развитие распространенных геморрагических явлений. В более тяжелых случаях возникают множественные кровоизлияния в эндо- и перикарде, плевре, брюшине, слизистой оболочке желудка и кишечника, в головном мозге.

Вирус денге оказывает также токсическое действие, с которым связаны дегенеративные изменения в печени, почках, миокарде. После перенесенного заболевания иммунитет длится около 2 лет, однако он типоспецифичен, возможны повторные заболевания в тот же сезон (через 2–3 мес) за счет заражения другим типом.

Симптомы и течение. Инкубационный период длится от 3 до 15 дней (чаще 5–7 дней). Заболевание обычно начинается внезапно. Лишь у отдельных больных за 6–10 ч отмечаются нерезко выраженные продромальные явления в виде разбитости и головной боли. Обычно среди полного здоровья появляются озноб, боли в спине, крестце, позвоночнике, суставах (особенно коленных). Лихорадка наблюдается у всех больных, температура тела быстро повышается до 39–40°C. Отмечаются резкая адинамия, анорексия, тошнота, головокружение, бессонница; у большинства больных — гиперемия и пастозность лица, инъекция сосудов склер, гиперемия зева.

По клиническому течению различают лихорадочную форму денге (классическую) и геморрагическую лихорадку денге.

Классическая лихорадка денге протекает благоприятно, хотя у отдельных больных (менее 1%) может развиваться коматозное состояние с остановкой дыхания. При классической лихорадке денге характерна динамика пульса: вначале он учащен, затем со 2–3-го дня появляется брадикардия до 40 уд/мин. Наблюдается значительная лейкопения ($1,5 \cdot 10^9$ /л) с относительным лимфо- и моноцитозом, тромбоцитопения. У большинства больных увеличиваются периферические лимфатические узлы. Выраженные артралгия, миалгия и мышечная ригидность затрудняют передвижение больных. К концу 3-х суток температура тела критически падает. Ремиссия длится 1–3 дня, затем снова повышается температура тела и появляются основные симптомы болезни. Спустя 2–3 дня температура тела понижается. Общая длительность лихорадки 2–9 дней. Характерный симптом денге — экзантема. Она может появиться иногда во время первой лихорадочной волны, чаще при втором повышении температуры тела, а иногда в периоде апирексии после второй волны, на 6–7-й день болезни. Однако у многих больных денге может протекать и без сыпи. Экзантема отличается полиморфизмом. Чаще она малопапулезная (кореподобная),

но может быть петехиальной, скарлатиноподобной, уртикарной. Сыпь обильная, зудящая, сначала появляется на туловище, затем распространяется на конечности, оставляет после себя шелушение. Элементы сыпи сохраняются в течение 3–7 дней. Геморрагические явления наблюдаются редко (у 1–2% больных). В периоде реконвалесценции длительно (до 4–8 нед) остаются астения, слабость, понижение аппетита, бессонница, мышечные и суставные боли.

Геморрагическая лихорадка денге (филиппинская геморрагическая лихорадка, тайландская геморрагическая лихорадка, сингапурская геморрагическая лихорадка) протекает более тяжело. Болезнь начинается внезапно, начальный период характеризуется повышением температуры тела, кашлем, анорексией, тошнотой, рвотой, болями в животе, иногда очень сильными. Начальный период длится 2–4 дня. В отличие от классической формы денге миалгии, артралгии и боли в костях возникают редко. При обследовании отмечается повышение температуры тела до 39–40°C и выше, слизистая оболочка миндалин и задней стенки глотки гиперемирована, пальпируются увеличенные лимфатические узлы, печень увеличена. В период разгара состояние больного быстро ухудшается, нарастает слабость. Для оценки тяжести процесса ВОЗ предложила клиническую классификацию геморрагической лихорадки денге. Выделяют 4 степени, которые характеризуются следующими клиническими симптомами.

Степень I. Лихорадка, симптомы общей интоксикации, появление кровоизлияний в локтевом сгибе при наложении манжетки или жгута (“*проба жгута*”), в крови — тромбоцитопения и сгущение крови.

Степень II. Имеются все проявления, характерные для степени I + спонтанные кровотечения (внутрикожные, из десен, желудочно-кишечные), при исследовании крови — более выраженные гемоконцентрация и тромбоцитопения.

Степень III. См. Степень II + циркуляторная недостаточность, возбуждение. Лабораторно: гемоконцентрация и тромбоцитопения.

Степень IV. См. Степень III + глубокий шок (артериальное давление 0). Лабораторно — гемоконцентрация и тромбоцитопения.

Степени III и IV характеризуются как *шоковый синдром денге*. При обследовании больного в период разгара болезни отмечается беспокойство больного, конечности у него холодные и липкие, туловище теплое. Отмечается бледность лица, цианоз губ, у половины больных выявляются петехии, локализующиеся чаще на лбу и на дистальных участках конечностей. Реже появляется пятнистая или макулопапулезная экзантема. Снижается АД, уменьшаются пульсовое давление, появляются тахикардия, цианоз конечностей, появляются патологические рефлексы. Смерть чаще наступает на 4–5-й день болезни. Кровавая рвота, кома или шок являются прогностически неблагоприятными признаками. Распространенный цианоз и судороги представляют собой терминальные проявления болезни. Больные, пережившие критический период болезни (период разгара), быстро начинают поправляться. Рецидивов болезни не бывает. Геморрагическая лихорадка денге чаще наблюдается у детей. Летальность при этой форме около 5%.

Осложнения — энцефалит, менингит, психоз, полиневрит, пневмония, паротит, отит.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При распознавании учитываются эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичной местности, уровень заболеваемости и др.). В период эпидемических вспышек клиническая диагностика не представляет трудностей и основывается на характерных клинических проявлениях (двухволновая лихорадка, экзантема, миалгия, артралгия, лимфаденопатия).

Диагностика геморрагической лихорадки денге основывается на критериях, разработанных ВОЗ. К ним относятся:

- ✓ лихорадка — острое начало, высокая, стойкая, продолжительностью от 2 до 7 дней;

✓ геморрагические проявления, включая по меньшей мере положительную пробу жгута и любой из следующих критериев: петехии, пурпура, экхимозы, носовые кровотечения, кровотечения из десен, кровавая рвота или мелена;

✓ увеличение печени; тромбоцитопения не более $100 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоконцентрация, повышение гематокрита не менее чем на 20%.

Критерии для диагностики шокового синдрома денге — быстрый, слабый пульс с уменьшением пульсового давления (не более 20 мм рт. ст.), гипотензия, холодная, липкая кожа, беспокойство. Классификация ВОЗ включает описанные ранее четыре степени тяжести. При классической лихорадке денге могут возникать слабо выраженные геморрагические симптомы, не отвечающие критериям ВОЗ для диагностики геморрагической лихорадки денге. Эти случаи следует рассматривать как лихорадку денге с геморрагическим синдромом, но не как геморрагическую лихорадку денге.

Лабораторно диагноз подтверждают выделением вируса из крови (в первые 2–3 дня болезни), а также по нарастанию титра антител в парных сыворотках (РСК, РТГА, реакция нейтрализации).

Дифференцируют от малярии, лихорадки чикунгунья, паппатачи, желтой лихорадки, других геморрагических лихорадок, инфекционно-токсического шока при бактериальных заболеваниях (сепсис, менингококцемия и др.).

Лечение. Этиотропной терапии нет. Антибиотики неэффективны, интерферон также был малоэффективным. В легких случаях назначают симптоматические средства: болеутоляющие (амидопирин, аспирин, анальгин и др.), витамины, при уртикарной сыпи и сильном зуде — антигистаминные препараты. Более трудную задачу представляет терапия больных геморрагической лихорадкой денге, особенно тяжелыми формами. Основой лечения является *коррекция циркуляторного коллапса и профилактика перегрузки жидкостью*. Введение 5% раствора глюкозы в растворе натрия хлорида со скоростью 40 мл/кг в 1 ч позволяет у половины больных уже через 1–2 ч восстановить АД. После стабилизации скорость может быть снижена до 10 мл/кг в 1 ч. Если состояние больного не улучшается, следует начать внутривенное введение плазмы или плазмозаменителей (20 мл/кг в 1 ч). Переливание цельной крови не рекомендуется. Можно назначать умеренные дозы кортикостероидов. Показана оксигенотерапия. Положительные результаты были получены от назначения гепарина (в дозе 1 мг натриевой соли гепарина на 1 кг массы тела).

Прогноз. При классической форме денге прогноз благоприятный, при геморрагической форме смертность колебалась от 1 до 23% (чаще около 5%). Прогноз неблагоприятный при III и IV степени тяжести.

Профилактика и мероприятия в очаге. Специфическая профилактика не разработана. В эндемичных районах уничтожают комаров-переносчиков, используют репелленты и защитные сетки. Больных выявляют и изолируют в госпитальных помещениях, обеспечивающих защиту от укусов комаров (засетчивание окон, использование репеллентов, обработка помещений инсектицидами).

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Синонимы: геморрагический нефрозонефрит, болезнь Чурилова, эпидемический нефрозонефрит, дальневосточная геморрагическая лихорадка, корейская геморрагическая лихорадка, маньчжурская геморрагическая лихорадка, скандинавская эпидемическая нефропатия, тульская лихорадка; *hemorrhagic fever with renal syndrome*, *Korean hemorrhagic fever* — англ. *Nephrosonephritis haemorrhagica* — лат.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — острая вирусная природно-очаговая болезнь, характеризующаяся лихорадкой, общей интоксикацией, своеобразным поражением почек и развитием тромбогеморрагического синдрома.

Этиология. Вирусная природа геморрагической лихорадки с почечным синдромом была доказана еще в 1944 г. А. А. Смородинцевым, однако лишь в 1976 г. южно-корейскому ученому Н. W. Lee (1976) удалось выделить из легких грызуна *Apodemus agrarius coreae* вирус *Hantaan* (по названию реки Хантаан, протекающей по 38-й параллели Корейского полуострова). В дальнейшем вирусы использованы для диагностики геморрагической лихорадки. Из 116 больных тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом у 113 отмечено диагностическое нарастание титров иммунофлюоресцирующих антител в сыворотке крови. Это подтвердило диагностическое значение вновь выделенного вируса и его этиологическую роль в генезе ГЛПС. Сходные вирусы выделялись в дальнейшем в Финляндии, США, России, КНР и других странах. В настоящее время возбудитель ГЛПС относится к семейству буньявирусов (*Bunyaviridae*) и выделен в отдельный род, который включает вирус *Hantaan* (корейская геморрагическая лихорадка), вирус *Puumala* (эпидемическая нефропатия) и два вируса: *Prospect Hill*, *Tchoupitoulast*, которые непатогенны для человека.

Вирусы Хантаан и Пуумала — сферические РНК-содержащие вирусы диаметром 85–110 нм. Вирус инактивируется при температуре 50°C в течение 30 мин, при 0–4°C стабилен 12 час. В настоящее время доказано наличие антигенных различий двух вариантов возбудителя ГЛПС. Вирус Хантаан циркулирует в природных очагах Дальнего Востока, России, Южной Кореи, КНДР, Китая, Японии. Основным носителем служит полевая мышь. Второй вариант вируса ГЛПС — европейский (западный), Пуумала — обнаружен в Финляндии, Швеции, в России, Франции, Бельгии. Резервуаром его является рыжая полевка. Предполагается существование третьего антигенного варианта на Балканах.

Эпидемиология. ГЛПС относится к зоонозам с природной очаговостью. Резервуаром возбудителя служат мышевидные грызуны. В Европейской части России источником инфекции является рыжая полевка (инфицированность этих грызунов в эндемичных очагах достигает 40–57%). На Дальнем Востоке основными источниками инфекции являются: полевая мышь, красно-серая полевка и азиатская лесная мышь. В городах резервуаром инфекции, вероятно, могут быть домовые крысы. У мышей эта инфекция проявляется в виде латентного вирусоносительства. Возбудитель выделяется с калом, мочой. Передача между грызунами осуществляется в основном через дыхательные пути. Заражение человека происходит воздушно-пылевым путем, при вдыхании высохших испражнений инфицированных грызунов. Передача вируса возможна также при соприкосновении с грызунами или инфицированными объектами внешней среды (хворост, солома, сено и т.п.). Допускается возможность заражения человека алиментарным путем, например, при употреблении продуктов, которые не подвергались термической обработке (капуста, морковь и др.) и которые были загрязнены грызунами. Передачи инфекции от человека к человеку не происходит.

Заболевают чаще мужчины (70–90% больных) в основном наиболее активного возраста (от 16 до 50 лет). Заболеваемость характеризуется выраженной сезонностью. С января по май заболеваний почти не встречается, что связано с резким сокращением численности мышевидных грызунов в зимнее время. В конце мая заболеваемость начинает повышаться и достигает пика в июне—октябре. Заболеваемость наблюдается во многих регионах. В России уже к 1960 году случаи ГЛПС регистрировались в 29 областях, краях и автономных республиках. В последние годы в России наиболее активные очаги существуют между Волгой и Уралом (Башкирия, Татария, Удмуртия, Самарская и Ульяновская области).

Геморрагическая лихорадка распространена по всему миру. Она наблюдалась в скандинавских странах (Швеция, Норвегия, Финляндия), Болгарии, Югославии, Чехословакии, в Бельгии, Франции, на Дальнем Востоке (КНР, КНДР, Южная Корея). Серологическое обследование показало наличие специфических антител против возбудителя ГЛПС у жителей Аргентины, Бразилии, Колумбии, Канады, США, включая Гавайские острова и Аляску, в Египте в странах Центральной Африки, а также Юго-Восточной Азии.

Патогенез. *Воротами инфекции* является слизистая оболочка респираторного тракта, реже кожа и слизистая оболочка органов пищеварения. На месте ворот инфекции существенных изменений не наблюдается. Начальные проявления болезни обусловлены вирусемией и интоксикацией. Возбудитель ГЛПС обладает выраженной вазотропностью, и основным в патогенезе болезни является поражение сосудистой стенки, хотя в развитии геморрагического синдрома определенную роль играет и состояние свертывающей и антисвертывающих систем. В генезе почечного синдрома поражение сосудов также играет существенную роль. Было установлено, что при тяжелом течении ГЛПС значительно снижается клубочковая фильтрация и что это снижение не сопровождается деструктивными нарушениями гломерул. Можно допустить, что среди причин, приводящих к развитию острой почечной недостаточности, имеет значение и иммунопатологический фактор [В. И. Роцупкин, 1990]. В зависимости от тяжести болезни отмечается разной выраженности тромбогеморрагический синдром. После перенесенной ГЛПС остается прочный иммунитет. Повторных заболеваний не наблюдается.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* продолжается от 7 до 46 дней (чаще всего от 21 до 25 дней). В течение болезни выделяют следующие периоды: начальный, олигоурический (период почечных и геморрагических проявлений), полиурический и реконвалесценции.

Начальный период продолжается от 1 до 3 дней и характеризуется острым началом, повышением температуры тела до 38–40°C, которое иногда сопровождается ознобом. Появляется сильная головная боль (но нет болей в надбровных дугах и глазных яблоках), слабость, сухость во рту, признаков воспаления верхних дыхательных путей не отмечается. При осмотре больных отмечается гиперемия кожи лица, шеи, верхних отделов груди (*симптом “капюшона”*). Слизистая оболочка зева гиперемирована, сосуды склер инъецированы, на фоне гиперемированных конъюнктив иногда можно заметить геморрагическую сыпь. У отдельных больных начало болезни может быть постепенным, а за 2–3 дня до болезни могут быть продромальные явления (слабость, недомогание, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей). Со стороны внутренних органов в начальном периоде особых изменений выявить не удастся. Возможна умеренная брадикардия, у некоторых больных тупые боли в пояснице, положительный симптом Пастернацкого. Относительно редко при тяжелых формах могут быть явления менингизма.

Олигоурический период (со 2–4-го по 8–11-й день болезни). Температура тела остается на уровне 38–40°C и держится до 4–7-го дня болезни, однако снижение температуры тела не сопровождается улучшением состояния больного, чаще оно даже ухудшается. Наиболее типичным проявлением олигоурического периода являются боли в пояснице различной выраженности (иногда они начинаются в конце начального периода). Отсутствие болей позже 5-го дня болезни при выраженности лихорадки и симптомов интоксикации заставляет сомневаться в диагнозе ГЛПС. У большинства больных через 1–2 дня после появления болей в пояснице возникает рвота до 6–8 раз в сутки и больше. Она не связана с приемом пищи или лекарств. В эти же сроки появляются боли в животе, часто отмечается вздутие живота.

При осмотре в этот период кожа сухая, лицо и шея гиперемированы, сохраняется гиперемия слизистых оболочек зева и конъюнктив, может быть небольшая отечность верхнего века, сосуды склер инъецированы. Появляются геморрагические симптомы.

Тромбогеморрагический синдром разной выраженности развивается лишь у половины больных с более тяжелым течением ГЛПС. Прежде всего и чаще всего отмечается повышенная ломкость сосудов (проба жгута, более объективные данные можно получить при определении резистентности сосудов по Нестерову), далее идет появление петехий (у 10–15% больных), макрогематурия (у 7–8%), кишечные кровотечения (около 5%), кровоподтеки в местах инъекций, носовые кровотечения, кровоизлияния в склеру, очень редко примесь крови отмечается в рвотных массах и мокроте. Не характерны кровотечения из десен и маточные кровотечения. Частота геморрагических проявлений зависит от тяжести болезни, чаще они наблюдаются при тяжелой форме (50–70%), реже при среднетяжелой (30–40%) и легкой (20–25%). Во время эпидемических вспышек геморрагические признаки наблюдаются чаще и выражены более резко. В Скандинавских странах ГЛПС протекает более легко (“эпидемическая нефропатия”), чем заболевания, обусловленные восточным вариантом вируса, например при заболевании 2070 военнослужащих США в Корее.

К характерным проявлениям болезни относится *поражение почек*. Оно проявляется в одутловатости лица, пастозности век, положительном симптоме Пастернацкого (проверять осторожно, так как энергичное поколачивание, также как и неосторожная транспортировка больных может приводить к разрыву почек). Олигоурия развивается со 2–4-го дня, в тяжелых случаях может доходить до анурии. Значительно повышается содержание белка в моче (до 60 г/л), в начале олигоурического периода может быть микрогематурия, в осадке обнаруживают гиалиновые и зернистые цилиндры, иногда появляются длинные грубые “*фибринные*” цилиндры Дунаевского. Нарастает остаточный азот. Наиболее выраженной азотемия бывает к 7–10-му дню болезни. Нормализация содержания остаточного азота наступает через 2–3 нед.

Полиурический период наступает с 9–13-го дня болезни. Прекращается рвота, постепенно исчезают боли в пояснице и животе, нормализуются сон и аппетит, увеличивается суточное количество мочи (до 3–5 л), сохраняется слабость, сухость во рту, постепенно (с 20–25 дня) наступает период выздоровления.

Осложнения — азотемическая уремия, разрыв почки, эклампсия, острая сосудистая недостаточность, отек легких, очаговые пневмонии. Иногда ГЛПС протекает с выраженными мозговыми симптомами, что можно рассматривать как осложнение или как особую “менингоэнцефалитическую” форму болезни.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Распознавание ГЛПС проводят с учетом эпидемиологических данных (пребывание в эндемичных очагах, уровень заболеваемости, сезонность) и характерной клинической симптоматики (острое начало, сочетание лихорадки, общей интоксикации с поражением почек, геморрагическим синдромом, изменения мочи — цилиндры, значительное количество белка: крови — лейкоцитоз, увеличение плазматических клеток, повышение СОЭ и др.). Специфические лабораторные методы не всегда доступны. Подтвердить диагноз можно обнаружением антител класса IgM с помощью твердофазного иммуноферментного анализа или четырехкратным (и выше) нарастанием титров в реакции иммунной адгезии-гемагглютинации.

Дифференцировать нужно от гриппа, лептоспироза, клещевого энцефалита, брюшного тифа, клещевого риккетсиоза и от других геморрагических лихорадок.

Лечение. Этиотропных препаратов нет. Сыворотка реконвалесцентов оказалась неэффективной. Рекомендуют постельный режим от 1 нед (при легкой форме) до 3–4 нед (при тяжелых формах). Стол № 4, достаточное количество витаминов, особенно аскорбиновой кислоты и Р-витаминных препаратов. При тяжелых формах ГЛПС с угрозой развития выраженной почечной недостаточности, при затянувшемся олигоурическом периоде назначают преднизолон по 0,5–1 мг/кг в течение 3–5 дней. Назначают антигистаминные препараты, при нарастающей почечной недостаточности применяют ингибиторы протеаз (трасилол, контрикал, гордокс) внутривенно по 50 000–100 000 ЕД. Проводят коррекцию водно-солевого баланса. По показаниям проводят

экстракорпоральный гемодиализ (см. лечение острой почечной недостаточности). При развитии тромбгеморрагического синдрома целесообразно внутривенное введение гепарина (капельно с растворами глюкозы) в дозе от 10 000 до 60 000 ЕД/сут под контролем состояния свертывающей системы крови.

Выписку из стационара проводят после исчезновения клинических проявлений болезни и нормализации лабораторных показателей (полиурия не является противопоказанием для выписки).

Прогноз. Смертность в Китае колебалась от 7 до 15%, в Коре в 1951–1976 гг. в среднем равнялась 6,6%. В России в период с 1962 по 1990 г. смертность колебалась в пределах 1–2%. Резидуальные явления отмечаются редко и выявляются лишь в первые месяцы после выписки из стационара.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Она сводится к уничтожению грызунов в очагах ГЛПС и к защите людей от соприкосновения с грызунами или предметами, загрязненными их выделениями. В населенных пунктах, располагающихся около леса, необходимо хранить продукты на складах, защищенных от грызунов.

Территорию около жилья следует освобождать от кустарника, бурьяна. При размещении в летних лагерях, туристических базах и т.п. выбирать места, не заселенные грызунами, свободные от зарослей бурьяна. Мусорные ямы в этих случаях располагают не менее чем в 100 м от палаток.

ОМСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА (FEBRIS HAEMORRHAGICA SIBIRICA)

Омская геморрагическая лихорадка — острое вирусное заболевание, характеризующееся природной очаговостью, лихорадкой, геморрагическим синдромом и поражением нервной системы.

Этимология. Возбудитель относится к группе арбовирусов, семейству *Togaviridae*, роду *Flavivirus* (группа В). Относится к мелким вирусам, диаметр частиц 35–40 нм, содержит РНК, при температуре 4°C инактивируется через 29 дней, при 56°C — через 25 мин. В лиофилизированном состоянии может сохраняться до 4 лет. Вирус при пассаже на ондатрах и белых мышах становится высоковирулентным, морские свинки и белые крысы малочувствительны к вирусу.

Эпидемиология. Первые описания омской геморрагической лихорадки были сделаны местными врачами в Омской области в период с 1940 по 1945 гг. (Б. П. Первушин, Г. А. Сиземова и др.). С 1946 г. омская геморрагическая лихорадка выделена в самостоятельную нозологическую форму. Было установлено, что основным **резервуаром инфекции** является узкочерепная полевка, а переносчиком клещ *D.pictus*. Другим путем передачи инфекции был контактный. Заболевание наступало после контакта с ондатрой (местное население знало об этом и даже было название “ондатровая болезнь”). Природные очаги омской геморрагической лихорадки были выявлены в степных и лесостепных районах Омской, Новосибирской, Тюменской, Курганской, Оренбургской областей. Резервуаром инфекции в природе являются в основном водяная крыса, рыжая полевка, ондатра, а также клещи *D.pictus*, *D.marginatus*, которые могут передавать вирус потомству трансвариально. Омская геморрагическая лихорадка неконтагиозна. Случаев заражения от человека не наблюдалось.

Патогенез. **Воротами инфекции** является кожа в месте укуса клеща или мелкие повреждения кожи, инфицированные при контакте с ондатрой или водяной крысой. На месте ворот инфекции первичного аффекта не наблюдается. Вирус проникает в кровь, гематогенно разносится по всему организму и поражает преимущественно сосуды, нервную систему и надпочечники. При вскрытии умерших от омской геморрагической лихорадки выявляют резкое полнокрое и отек головного и спинного мозга, серозно-

геморрагический лептоменингит, мелкие кровоизлияния, некрозы и очаговый энцефалит, поражены также симпатические ганглии шеи, солнечное сплетение, межпозвоночные узлы периферических нервов. Патоморфологические изменения сходны с таковыми при других геморрагических лихорадках.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* чаще продолжается от 2 до 4 дней. Продромальные явления наблюдаются редко. Болезнь начинается внезапно, повышается температура тела и уже в первые сутки достигает 39–40°C. Появляются общая разбитость, интенсивная головная боль, боли в мышцах всего тела. Больные заторможены, неохотно отвечают на вопросы, лежат на боку с откинутой назад головой. Температура тела держится на высоком уровне 3–4 дня, затем медленно литически снижается к 7–10-му дню болезни. Лихорадка редко длится менее 7 и более 10 дней. Почти у половины больных наблюдаются повторные волны лихорадки (рецидивы), чаще на 2–3-й неделе от начала болезни и продолжаются от 4 до 14 дней. Общая длительность болезни от 15 до 40 дней.

При осмотре уже с 1–2-го дня болезни почти у всех больных появляется геморрагическая сыпь. Кожа лица, шеи и верхних участков груди гиперемирована, лицо одутловатое, сосуды склер инъекцированы. Появляются носовые кровотечения, кровотечения из носоглотки, легочные, кишечные, маточные. Нередки субсклеральные кровоизлияния. Кровоизлияния заметны на слизистой оболочке зева, на деснах. На коже обильная геморрагическая сыпь от петехий до крупных кровоизлияний, кровоизлияния в области крестца могут превращаться в обширные участки некроза. Отмечается снижение АД, глухость тонов, возможны брадикардия, дикротия пульса и отдельные экстрасистолы. Примерно у 30% больных развивается пневмония (мелкоочаговая), могут быть признаки поражения почек. Со стороны центральной нервной системы отмечаются признаки менингита и менингоэнцефалита (при тяжелых формах болезни). В крови — выраженная лейкопения (1200–2000 в 1 мкл), СОЭ не повышена.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При диагностике учитывают эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичной местности, сезонность, нападение клещей, контакты с грызунами, уровень заболеваемости и др.) и характерные клинические проявления (внезапное начало, раннее проявление геморрагического синдрома и др.). Для подтверждения диагноза используют РСК, реакцию нейтрализации. Вирус может быть выделен из крови (в первые дни болезни). Дифференцируют от других геморрагических лихорадок, клещевого энцефалита.

Лечение. Этиотропных препаратов нет. При наложении вторичной инфекции назначают антибиотики. Проводится патогенетическое лечение. Назначают комплекс витаминов. При развитии тромбгеморрагического синдрома используют внутривенное введение гепарина по 10 000–40 000 ЕД в сутки.

Прогноз. Смертность около 1%.

Профилактика. Соблюдение мер личной защиты от нападения клещей. Используют вакцину против клещевого энцефалита. В силу антигенной близости возбудителей развивается стойкий иммунитет против обеих болезней.

БОЛЕЗНЬ КЬЯСАНУРСКОГО ЛЕСА

Синонимы: Кьясанурская лесная болезнь Индии; *Fievre hemorrhagique de la foret de Kyasanur*; *Maladie de la foret de Kyasanur*.

Болезнь Кьясанурского леса (БКЛ) — острое природно-очаговое арбовирусное заболевание, характеризующееся тяжелым течением с выраженным геморрагическим синдромом.

Впервые как самостоятельная клиническая единица болезнь Кьясанурского леса была обнаружена в тропических лесах западной области Майсур в южной Индии в 1957 г.

Этиология. Возбудитель относится к экологической группе арбовирусов семейства тогавирусов рода флавивирусов (группа В). В отличие от других вирусов этой группы он

ассоциирован не с энцефалитом, а с геморрагической лихорадкой. Вирус близок к возбудителям омской геморрагической лихорадки, желтой лихорадки и денге. Геном вируса представлен односпиральной РНК.

Эпидемиология. Переносчиками инфекции служат клещи вида *Haemaphysalis spinigera*. В настоящее время считают, что скрытым резервуаром и источником заражения клещей вида *Haemaphysalis* являются клещи вида *Ixodes*, паразитирующие на мелких лесных млекопитающих. Клещи *Haemaphysalis* в свою очередь инфицируют при укусе приматов и птиц. Нередки также случаи заражения в лабораторных условиях. Кроме человека, к этой болезни восприимчивы коровы, обезьяны, белки и крысы.

Патогенез. В основе патогенеза лежат специфическая интоксикация, поражение сосудов, приводящие к обширным кровоизлияниям в желудок, кишечник, почки; гиперплазия ретикулоэндотелиальной системы и дистрофические изменения в печени и сердечной мышце. Патопатология основных признаков связана с нарушением гемопоэза и повреждением капилляров и определяется специфической локализацией патологического процесса. Возможно, что геморрагический синдром обусловлен диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови различной степени выраженности. Смерть обычно наступает на 2-й неделе заболевания, в тот момент, когда повышается титр антител и температура у больных понижается. Смерти обычно предшествует кома, являющаяся следствием не энцефалита, а энцефалопатии. Морфологические изменения заключаются в некрозе средней зоны печени и появлении ацидофильных цитоплазматических включений, напоминающих тельца Каунсилмена при желтой лихорадке.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* составляет не более 8 дней. Заболевание начинается внезапно потрясающим ознобом. Температура тела повышается до 39–40°C. Больные жалуются на сильную головную боль, выраженную общую слабость, мышечные боли (особенно в поясничной области и в мышцах голени). Наблюдаются ретроорбитальные боли, кашель и боли в животе. Кроме того, развиваются фотофобия и полиартралгии. Для начальной фазы болезни весьма характерна генерализованная гиперестезия кожи. В то же время отмечаются апатия, протрация.

С 3–4-го дня болезни состояние больных ухудшается. Появляются тошнота, рвота, жидкий стул, обращают на себя внимание гиперемия видимых слизистых оболочек, инъекция сосудов конъюнктивы и склер. На слизистой мягкого неба возникают папуло-везикулезные элементы, имеющие большое диагностическое значение. В эти же сроки болезни регистрируются кровотечения из носа, десен, желудочно-кишечного тракта (у некоторых больных можно наблюдать кровавую рвоту). Нередко наблюдается кровохарканье. Возможна геморрагическая сыпь на коже (пурпура). Увеличиваются шейные и подмышечные лимфатические узлы, может развиваться генерализованная лимфаденопатия.

До 7–11-го дня болезни температура тела в утренние часы несколько снижается, иногда падает до нормальных цифр, но к вечеру снова повышается. В этой фазе болезни отмечается брадикардия. В легких выслушиваются нежные и грубые сухие хрипы. При кровохарканьи в легких могут выслушиваться звучные мелкопузырчатые влажные хрипы. Живот мягкий, при глубокой пальпации определяется различной интенсивности развитая болезненность. Иногда имеется гепатоспленомегалия.

При лабораторных исследованиях во время первой фазы болезни на 4–6-й день наблюдается лейкопения со снижением общего числа лейкоцитов до $3 \cdot 10^9$ /л. Лейкопения сочетается с нейтропенией, тромбоцитопенией. В моче — умеренное количество лейкоцитов, клетки почечного эпителия. Цереброспинальная жидкость остается нормальной. После афебрильного периода продолжительностью от 7–9-го до 15–21-го дня у 50% больных развивается вторая фаза повышения температуры тела, сохраняющаяся в течение 2–12 дней. Кроме возвращения лихорадки, эта фаза характеризуется тяжелыми головными болями, тугоподвижностью шеи, расстройствами сознания, грубым тремором,

головокружением, патологическими рефлексам, а также появлением симптомов, типичных для первой фазы болезни. При очень тяжелых формах течения болезни температура тела повышается до 40–41°C, развивается выраженный геморрагический синдром, обезвоживание организма и может наступить летальный исход. Период реконвалесценции может затягиваться до 30–45-го дня болезни.

Во второй фазе болезни развивается умеренный лейкоцитоз. Результаты люмбальной пункции свидетельствуют о слабо выраженных признаках асептического серозного менингита.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз болезни ставят на основании данных эпиданамнеза, клинических проявлений и результатов лабораторных исследований (острое начало болезни, сильные головные боли, озноб, болезненность в поясничной области и в конечностях, гиперемия слизистых, инъекция сосудов склер и конъюнктив, геморрагический синдром, лейкопения, тромбоцитопения и т.д.). Применяют реакции связывания комплемента и торможения гемагглютинации с парными сыворотками. Возможно выделение вируса из крови, поскольку вирусемия сохраняется в течение продолжительного времени.

Дифференциальный диагноз проводят с другими геморрагическими лихорадками и, прежде всего, с наиболее близкой по этиологии и клиническим проявлениям — омской геморрагической лихорадкой. При последней чаще наблюдаются геморрагические проявления на коже (20–25% больных) и на слизистых оболочках ротоглотки в виде петехиальных элементов.

Лечение. Эффективной этиотропной терапии нет. Применяют патогенетическое и симптоматическое лечение, аналогичное лечению других среднеазиатских геморрагических лихорадок.

Прогноз. Летальность от 1 до 10%. При выздоровлении отмечается длительная астенизация. Стойких резидуальных явлений, как правило, не наблюдается.

Профилактика и мероприятия в очаге. В связи с тем, что основным путем заражения является трансмиссивно-клещевой, большое значение в профилактике заболевания имеет своевременное применение репеллентов (диметилфтолат, дибутилфтолат, диэтилтолуамид и др.). Для уничтожения клещей используют акарицидные средства. Предположения о возможности алиментарного и аспирационного путей распространения этого заболевания диктуют необходимость изоляции больного и проведения текущей и заключительной дезинфекции.

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА КРЫМ-КОНГО (FEBRIS HAEMORRHAGICA CRIMIANA)

Геморрагическая лихорадка Крым–Конго (синонимы: геморрагическая лихорадка Крым–Конго–Хазер, крымско-конголезская лихорадка, среднеазиатская геморрагическая лихорадка, карахалак; Crimean–Congo hemorrhagic fever, Crimean hemorrhagic fever — англ.) — острое вирусное заболевание, относящееся к зоонозам с природной очаговостью. Характеризуется двухволновой лихорадкой, общей интоксикацией и выраженным тромбгеморрагическим синдромом.

Этиология. Возбудитель открыт в 1945 г. М.П.Чумаковым. Является РНК-содержащим вирусом, относится к семейству *Bunyaviridae*, род *Nairovirus*. В 1956 г. идентичный по антигенному составу вирус был выделен из крови больного лихорадкой мальчика. Возбудитель получил название вирус Конго. Вирионы сферической формы 92–96 нм в диаметре. Наиболее чувствительны к вирусу клетки почек эмбриона свиней, сирийских хомячков и обезьян. В лиофилизированном состоянии сохраняется свыше 2 лет. Локализуется преимущественно в цитоплазме.

Эпидемиология. Резервуаром вируса являются дикие мелкие млекопитающие: лесная мышь, малый суслик, заяц-русак, ушастый еж. Переносчиком и хранителем

являются клещи, преимущественно из рода *Hyalomma*. Заболеваемость характеризуется сезонностью с максимумом с мая по август (в нашей стране). Болезнь наблюдалась в Крыму, Астраханской, Ростовской областях, Краснодарском и Ставропольском краях, а также в Средней Азии, Китае, Болгарии, Югославии, в большинстве стран Африки к югу от Сахары (Конго, Кения, Уганда, Нигерия и др.). В 80% случаев заболевают лица в возрасте от 20 до 60 лет.

Патогенез. *Воротами инфекции* является кожа в месте укуса клеща или мелкие травмы при контакте с кровью больных людей (при внутрибольничном заражении). На месте ворот инфекции выраженных изменений не наблюдается. Вирус проникает в кровь и накапливается в клетках ретикулоэндотелиальной системы. При вторичной более массивной вирусемии появляются признаки общей интоксикации, поражение эндотелия сосудов и развивается разной выраженности тромбгеморрагический синдром. Патологоанатомические изменения характеризуются множественными геморрагиями в слизистые оболочки желудка и кишечника, наличием крови в просвете, однако воспалительные изменения отсутствуют. Головной мозг и его оболочки гиперемированы, в них обнаруживаются кровоизлияния диаметром 1–1,5 см с разрушением мозгового вещества. По всему веществу мозга выявляют мелкие кровоизлияния. Кровоизлияния также наблюдаются в легких, почках и др. Многие вопросы патогенеза лихорадки Крым–Конго остаются неизученными.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* длится от 1 до 14 дней (чаще 2–7 дней). Продромальных явлений не бывает. Болезнь начинается внезапно, больные могут назвать даже час начала заболевания. Температура тела быстро повышается (иногда с потрясающим ознобом) и даже при легких формах болезни достигает 39–40°C. В начальном (предгеморрагическом) периоде отмечаются лишь признаки общей интоксикации, характерные для многих инфекционных болезней. *Начальный период* длится чаще 3–4 дня (от 1 до 7 дней). В этот период на фоне высокой лихорадки отмечают слабость, разбитость, головная боль, ломота во всем теле, сильная головная боль, боли в мышцах и суставах. К более редким проявлениям начального периода относится головокружение, нарушение сознания, сильные боли в икроножных мышцах, признаки воспаления верхних дыхательных путей. Лишь у некоторых больных еще до развития геморрагического периода появляются характерные для этой болезни симптомы — повторная рвота, не связанная с приемом пищи, боли в пояснице, боли в животе, преимущественно в эпигастральной области.

Постоянным симптомом является лихорадка, которая длится в среднем 7–8 дней, особенно типична для крымской геморрагической лихорадки температурная кривая. В частности, при появлении геморрагического синдрома отмечается снижение температуры тела до субфебрильной, через 1–2 дня температура тела вновь повышается, что обуславливает характерную для этой болезни “двугорбую” температурную кривую.

Геморрагический период соответствует периоду разгара заболевания. Выраженность тромбгеморрагического синдрома определяет тяжесть и исход болезни. У большинства больных на 2–4-й день болезни (реже на 5–7-й день) появляется геморрагическая сыпь на коже и слизистых оболочках, гематомы в местах инъекций, могут быть кровотечения (желудочные, кишечные и др.). Состояние больного резко ухудшается. Гиперемия лица сменяется бледностью, лицо становится одутловатым, появляются цианоз губ, акроцианоз. Сыпь на коже вначале петехиальная, в это время появляется энантема на слизистых оболочках ротоглотки, могут быть более крупные кровоизлияния в кожу. Возможны носовые, маточные кровотечения, кровохарканье, кровоточивость десен, языка, конъюнктив. Прогностически неблагоприятно появление массивных желудочных и кишечных кровотечений. Состояние больных становится еще более тяжелым, отмечают нарушения сознания. Характерны боли в животе, рвота, понос; печень увеличена, болезненна при пальпации, симптом Пастернацкого положительный. Брадикардия сменяется тахикардией, АД снижено. У некоторых больных

отмечается олигурия, нарастает остаточный азот. В периферической крови — лейкопения, гипохромная анемия, тромбоцитопения, СОЭ без существенных изменений. Лихорадка длится 10–12 дней. Нормализация температуры тела и прекращение кровотечений характеризует переход к *периоду выздоровления*. Длительно сохраняется астенизация (до 1–2 мес). У отдельных больных могут быть легкие формы болезни, протекающие без выраженного тромбогеморрагического синдрома, но они, как правило, остаются не выявленными.

Осложнения — сепсис, отек легкого, очаговая пневмония, острая почечная недостаточность, отит, тромбофлебиты.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Учитываются эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичных регионах, сезон, уровень заболеваемости и др.) и характерные клинические симптомы: острое начало, рано появляющийся и резко выраженный тромбогеморрагический синдром, двухволновая температурная кривая, лейкопения, анемизация и др.

Дифференцировать необходимо от сепсиса, лептоспироза, менингококцемии, других геморрагических лихорадок. Специфические лабораторные методы (выделение вируса и др.) в практической работе используются редко.

Лечение. Этиотропного лечения нет. Проводят терапию как при других вирусных геморрагических лихорадках.

Прогноз серьезный. Летальность достигает 30% и более.

Профилактика и мероприятия в очаге. Проводят мероприятия по борьбе с клещами и защите от них людей. Необходимо предупредить заражение от людей. Меры предосторожности должны соблюдаться на всех этапах обследования больного, взятия материала, при проведении лабораторных исследований и др. В очагах проводят заключительную дезинфекцию.

ЛИХОРАДКА ЛАССА (FEBRIS LASSA)

Лихорадка Ласса — острая вирусная болезнь из группы зоонозов с природной очаговостью. Характеризуется тяжелым течением, высокой летальностью, тромбогеморрагическим синдромом, язвенным стоматитом, поражением органов дыхания, почек, центральной нервной системы, миокардитом.

Этиология. Возбудитель относится к аренавирусам, семейство *Arenaviridae*, род *Arenavirus*. Имеет антигенное родство с другими аренавирусами (вирусом лимфоцитарного хориоменингита, возбудителями геморрагических лихорадок Южной Америки — вирусами Такарибе, Хунин, Мачупо и др.). Вирион сферической формы, диаметр 70–150 нм, имеет липидную оболочку, на которой расположены ворсинки нередко булавовидной формы длиной около 10 нм, содержит РНК. Вирус хорошо размножается в перевиваемой культуре клеток почки зеленой мартышки, на которых через 4–5 дней выявляется цитопатический эффект. Патогенен для белых мышей, морских свинок, некоторых видов обезьян. При внутримозговом заражении 25–30-дневных мышей отмечается гибель их на 5–6-е сутки. Возбудитель лихорадки Ласса относится к числу наиболее опасных для человека вирусов, работа с ним требует соблюдения строжайших мер предосторожности. Вирус длительно устойчив во внешней среде.

Эпидемиология. В 1969 г. в городе Ласса (Нигерия) среди миссионеров возникло высококонтагиозное вирусное заболевание. В дальнейшем вспышки этой болезни наблюдались в Сьерра-Леоне и Либерии. Существование очагов инфекции серологически доказано и в других странах Африки (Берег Слоновой Кости, Гвинея, Мали, Мозамбик, Сенегал и др.). Летальность достигала 36–67%. Резервуар инфекции — многососковая крыса (*Mastomys natalensis*), широко распространенная в Западной Африке. Характерна длительная персистенция вируса у инфицированных животных; он выделяется с мочой,

слюной, обнаружен в секрете респираторного тракта. Сохраняется в высохших выделениях.

Заражение человека может происходить алиментарным и воздушно-пылевым путем. Больной человек представляет большую опасность для окружающих. Вирус обнаружен в крови, в выделениях (кал, рвотные массы, моча), а также в каплях слюны. Заражение может происходить воздушно-капельным путем, а также при попадании на кожу крови или выделений больного; вирус проникает через микротравмы кожи. Так инфицируются медицинские работники, ухаживающие за больными, и работники лабораторий при исследовании материалов от больных. Выделение вируса больными может продолжаться до 1 мес и более. Не исключается возможность трансмиссивной передачи. Сезонность отсутствует. Возможны завоз лихорадки Ласса в другие страны (при переезде из очага инфекции во время инкубационного периода) и развитие там вспышки за счет контактной передачи инфекции.

Патогенез. Ареновирусы лихорадки Ласса могут проникать в организм различными путями: через слизистые оболочки респираторного тракта и органов пищеварения, через микротравмы кожи при контакте с инфицированным материалом. Отчетливых изменений в области ворот инфекции не отмечается. Однако наличие выраженных поражений органов пищеварения (тошнота, рвота, понос) у одних больных и органов дыхания (пневмонии, отек легкого) у других, возможно, связано с местом внедрения возбудителя. *Характерная особенность лихорадки Ласса — генерализация инфекции с гематогенной диссеминацией вируса и поражением многих органов и систем.* Прежде всего страдает сосудистая стенка, повышается ломкость сосудов, возникают глубокие расстройства гемостаза и развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, как наиболее выраженное проявление тромбгеморрагического синдрома. Преобладание его в клинической картине и послужило основанием для отнесения лихорадки Ласса к группе геморрагических лихорадок. Кровоизлияния (чаще диффузного характера) наиболее выражены в кишечнике, печени, миокарде, легких и головном мозге. В результате обильной рвоты и диареи может развиваться дегидратация с уменьшением объема циркулирующей крови, падением АД, нарушением функции почек и другими симптомами гиповолемического шока. Возможна острая печеночная недостаточность. Иногда развивается картина инфекционно-токсического шока. У переболевших лихорадкой Ласса в сыворотке крови определяются специфические антитела. В эндемичных местностях антитела обнаруживаются у 5–10% населения, тогда как только у 0,2% населения отмечались клинические признаки болезни. Это свидетельствует о возможности бессимптомного или легкого течения болезни, которые остаются невыявленными. Повторных заболеваний лихорадкой Ласса не наблюдается. Данных о длительности иммунитета нет.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* продолжается 3–17 дней. Продромальных симптомов нет. Заболевание начинается относительно постепенно. С каждым днем нарастает выраженность лихорадки и симптомов общей интоксикации. В первые дни больные отмечают общую слабость, разбитость, общее недомогание, умеренные мышечные и головные боли. Температура тела нарастает и через 3–5 дней достигает 39–40°C. Лихорадка может продолжаться 2–3 нед. Температура тела не снижается при назначении антибиотиков. Вечером температура тела существенно выше, чем утром, *появление лихорадки постоянного типа прогностически неблагоприятно.* Одновременно с лихорадкой нарастают и симптомы интоксикации (разбитость, астенизация, мышечные боли, расстройства сознания). Лицо и шея гиперемированы, иногда пастозны, сосуды склер инъектированы. В начальный период у большинства больных (80%) появляется характерное поражение зева. Обычно на 3-й день болезни на дужках миндалин и мягком небе отмечаются очаги некротически-язвенных изменений желтовато-сероватой окраски, окруженные зоной яркой гиперемии. В дальнейшем число этих язвенно-некротических элементов увеличивается, они могут сливаться, налеты на

язвах иногда напоминают фибриновые (дифтеритические) пленки. Выражены симптомы тонзиллита, задняя стенка глотки изменена меньше, язык сухой, обложен. На 5-й день болезни могут появиться боли в подложечной области, тошнота, рвота, обильный, жидкий, водянистый стул. Иногда развивается дегидратация (сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи, цианоз, понижение АД, олигурия, судороги). При тяжелых формах болезни на 2-й неделе резко усиливаются симптомы интоксикации, присоединяются пневмония, отек легкого, миокардит, расстройство кровообращения, отек лица и шеи, резко выраженный геморрагический синдром, в этот период возможен летальный исход.

При объективном обследовании больного рано выявляется генерализованная лимфаденопатия, более выражено увеличение шейных лимфатических узлов. В конце 1-й недели появляется экзантема. Наряду с кровоизлияниями в кожу различных размеров отмечаются и другие элементы (розеолы, папулы, пятна), иногда сыпь напоминает коревую экзантему. Отмечается относительная брадикардия, а иногда и дикротия пульса, в дальнейшем при развитии миокардита брадикардия сменяется тахикардией. Границы сердца расширены, тоны сердца приглушены, АД понижено. Отмечаются одышка, кашель, колющие боли в боку, укорочение перкуторного звука, сухие и влажные хрипы, иногда шум трения плевры; рентгенологически выявляются инфильтративные изменения, нередко плевральный выпот. Выражены изменения органов пищеварения. Помимо рано появляющегося некротического фарингита, отмечаются боли в подложечной области, тошнота, рвота, урчание и боли в околопупочной области, водянистый обильный стул. Печень увеличена, болезненная при пальпации. Иногда развивается асцит. Со стороны нервной системы — сильная головная боль, менингеальные симптомы (при нормальном составе цереброспинальной жидкости), расстройства сознания, головокружение, шум в ушах; может наступить полная потеря слуха. В периоде реконвалесценции длительно сохраняется астенизация, наблюдается выпадение волос.

При исследовании периферической крови лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопения, снижение содержания протромбина, повышается активность аминотрансфераз; положительная тимоловая проба, при почечной недостаточности повышается содержание мочевины в крови. При исследовании мочи характерна протеинурия (часто свыше 2 г/л), цилиндрурия.

Осложнения — пневмонии, миокардиты, психозы.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Опасный характер болезни и необходимость организации и проведения строгих профилактических мероприятий делают особенно важной раннюю клиническую диагностику, так как результаты специфических методов исследований можно получить лишь в более поздние сроки.

В начальном периоде болезни лихорадку Ласса необходимо дифференцировать от многих инфекционных болезней — брюшного тифа, стрептококковой ангины, дифтерии зева, пневмоний, вызванных пневмококками, легионеллами, хламидиями, риккетсиями, малярии, желтой лихорадки, геморрагической лихорадки Крым–Конго, кори, герпангины. Большое значение имеют эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичной местности не более чем за 17 дней до развития болезни) и характерная клиническая симптоматика, в частности, тяжелое течение, сочетание лихорадки, язвенно-некротических изменений глотки, рвоты, поноса, геморрагического синдрома, почечной недостаточности. Имеет значение отсутствие эффекта от антибиотиков, противомаларийных и других химиотерапевтических препаратов, а также отрицательные результаты обычных бактериологических и паразитологических исследований.

Диагноз подтверждается серологически при нарастании титров антител к вирусу Ласса в 4 раза и более. Используют метод непрямой флюоресценции антител или выявляют специфические антитела к вирусу Ласса (IgM). Диагноз лихорадки Ласса маловероятен, если к 14-му дню болезни антитела класса IgM отсутствуют. Выделение вируса лихорадки Ласса допустимо лишь в лабораториях, имеющих специальное

защитное оборудование. Необходимо строго соблюдать меры защиты при работе с вирусосодержащими материалами (кровь, моча и др.). Вирус можно выделить из патологоанатомического материала (печень, селезенка, почки, сердце).

Лечение. Все больные подлежат госпитализации и строгой изоляции. Для специфической терапии можно ввести 250–500 мл сыворотки или плазмы переболевших лихорадкой Ласса, взятой не ранее 2 мес после выздоровления. Эффективность серотерапии умеренная, а возможность получения подобной сыворотки может представиться очень редко.

Перспективным является применение рибавирина (виразола). Из 20 больных лихорадкой Ласса, которые получали рибавирин, выжили 19, из 16 больных, которым вводили иммунную плазму, выжили только 6, а из 18 больных, не получавших этиотропной терапии, выжили 7 человек. Виразол назначали по следующей схеме: вначале внутривенно вводили 2 г препарата, затем по 1 г через 6 час в течение 4 дней, в последующие 6 дней — по 0,5 г через каждые 8 ч. В основном используют методы *патогенетической терапии*. Прежде всего, необходимо добиться регидратации и устранения ацидоза. Для этого используют различные растворы (см. Холера). При развитии инфекционно-токсического шока проводят комплекс соответствующих терапевтических мероприятий. Назначают витамины (особенно аскорбиновая кислота и Р-витаминные препараты), под контролем свертывания крови назначают гепарин внутривенно 10 000–50 000 ЕД/сут.

Прогноз для жизни серьезный. Болезнь протекает очень тяжело, летальность 36–67%. Если больной не погибает в острый период, все проявления болезни постепенно стихают, наступает полное выздоровление без резидуальных явлений.

Профилактика и мероприятия в очаге. Лихорадка Ласса относится к особо опасным вирусным болезням. Необходимо строгое проведение профилактических мероприятий с учетом воздушно-капельного и контактного пути передачи. Больного изолируют в бокс, а при возможности в специальные пластиковые или стекляннометаллические кабины с автономным жизнеобеспечением. Персонал должен работать в защитной одежде. Для больного выделяют индивидуальные инструменты и посуду. Изоляция продолжается не менее 30 дней с начала заболевания, за контактировавшими наблюдение продолжается 17 дней. Проводится заключительная дезинфекция.

ЛИХОРАДКА МАРБУРГ (FEBRIS MARBURG)

Лихорадка Марбург (синонимы: болезнь Марбурга, геморрагическая лихорадка Мариди; Marburg disease — англ.) — острая вирусная болезнь, характеризующаяся тяжелым течением, высокой летальностью, геморрагическим синдромом, поражением печени, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы.

Этиология. Вирусы Марбурга и Эбола сходны по своей морфологии, но отличаются по антигенной структуре. Характерен полиморфизм, вирионы могут быть червеобразной, спиралевидной и округлой формы. Длина их колеблется от 665 до 1200 нм, диаметр поперечного сечения — 70–80 нм. По ультраструктуре и антигенному составу отличаются от всех известных вирусов. Вирусные частицы содержат РНК, липопротеин; присутствия гемагглютининов и гемолизина не выявлено. Антигенная активность связана с вирусными частицами, существования растворимого антигена не доказано. Вирусы выделяются и пассируются на морских свинках и в культуре перевиваемых клеток почки зеленой мартышки (*Vero*). При пассировании в культурах тканей вирус оказывает неполный цитопатический эффект или вовсе его не вызывает. Относится к семейству *Filoviridae*, роду *Lyssavirus*.

Эпидемиология. Первые вспышки заболевания возникли в 1967 году одновременно в гг. Марбурге и Франкфурте-на-Майне, один больной наблюдался в это время в Югославии. **Источником инфекции** в основном служили ткани африканских

зеленых марышек (25 больных), были и вторичные заболевания (6 больных) — у двух врачей, одной медсестры, работника морга и жены ветеринарного врача. Из 25 первично зараженных больных 7 человек умерли. В дальнейшем подобные заболевания наблюдались в Судане (район деревни Мариди, болезнь назвали лихорадкой Мариди), в Кении, ЮАР. Источником инфекции и резервуаром вируса в природе во время всех этих вспышек были африканские зеленые марышки (*Ceropithecus aethiops*), у которых инфекция может протекать инapparантно. Участие других животных в природных очагах инфекции, а также пути передачи инфекции обезьянам пока не изучены.

Больной человек представляет опасность для окружающих. Выделение вируса происходит с носоглоточным содержимым, мочой, заразна также кровь больных. Инфицирование людей может происходить воздушно-капельным путем, при попадании вируса на конъюнктивы, а также на кожу (случайные уколы иглой или порезы), не исключается возможность полового пути передачи инфекции (вирус обнаруживался в семенной жидкости). Вирус в организме переболевшего человека может сохраняться до 3 мес.

Патогенез. Воротами инфекции служат поврежденная кожа, слизистые оболочки (ротовая полость, глаза). Характерна диссеминация вируса. Размножение его может происходить в различных органах и тканях (печень, селезенка, легкие, костный мозг, яички и др.). Вирус длительно обнаруживается в крови, сперме (до 12 нед). Патогистологические изменения отмечаются в печени (ожирение печеночных клеток, некробиоз отдельных клеток, клеточная инфильтрация), почках (поражение эпителия почечных канальцев), селезенке, миокарде, легких. Множественные мелкие кровоизлияния в различных органах (головной мозг и др.).

Симптомы и течение. Инкубационный период 2–16 сут. Клинические симптомы, тяжесть течения и исходы при заболеваниях, описанных как лихорадка Марбург и геморрагическая лихорадка Мариди, ничем не различаются. Продромальный период отсутствует. Болезнь начинается остро с быстрым повышением температуры тела до высокого уровня, часто с ознобом. С первых дней болезни отмечаются признаки общей интоксикации (головная боль, разбитость, мышечные и суставные боли), через несколько дней присоединяются поражения желудочно-кишечного тракта, геморрагический синдром; развивается обезвоживание, нарушается сознание.

В начальный период больной жалуется на головную боль разлитого характера или более выраженную в лобной области, боли в груди колющего характера, усиливающиеся при дыхании, загрудинные боли, иногда сухой кашель. Появляется ощущение сухости и боль в горле. Отмечается гиперемия слизистой оболочки глотки, кончик и края языка красные; на твердом и мягком небе, языке появляются везикулы, при вскрытии которых образуются поверхностные эрозии; в отличие от лихорадки Ласса выраженного некроза не наблюдается. Тонус мышц, особенно спины, шеи, жевательных мышц повышен, пальпация их болезненна. С 3–4-го дня болезни присоединяются боли в животе схваткообразного характера. Стул жидкий, водянистый, у половины больных отмечается примесь крови в стуле (иногда сгустками) или наблюдаются признаки желудочно-кишечного кровотечения (мелена). У отдельных больных появляется рвота с примесью желчи и крови в рвотных массах. Понос наблюдается почти у всех больных (83%), длится около недели; рвота бывает реже (68%), продолжается 4–5 дней.

У половины больных на 4–5-й день болезни на туловище появляется сыпь (иногда кореподобная), у некоторых больных на фоне макулопапулезной сыпи могут отмечаться везикулезные элементы. Сыпь распространяется на верхние конечности, шею, лицо. Иногда беспокоит кожный зуд. При развитии геморрагического синдрома появляются кровоизлияния в кожу (у 62% больных), в конъюнктиву, слизистую оболочку полости рта. В это время появляются носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения. В конце 1-й, иногда на 2-й неделе признаки токсикоза достигают максимальной выраженности.

Появляются симптомы дегидратации, инфекционно-токсического шока. Иногда наблюдаются судороги, потеря сознания. В этот период больные нередко умирают.

При исследовании крови отмечаются лейкопения, тромбоцитопения, анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная зернистость эритроцитов. Цереброспинальная жидкость даже у больных с признаками раздражения мозговых оболочек остается без изменений. Период выздоровления затягивается на 3–4 нед. В это время отмечается облысение, периодические боли в животе, ухудшение аппетита и длительные психические расстройства. К поздним осложнениям относят поперечный миелит и увеит.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При распознавании болезни важное значение имеют эпидемиологические предпосылки (пребывание в местностях с природными очагами лихорадки Марбург, работа с тканями африканских марышек, контакт с больными). Характерна клиническая картина: острое начало заболевания, тяжелое течение, наличие везикулезно-эрозивных изменений слизистой оболочки полости рта, геморрагический синдром, экзантема, понос, рвота, обезвоживание, тяжелое поражение центральной нервной системы (расстройства сознания, менингеальный синдром), характерные изменения периферической крови. Имеют некоторое значение отсутствие эффекта от применения антибиотиков, химиотерапевтических и противомаларийных препаратов, отрицательные результаты обычных бактериологических и паразитологических исследований.

Специфические методы лабораторных исследований позволяют выявить вирус или антитела к нему. Работа с вирусосодержащим материалом проводится с соблюдением мер профилактики только в специально оборудованных лабораториях. При взятии материала для лабораторных исследований соблюдают правила упаковки и пересылки, рекомендуемых для особо опасных инфекций (помещать в металлические биксы, направлять в лаборатории нарочным). Антитела в сыворотке крови больных определяют с помощью иммунофлюоресцентного метода.

Дифференцируют от других геморрагических лихорадок (Ласса, Крым–Конго), тифопаратифозных заболеваний, малярии, кори, менингококковой инфекции.

Лечение. Этиотропная терапия не разработана. Сыворотка реконвалесцентов не дает ни профилактического, ни терапевтического эффекта. Нет эффективных противовирусных химиопрепаратов. Основное значение имеет патогенетическая терапия. Проводится комплекс мероприятий, направленных на борьбу с обезвоживанием (см. Холера), инфекционно-токсическим шоком (см. соответствующий раздел). Для борьбы с интоксикацией назначают ингаляции кислорода через носовые катетеры. Внутривенно капельно вводят 70–90 мг преднизолона, 10 000 ЕД гепарина, 10% раствор глюкозы, гемодез (до 300 мл). Заболевание протекает с лейкопенией и снижением иммунологической реактивности. В связи с этим через каждые 10 дней необходимо внутримышечно вводить нормальный человеческий иммуноглобулин по 10–15 мл в острый период и по 6 мл в периоде реконвалесценции.

Прогноз всегда серьезный. Общая смертность составляет 25%, смерть наступает обычно на 8–16-й день болезни.

Профилактика и мероприятия в очаге. Больные лихорадкой Марбург подлежат обязательной госпитализации и строгой изоляции в отдельном боксе. Соблюдаются все меры предосторожности (см. Лихорадка Ласса).

ЛИХОРАДКА ЭБОЛА (FEBRIS EBOLA)

Лихорадка Эбола — острая вирусная высококонтагиозная болезнь, характеризуется тяжелым течением, высокой летальностью и развитием геморрагического синдрома.

Этиология. В 1976 г. в Южном Судане и Северном Заире вспыхнула эпидемия геморрагической лихорадки. В Судане заболело около 300 человек (умерло 151), в Заире

заболело 237, из которых умерло 211 человек. Был выделен вирус в местности около реки Эбола в Заире, отсюда название — лихорадка Эбола. По своим морфологическим свойствам вирус Эбола не отличается от вируса Марбург, но отличается от него в антигенном отношении. Относится также к семейству рабдовирусов, роду лиссавирусов.

Эпидемиология. Резервуаром вируса в природе считаются грызуны, обитающие около жилья человека. Больной человек представляет опасность для окружающих. Были отмечены случаи вторичного и третичного распространения инфекции, в основном среди персонала госпиталя. Вирус выделяется от больных около 3 нед. Возможна передача инфекции через недостаточно простерилизованные иглы и другие инструменты.

Патогенез. Воротами инфекции являются слизистые оболочки респираторного тракта и микротравмы кожи. На месте ворот инфекции видимых изменений не развивается. Характерна быстрая генерализация инфекции с развитием общей интоксикации и тромбогеморрагического синдрома. При обследовании населения в эндемичных районах у 7% обнаружены антитела к вирусу Эбола, что позволяет допустить возможность легкого и даже бессимптомного течения инфекции, которые остаются не выявленными.

Симптомы и течение. Инкубационный период продолжается от 4 до 6 дней. В клинической симптоматике лихорадка Эбола сходна с лихорадкой Марбург. Различная тяжесть болезни и частота летальных исходов при эпидемических вспышках в различных регионах связана с биологическими и антигенными различиями выделенных штаммов вируса. Заболевание начинается остро, больных беспокоит сильная головная боль, боли в мышцах, понос, боли в животе. Несколько позднее появляется сухой кашель и колющие боли в грудной клетке, развиваются признаки дегидратации. На 5–7-й день болезни появляется макулопапулезная сыпь, после исчезновения которой отмечается шелушение кожи. Геморрагический синдром проявляется в виде носовых кровотечений, кровавой рвоты, маточных кровотечений, у беременных наступает выкидыш. При исследовании крови отмечается нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитопения, анемия. Смерть наступает обычно на 2-й неделе болезни на фоне кровотечений и шока.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Распознавание основывается на эпидемиологических предпосылках (пребывание в эндемичной местности, контакты с больными и др.) и характерной клинической симптоматике. Специфические лабораторные исследования допускаются лишь в специально оборудованных лабораториях.

Лечение. См. Лихорадка Марбург.

Прогноз серьезный, летальность очень высокая.

Профилактика и мероприятия в очаге. Проводятся как при других особо опасных геморрагических лихорадках (Ласса, Марбург).

АРГЕНТИНСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА (FEBRIS HAEMORRHAGICA ARGENTINIC)

Аргентинская геморрагическая лихорадка — острая вирусная болезнь, относящаяся к зоонозам с природной очаговостью. Характеризуется лихорадкой, экзантемой, разной выраженностью тромбогеморрагическим синдромом.

Этиология. Возбудитель — вирус Хунин (по названию города, где зарегистрированы первые случаи болезни) относится к аренавирусам, к которым относятся возбудители лихорадки Ласса и боливийской геморрагической лихорадки. Вирус патогенен для новорожденных белых мышей и хомяков. Культивируют на куриных эмбрионах и в культуре перевиваемых клеток.

Эпидемиология. Резервуаром и источником инфекции являются грызуны *Calomys laucha*, *Calomys musculinus*. Вирусы выделялись также от гамазовых клещей. Заболеваемость характеризуется сезонностью — с февраля по июнь, пик заболеваемости в мае. Заболевают преимущественно сельские жители. Заражение происходит воздушно-

пылевым путем, вдыхая пыль, инфицированную грызунами. Заражение может наступить и через продукты питания, инфицированные мочой грызунов. Эпидемические вспышки наблюдались ежегодно, число заболевших колебалось от 100 до 3500 человек.

Патогенез. Многие вопросы патогенеза изучены недостаточно. *Воротами инфекции* являются слизистые оболочки респираторных органов и пищеварительного тракта, возможно инфицирование через микротравмы кожи. На месте ворот инфекции первичного аффекта не наблюдается. Характерна дессиминация вируса и поражение ряда органов и систем. Большую роль в патогенезе играет развитие тромбгеморрагического синдрома.

Симптомы и течение. Инкубационный период продолжается от 7 до 16 дней. Заболевание начинается постепенно. Повышается температура тела, иногда с ознобом, появляется слабость, головная боль, боли в мышцах, тошнота, рвота, анорексия. Лихорадка нарастает и достигает 39–40°C. При осмотре выявляется гиперемия лица, шеи, инъекция сосудов склер. Может быть небольшое увеличение лимфатических узлов. На 3–5-й день болезни состояние больного ухудшается, появляются признаки обезвоживания (АД падает до 50–100 мм рт. ст.), нарастает олигурия. При более тяжелых формах развиваются выраженные проявления тромбгеморрагического синдрома: кровавая рвота, мелена, кровоточивость десен, носовые кровотечения, гематурия. Возможны изменения нервной системы — возбуждение, делириозное состояние, ступор. На 7–10-й день может наступить шок, желудочно-кишечное кровотечение. В летальных случаях причиной смерти обычно является отек легкого.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Учитывают эпидемиологические данные (пребывание в эндемичной местности, уровень заболеваемости и др.) и характерную клиническую симптоматику. Работа по специфической расшифровке диагноза может проводиться лишь в лабораториях, специально оборудованных для работы с особо опасными вирусами. Следует учитывать, что антитела появляются не ранее 10–20 дня от начала болезни.

Дифференцировать нужно от других геморрагических лихорадок.

Лечение. Показано, что введение иммунной плазмы существенно снижает летальность (с 16 до 1 %) в эксперименте на обезьянах показана эффективность рибавирина (виразола). Проводят патогенетическую терапию (регидратация, гемодиализ и др.).

Прогноз. Смертность обычно составляет от 3 до 15%.

Профилактика и мероприятия в очаге. Специфическая профилактика не разработана. Уничтожение грызунов, обитающих в домах.

БОЛИВИАНСКАЯ ГЕМОМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА (FEBRIS HAEMORRHAGICA BOUVIANA)

Боливианская геморрагическая лихорадка — острая вирусная болезнь, характеризуется природной очаговостью, лихорадкой, развитием тромбгеморрагического синдрома. По клинической картине сходна с аргентинской геморрагической лихорадкой.

Этиология. Возбудитель, названный вирусом Мачупо, (по названию реки в очаге заболевания) относится к аренавирусам. По своим свойствам сходен с вирусом Хунин, но отличается от него в антигенном отношении.

Эпидемиология. *Резервуаром и источником инфекции* являются грызуны *Calomys callosus*, у которых отмечается хроническое течение инфекции и выделение вируса с мочой. Инфицирование человека может происходить через загрязненные грызунами воду и продукты, а также при вдыхании инфицированной пыли. Наблюдались случаи заражения людей от больного человека. Заболевание наблюдается в течение всего

года. Распространено в некоторых районах Боливии. За период с 1959 по 1963 г. из общего числа проживающих в эндемичном регионе 4000–6000 переболело 750 человек.

Патогенез. Изучен недостаточно, сходен с патогенезом аргентинской геморрагической лихорадки.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* длится от 7 до 14 дней. Заболевание начинается постепенно. В течение нескольких дней температура достигает 39–40°C и держится на этом уровне в течение нескольких дней. Геморрагические проявления в начальном периоде встречаются чаще, чем при аргентинской геморрагической лихорадке. Могут быть носовые, желудочные, маточные кровотечения. Болезнь длится 2–3 нед. В периоде реконвалесценции наблюдается выпадение волос.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Учитывают прежде всего эпидемиологические данные (пребывание в эндемичных очагах). Лабораторная диагностика как при аргентинской геморрагической лихорадке.

Лечение. См. Аргентинская геморрагическая лихорадка.

Прогноз. Летальность колеблется от 5 до 30%.

Профилактика. См. Аргентинская геморрагическая лихорадка.

ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ХОРИОМЕНИНГИТ

(*Choriomeningitis lymphocitaria*-лат., *Lymphocytic choriomeningitis* —англ., LCM.)

Лимфоцитарный хориоменингит (ЛХМ) — вирусная инфекция, передающаяся человеку от грызунов и сопровождающаяся преимущественным поражением мозговых оболочек и сосудистых сплетений ЦНС.

Как самостоятельная нозологическая единица выделен Армстронгом (С. Armstrong) и Лилли (R. D. Lillie) в 1933 г. В структуре возбудителей нейроинфекций составляет около 10% [Е. П. Деконенко с соавт., 1986].

Этиология. Возбудитель ЛХМ относится к семейству аренавирусов (Arenaviridae). Вирионы сферической формы имеют диаметр от 110 до 130 нм, снаружи окружены тесно прилегающими друг к другу ворсинками длиной 10 нм. Внутри вирионов располагаются рибосомоподобные образования диаметром 20–25 нм, числом от 10 до 16. Вирус чувствителен к действию детергентов, эфира, мертиолята, низких значений рН и двухвалентных катионов. Вирионы содержат однонитевую РНК, состоящую из двух компонентов. В состав вирионов входят три мажорных белка. Вирус репродуцируется в большинстве испытанных клеточных культур, в куриных эмбрионах, культурах макрофагов. Обладает цитопатическим действием.

Эпидемиология. Основной резервуар вируса — серые домовые мыши, выделяющие возбудитель с носовой слизью, мочой и калом. Заражение человека происходит обычно вследствие употребления пищевых продуктов, загрязненных мышами. Возможно заражение через дыхательные пути, а также трансплацентарно. Заболевание чаще бывает спорадическим, но описаны и эпидемические вспышки. Наибольшая заболеваемость приходится на холодное время года, хотя отдельные случаи регистрируются и летом. Вирус ЛХМ распространен практически повсеместно.

Патогенез. Попавший в организм человека вирус распространяется в нем гематогенно, проникая через гематоэнцефалический барьер. Вирус вызывает воспалительный процесс в оболочках с экссудацией лимфоидных элементов, вследствие чего в ликворе появляются в основном лимфоциты. Воспалительная реакция оболочек ведет к усиленной продукции цереброспинальной жидкости, что, в свою очередь, вызывает повышение внутричерепного давления и ряд симптомов, связанных с этим. В отдельных летальных случаях констатированы воспалительные явления в оболочке, в эндиме и сосудистых сплетениях мозга, характеризующиеся лимфоцитарной инфильтрацией. Изменения особенно резко выражены на основании мозга. Сосуды мозгового вещества, коры и ствола, особенно бульбарного отдела, гиперемированы до

стаза, периваскулярные пространства расширены; клеточные элементы находятся в состоянии тигролиза. Со стороны легких, печени и почек также выявляются воспалительные явления.

Доказано, что реассортанты различных штаммов вируса в результате заражения ими новорожденных мышей вызывают развитие медленно прогрессирующего заболевания, характеризующегося задержкой роста и гибелью животных, тогда как родительские штаммы и реципрокные реассортанты подобных заболеваний не вызывают. Возможно, что особенности патогенеза этого заболевания связаны с индукцией интерферона с одновременным выраженным повышением титров вируса и последующим некрозом печени.

При внутриутробном заражении плода вирусом ЛХМ патогенез медленной формы инфекционного процесса изучен еще недостаточно. Известно лишь, что в этом случае заболевание характеризуется менингоэнцефалитом, эпендиматитом, плекситом, сращением мозговых оболочек, заращением ликворопроводных путей (гидроцефалия), выраженной лимфоклеточной инфильтрацией и исключительно высокими титрами противовирусных антител в цереброспинальной жидкости, что может свидетельствовать о возможности синтеза антител в ЦНС. Иногда наблюдается картина медленно прогрессирующего пролиферативного процесса в области сосудистого сплетения, субэпендимы, по ходу сильвиева водопровода. Во всех случаях обнаруживаются явления энцефаловаскулита и периваскулярные круглоклеточные инфильтраты, а также дегенеративные изменения.

Симптомы и течение. Болезнь может протекать с различной степенью тяжести, варьируя от бессимптомной формы до редких случаев системного заболевания, заканчивающегося смертельным исходом.

При острой форме ЛХМ инкубационный период колеблется от 6 до 13 дней. Возможен продромальный период (разбитость, слабость, катар верхних дыхательных путей), после которого температура тела внезапно повышается до 39–40°C, и в течение нескольких часов развивается выраженный оболочечный синдром с сильными головными болями, повторной рвотой и нередко помрачением сознания. Пульс и дыхание учащены, но по мере развития неврологических симптомов тахикардия сменяется брадикардией. Среди неврологических нарушений наиболее частыми являются менингеальные знаки в виде симптомов Кернига и Брудзинского, а также ригидности затылочных мышц. Длительность существования менингеальных знаков в среднем 14 дней. Объективно отмечаются также легкие нарушения черепной иннервации, преимущественно глазодвигательной: вялая реакция зрачков на свет, горизонтальный нистагм, недостаточность отводящих нервов, экзофтальм, слабость конвергенции. Возможны нерезко выраженный парез лицевого нерва по центральному типу, негрубые мозжечковые расстройства в виде шаткости походки, неустойчивости в позе Ромберга, интенционного тремора. Эти отклонения носят временный характер и сглаживаются обычно через 3–4 нед. Патологические рефлексы (Бабинского, Россолимо, Гордона, Оппенгейма и др.) могут быть выражены с различной интенсивностью, они появляются то все вместе, то изолированно. Очень характерны изменения глазного дна (застойный атрофически бледный сосок). Отек сосков зрительных нервов появляется уже в первые дни болезни, но по мере выздоровления отмечается тенденция к обратному развитию застойных явлений на глазном дне.

Застойные изменения на глазном дне свидетельствуют об острой гиперсекреторной водянке головного мозга. В первые дни болезни часто наблюдаются проходящие парезы глазных и мимических мышц.

В крови обычно выявляют лейкопению, хотя не исключаем небольшой лейкоцитоз и повышение СОЭ. Ликвор прозрачный, давление значительно повышено. В первые дни болезни часто наблюдается плеоцитоз в пределах нескольких сотен клеток в 1 мкл, обычно смешанный (70% — лимфоцитов, 30% — нейтрофилов), в дальнейшем —

лимфоцитарный. Содержание белка, сахара и хлоридов в ликворе обычно остается нормальным, хотя возможно небольшое увеличение содержания белка и снижение уровня сахара.

Электрофизиологические исследования (электро-, эхоэнцефалография) указывают на нерезко выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности с вовлечением срединных образований мозга и гипертензионно-гидроцефальные явления. В ряде случаев на рентгенограммах черепа могут отмечаться “пальцевые вдавления”.

Течение менингита обычно благоприятное. Улучшение состояния и санация ликвора наблюдаются на 3–4-й нед. Средняя длительность стационарного лечения — 30–35 сут. К выписке могут сохраняться астеновегетативные остаточные явления.

Детальные клинико-вирусологические исследования больных ЛХМ, проведенные А. Г. Пановым, А. И. Шваревым и П. И. Ремезовым, показали, что нередко гриппоподобные формы, синдромы энцефалита, энцефаломиелита, полирадикулоневрита и висцеральные проявления инфекции. Висцеральная и гриппоподобная фаза инфекции, предшествующая развитию менингита, весьма характерна. Температурная кривая имеет двухволновый характер; начало второй волны совпадает с появлением менингеальных симптомов.

Медленная форма ЛХМ также характеризуется острым началом, высокой температурой, развитием менингеального синдрома. Вслед за развитием острой стадии болезни может наступить видимое улучшение со все более выраженной слабостью, головокружениями, развитием атаксии, быстрой утомляемостью. К этому присоединяются головные боли, ослабление памяти, угнетение психики, изменение характера. Появляются признаки поражения черепных нервов. Иногда такое заболевание длится несколько (до 10) лет, сопровождается развитием парезов и параличей конечностей и заканчивается смертью.

При врожденном ЛХМ медленно прогрессирующий процесс характеризуется гидроцефалией, которая может быть обнаружена уже при рождении, хотя примерно в половине случаев гидроцефалия развивается на 1–9-й неделе после рождения. На высоте развития болезни дети мало реагируют на окружающее, почти не вступают в контакт, лежат в вынужденной позе с приведенными к туловищу руками со сжатыми кулаками, вытянутыми и перекрещенными ногами. Иногда при отсутствии явных признаков гидроцефалии могут наблюдаться признаки хориоретинита или детского церебрального паралича, однако в таких случаях может наблюдаться латентная внутренняя гидроцефалия. В редких случаях встречается микроцефалия. Примерно в 80% синдром гидроцефалии сочетается с хориоретинитом. Смерть может наступать на 2–3-ем году жизни.

Осложнения при острых формах ЛХМ, как правило, не наблюдаются.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Клинически диагноз ЛХМ устанавливают на основании следующих характерных признаков: острое начало болезни с повышением температуры тела (более чем у 1/3 больных отмечается двухволновая лихорадка), головной болью, рвотой, а также умеренные воспалительные явления в верхних дыхательных путях, менингеальные знаки, лимфоцитарный характер плеоцитоза в ликворе, небольшое повышение содержания белка и снижение уровня сахара (при менингеальных формах) нередко застойные явления на глазном дне, доброкачественное течение заболевания и, как правило, отсутствие остаточных явлений. Этиологическая диагностика осуществляется путем выделения вируса, а также обнаружения антител к нему в реакциях нейтрализации и связывания комплемента.

Дифференцировать следует с туберкулезным менингитом. От туберкулезного менингита ЛХМ отличается более острым началом, меньшей тяжестью клинической картины. Важными являются ликворологические данные — для **туберкулезного менингита** характерны белково-клеточная диссоциация и резкое снижение уровня сахара.

Течение болезни окончательно решает вопрос. Целесообразно использовать также микробиологические методы диагностики.

Лечение. Проводят повторные люмбальные пункции. Назначают инфузионно-детоксикационную терапию глюкозо-солевыми растворами, проводят дегидратацию головного мозга (лазикс, фуросемид и др.), применяются антигипоксанты (при возбуждении — натрия оксипутират, седуксен), ноотропные средства (пирацетам, пантогам, энцефабол), препараты, улучшающие микроциркуляцию в сосудах мозга (трентал, эмоксипин), симптоматические средства.

Прогноз при острых формах ЛХМ благоприятный.

Профилактика и мероприятия в очаге. Больных изолируют, их выделения (моча, испражнения) подвергают текущей дезинфекции. В очагах проводят дератизационные и дезинсекционные мероприятия, направленные на уничтожение мышей и насекомых, возможных механических переносчиков инфекции (клещи, москиты, комары, навозные мухи и др.).

КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Синонимы: весенне-летний, таежный, русский, дальневосточный; *Encephalitis oscarina*.

Клещевой энцефалит — природно-очаговая трансмиссивная (передающаяся клещами) вирусная инфекция, характеризующаяся преимущественным поражением центральной нервной системы. Заболевание отличается полиморфизмом клинических проявлений и тяжестью течения (от легких стертых форм до тяжелых прогрессирующих).

Первое клиническое описание болезни дали в 1936–1940 гг. отечественные ученые А. Г. Панов, А. Н. Шаповал, М. Б. Кроль, И. С. Глазунов. Возбудитель клещевого энцефалита — фильтрующийся вирус — был также открыт отечественными учеными Л. А. Зильбером, Е. Н. Левковичем, А. К. Шубладзе, М. П. Чумаковым, В. Д. Соловьевым, А. Д. Шеболдаевой в 1937 г.

В настоящее время клещевой энцефалит регистрируется в Сибири, на Дальнем Востоке, на Урале, в Беларуси, а также в центральных областях страны.

Этиология. Вирус клещевого энцефалита (КЭ) относится к роду *Flavivirus* (группа В), входящему в семейство тогавирусов экологической группы арбовирусов. Выделяют три разновидности возбудителя — дальневосточный подвид, центрально-европейский подвид и возбудитель двухволнового менингоэнцефалита. Вирионы вируса клещевого энцефалита имеют сферическую форму с диаметром 40–50 нм. Внутренним компонентом является нуклеокапсид. Он окружен наружной липопротеидной оболочкой, в которую погружены шипы, состоящие из гликопротеида, обладающего гемагглютинирующими свойствами. Нуклеокапсид содержит однонитчатую РНК. Вирус длительное время сохраняется при низких температурах (оптимальный режим минус 60°C и ниже), хорошо переносит лиофилизацию, в высушенном состоянии сохраняется много лет, но быстро инактивируется при комнатной температуре. Кипячение инактивирует его через 2 мин, а в горячем молоке при 60°C вирус погибает через 20 мин. Инактивирующим действием обладают также формалин, фенол, спирт и другие дезинфицирующие вещества, ультрафиолетовое излучение.

Эпидемиология. Клещевой энцефалит относится к группе природно-очаговых болезней человека. Основным резервуаром и переносчиком вируса в природе являются иксодовые клещи — *Ixodes persulcatus*, *Ixodes ricinus* с трансвариальной передачей. Дополнительным резервуаром вируса являются грызуны (заяц, еж, бурундук, полевая мышь), птицы (дрозд, щегол, чечетка, зяблик), хищники (волк). Для заболевания характерна строгая весенне-летняя сезонность заболевания. Динамика заболеваемости находится в тесной связи с видовым составом клещей и наибольшей их активностью. Чаще болеют лица в возрасте 20–40 лет. Основным путем инфицирования человека

является трансмиссивная передача через укусы клещей. Возможна также передача инфекции алиментарным путем при употреблении в пищу сырого молока коз и коров, а также при раздавливании клеща в момент его удаления с тела человека и, наконец, воздушно-капельным путем при нарушении условий работы в лабораториях. При алиментарном заражении обращает на себя внимание наличие семейно-групповых случаев болезни.

Патогенез. Инфекционный процесс развивается вследствие внедрения нейротропного вируса и взаимодействия его с организмом человека. Эти взаимоотношения определяются путем внедрения, свойствами и дозой возбудителя, а также резистентностью и реактивностью макроорганизма. Вирус клещевого энцефалита проникает в организм человека в естественных условиях через кожу при присасывании клеща или через сырое молоко домашних животных.

После присасывания клеща вирус распространяется гематогенно и быстро проникает в мозг, фиксируясь здесь клетками. Параллельно с накоплением вируса развиваются воспалительные изменения сосудов и оболочек мозга. Соответствие места укуса клеща последующей локализации сегментарных расстройств указывает на возможность лимфогенного пути проникновения вируса в центральную нервную систему (ЦНС). В отдельных случаях преобладает тот или иной путь, что отражается в клинических особенностях клещевого энцефалита. Возникновение менингеальных и менингоэнцефалитических синдромов соответствует гематогенному, а полиомиелитических и радикулоневритических — лимфогенному пути распространения вируса. Инвазия нервной системы возможна также и невральным путем посредством центростремительного распространения вируса через обонятельный тракт. Редкость поражения нижних конечностей при клещевом энцефалите не соответствует частоте присасывания клещей в кожных областях, иннервируемых поясничными и крестцовыми сегментами спинного мозга, что указывает на известную тропность вируса к клеткам шейных сегментов и их аналогов в бульбарных отделах продолговатого мозга.

Вирусемия при клещевом энцефалите имеет двухволновый характер: кратковременная первичная вирусемия, а затем повторная (в конце инкубационного периода), совпадающая по времени с размножением вируса во внутренних органах и появлением его в ЦНС.

Возможно длительное вирусоносительство, которое может быть различным по своим проявлениям и последствиям: латентная инфекция (вирус интегрирован с клеткой или существует в дефектной форме), персистентная инфекция (вирус репродуцируется, но не вызывает клинических проявлений), хроническая инфекция (вирус репродуцируется и вызывает клинические проявления с рецидивирующим, прогрессирующим или регрессирующим течением), медленная инфекция (вирус репродуцируется после длительного инкубационного периода, вызывает клинические проявления с неуклонным прогрессированием, приводящим к смерти).

Симптомы и течение. Выделяют следующие клинические формы болезни: 1) лихорадочную; 2) менингеальную; 3) менингоэнцефалитическую; 4) полиомиелитическую; 5) полирадикулоневритическую. При менингеальной, менингоэнцефалитической, полиомиелитической, полирадикулоневритической формах клещевого энцефалита и в случаях с двухволновым течением болезни могут наблюдаться гиперкинетический и эпилептиформный синдромы.

Независимо от клинической формы у больных наблюдаются общие инфекционные проявления болезни, характеризующиеся лихорадкой и другими признаками синдрома общей инфекционной интоксикации. **Инкубационный период** клещевого энцефалита длится в среднем 7–14 сут с колебаниями от одних суток до 30 дней. У ряда больных началу заболевания предшествует продромальный период, длящийся 1–2 дня и проявляющийся слабостью, недомоганием, разбитостью; иногда отмечаются легкие боли

в области мышц шеи и плечевого пояса, боли в поясничной области в виде ломоты и чувства онемения, головная боль.

Лихорадочная форма характеризуется благоприятным течением без видимых поражений нервной системы и быстрым выздоровлением. Эта форма составляет примерно 1/3 от общего числа заболеваний клещевым энцефалитом. Лихорадочный период длится от нескольких часов до нескольких суток (в среднем 3–5 дней). Иногда отмечается двухволновая лихорадка. Начало, как правило, острое, без продромального периода. Внезапный подъем температуры до 38–39°C сопровождается слабостью, головной болью, тошнотой. В редких случаях при этой форме заболевания могут наблюдаться явления менингизма. Чаще симптомы, характеризующие локальное поражение головного и спинного мозга, отсутствуют. В цереброспинальной жидкости изменений не выявляется.

Менингеальная форма клещевого энцефалита является наиболее частой. Начальные проявления заболевания при менингеальной форме почти ничем не отличаются от лихорадочной. Однако значительно более выражены признаки общей инфекционной интоксикации. Определяются ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского. Менингеальный синдром выражен, ликвор прозрачный, иногда слегка опалесцирующий, давление его повышено (200–350 мм вод. ст.). При лабораторном исследовании цереброспинальной жидкости выявляется умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (100–600 клеток в 1 мкл, редко больше). В первые дни болезни иногда преобладают нейтрофилы, которые часто полностью исчезают к концу первой недели болезни. Повышение белка отмечается непостоянно и обычно не превышает 1–2 г/л. Изменения в ликворе держатся сравнительно долго (от 2–3 нед до нескольких месяцев) и не всегда сопровождаются менингеальной симптоматикой. Длительность лихорадки 7–14 дней. Иногда наблюдается двухволновое течение данной формы клещевого энцефалита. Исход всегда благоприятный.

Менингоэнцефалитическая форма наблюдается реже, чем менингеальная, — в среднем по стране 15% (на Дальнем Востоке до 20–40%). Отличается более тяжелым течением. Нередко наблюдаются бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение с утратой ориентировки в месте и во времени. Могут развиваться эпилептические припадки. Различают диффузный и очаговый менингоэнцефалит. При диффузном менингоэнцефалите выражены общемозговые нарушения (глубокие расстройства сознания, эпилептические припадки вплоть до эпилептического статуса) и рассеянные очаги органического поражения мозга в виде псевдобульбарных расстройств (нарушение дыхания в виде бради- или тахикардии, по типу Чейн–Стокса, Куссмауля и др.), сердечно-сосудистой системы, неравномерности глубоких рефлексов, асимметричных патологических рефлексов, центральных парезов мимической мускулатуры и мышц языка. При очаговом менингоэнцефалите быстро развиваются капсулярные гемипарезы, парезы после джексоновских судорог, центральные монопарезы, миоклонии, эпилептические припадки, реже — подкорковые и мозжечковые синдромы. В редких случаях (как следствие нарушения вегетативных центров) может развиваться синдром желудочного кровотечения с кровавой рвотой. Характерны очаговые поражения черепных нервов III, IV, V, VI пар, несколько чаще VII, IX, X, XI и XII пар. Позднее может развиваться кожевниковская эпилепсия, когда на фоне постоянного гиперкинеза появляются общеэпилептические припадки с потерей сознания.

Полиомиелитическая форма. Наблюдается почти у 1/3 больных. Характеризуется продромальным периодом (1–2 дня), в течение которого отмечаются общая слабость и повышенная утомляемость. Затем выявляются периодически возникающие подергивания мышц фибриллярного или фасцикулярного характера, отражающие раздражение клеток передних рогов продолговатого и спинного мозга. Внезапно может развиваться слабость в какой-либо конечности или появление чувства онемения в ней (в дальнейшем в этих конечностях нередко развиваются выраженные двигательные нарушения). В последующем на фоне фебрильной лихорадки (1–4-й день первой лихорадочной волны

или 1–3-й день второй лихорадочной волны) и общемозговых симптомов развиваются вялые парезы шейно-плечевой (шейно-грудной) локализации, которые могут нарастать в течение нескольких дней, а иногда до 2 нед. Наблюдаются симптомы, описанные А. Г. Пановым: “свисающей на грудь головы”, “горделивая осанка”, “согбенная сутуловатая поза”, приемы “туловищного забрасывания рук и запрокидывания головы”. Полиомиелитические нарушения могут сочетаться с проводниковыми, обычно пирамидными: вялые парезы рук и спастические — ног, комбинации амиотрофий и гиперфлексии в пределах одной паретической конечности. В первые дни болезни у больных этой формой клещевого энцефалита часто резко выражен болевой синдром. Наиболее характерная локализация болей — в области мышц шеи, особенно по задней поверхности, в области надплечий и рук. Нарастание двигательных нарушений продолжается до 7–12 дней. В конце 2–3-й нед болезни развивается атрофия пораженных мышц.

Полирадикулоневритическая форма. Характеризуется поражением периферических нервов и корешков. У больных появляются боли по ходу нервных стволов, парестезии (чувство “ползания мурашек”, покалывание). Определяются симптомы Лассега и Вассермана. Появляются расстройства чувствительности в дистальных отделах конечностей по полиневральному типу. Как и другие нейроинфекции, клещевой энцефалит может протекать по типу восходящего спинального паралича Ландри. Вялые параличи в этих случаях начинаются с ног и распространяются на мускулатуру туловища и рук. Восхождение может начинаться и с мышц плечевого пояса, захватывать шейные мышцы и каудальную группу ядер продолговатого мозга.

Осложнения и поражения нервной системы. При всех вышеописанных клинических формах клещевого энцефалита могут наблюдаться эпилептиформный, гиперкинетический синдромы и некоторые другие признаки поражения нервной системы. Это зависит от эпидемического очага (западный, восточный), от способа заражения (трансмиссивный, алиментарный), от состояния человека в момент инфицирования и от методов терапии.

Гиперкинетический синдром регистрируется сравнительно часто (у 1/4 больных), причем преимущественно у лиц до 16 лет. Синдром характеризуется появлением спонтанных ритмических сокращений (миоклоний) в отдельных мышечных группах паретических конечностей уже в остром периоде болезни.

Прогрессиентные формы. С момента инфицирования и в последующем, даже после острого периода, вирус клещевого энцефалита может сохраняться в ЦНС в активной форме. В этих случаях инфекционный процесс не завершается, а переходит в фазу хронической (прогрессиентной) инфекции. Хроническая инфекция при клещевом энцефалите может протекать в латентной форме и проявляться через несколько месяцев и лет под действием провоцирующих факторов (физические и психические травмы, раннее курортное и физиотерапевтическое лечение, аборт и др.). Возможны следующие типы прогрессиентного течения: первично и вторично прогрессиентное, и подострое течение.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Правомерен кликоэпидемиологический диагноз. Учитывается пребывание больного в эндемичных районах, указания в анамнезе на посещение леса, факт присасывания клеща, соответствие сезона (активность клещей в весенне-летнем периоде для средневропейских и восточных очагов и в весенне-летнем и летне-осеннем — для Прибалтийского региона, Украины, Белоруссии) и начала болезни, употребление сырого козьего молока. Ранними диагностическими признаками болезни являются головная боль, нарастающая по своей интенсивности по мере повышения температуры тела, тошнота, рвота, бессонница, реже — сонливость. Нередко головная боль сопровождается головокружением. В клинической картине обращают на себя внимание резко выраженная вялость больных и адинамия. При осмотре отмечаются гиперемия кожи лица, зева, инъекция сосудов склер и конъюнктивы. Иногда на коже в месте присасывания клеща отмечается воспалительная эритема

небольших размеров. В последующем развиваются оболочечные и энцефалические симптомы.

Диагностическое значение имеет выявление в периферической крови умеренного нейтрофильного лейкоцитоза, ускорение СОЭ. Лабораторным подтверждением диагноза служит нарастание титра антител, выявляемое с помощью РСК, РТГА, РПГА, РДНА и реакции нейтрализации. Диагностическим является нарастание титра антител в 4 раза. При отсутствии нарастания титра антител больных исследуют трижды: в первые дни болезни, через 3–4 нед и через 2–3 мес, от начала болезни. Следует иметь в виду, что у больных, леченных иммуноглобулином в первые 5–7 дней болезни, отмечается временное угнетение активного иммуногенеза, поэтому необходимо производить дополнительное серологическое исследование через 2–3 мес. Третье обследование значительно повышает число серологических подтверждений диагноза клещевого энцефалита.

Перспективным методом является выделение вируса на культуре ткани. Вирус и его антигены обнаруживаются в первые 7 дней болезни. В последнее время апробирован и хорошо зарекомендовал себя иммуноферментный метод (ИФА) диагностики клещевого энцефалита. С помощью ИФА выявляют антитела к вирусу клещевого энцефалита раньше и в более высоких разведениях сывороток, чем в РТГА и РСК, а также чаще определяют изменение напряженности специфического иммунитета, необходимое для подтверждения клинического диагноза.

Дифференциальная диагностика проводится с другими инфекционными заболеваниями — гриппом, лептоспирозом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, североазиатским клещевым сыпным тифом, клещевым возвратным тифом, болезнью Лайма (клещевым боррелиозом) и серозными менингитами другой этиологии.

В единой нозологической форме клещевого энцефалита различают восточный и западный нозогеографические варианты.

Западный вариант отличается более легким течением и меньшей летальностью, большим количеством стертых форм болезни. Лихорадочный период при нем длиннее (11 дней), чем при восточном (8–9 дней), и носит двухволновый характер. Энцефалитический симптомокомплекс характерен для восточного, а менингеальный — для западного варианта. Постоянными симптомами являются корешковые боли и дистальный тип парезов, редко встречается поражение ядер мозгового ствола и шейного отдела спинного мозга. Течение острого периода легче: не бывает коматозного состояния с дыхательными расстройствами и генерализованными судорогами, но прогрессивность заболевания встречается чаще, чем при восточном варианте.

Лечение больных клещевым энцефалитом проводят по общим принципам независимо от проводимых ранее профилактических прививок или применения с профилактической целью специфического гамма-глобулина. В остром периоде болезни, даже при легких формах, больным следует назначать постельный режим до исчезновения симптомов интоксикации. Почти полное ограничение движения, щадящее транспортирование, сведение к минимуму болевых раздражений отчетливо улучшают прогноз заболевания. Не менее важную роль в лечении имеет рациональное питание больных. Диета назначается с учетом функциональных нарушений желудка, кишечника, печени. Принимая во внимание наблюдаемые у ряда больных нарушения витаминного баланса, необходимо назначение витаминов группы В и С. Аскорбиновая кислота, стимулирующая функцию надпочечников, а также улучшающая антитоксическую и пигментную функции печени, должна вводиться в количестве от 300 до 1000 мг/сут.

Этиотропная терапия заключается в назначении гомологичного гамма-глобулина, титрованного против вируса клещевого энцефалита. Препарат оказывает четкий терапевтический эффект, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении болезни. Гамма-глобулин рекомендуют вводить по 6 мл внутримышечно, ежедневно в течение 3 сут. Лечебный эффект наступает через 12–24 ч после введения гамма-глобулина — температура тела снижается до нормы, общее состояние больных улучшается,

головные боли и менингеальные явления уменьшаются, а иногда и полностью исчезают. Чем раньше вводится гамма-глобулин, тем быстрее наступает лечебный эффект. В последние годы для лечения клещевого энцефалита применяют сывороточный иммуноглобулин и гомологичный полиглобулин, которые получают из плазмы крови доноров, проживающих в природных очагах заболевания. В первые сутки лечения сывороточный иммуноглобулин рекомендуют вводить 2 раза с интервалами 10–12 ч по 3 мл при легком течении, по 6 мл — при среднетяжелом и по 12 мл — при тяжелом. В последующие 2 дня препарат назначают по 3 мл однократно внутримышечно. Гомологичный полиглобулин вводят внутривенно по 60–100 мл. Считается, что антитела нейтрализуют вирус (1 мл сыворотки связывает от 600 до 60 000 смертельных доз вируса), защищают клетку от вируса, связываясь с ее поверхностными мембранными рецепторами, обезвреживают вирус внутри клетки, проникая в нее путем связывания с цитоплазматическими рецепторами.

Для специфического противовирусного лечения клещевого энцефалита используется также рибонуклеаза (РНК-аза) — ферментный препарат, приготовляемый из тканей поджелудочной железы крупного рогатого скота. РНК-аза задерживает размножение вируса в клетках нервной системы, проникая через гематоэнцефалический барьер. Рибонуклеазу рекомендуют вводить внутримышечно в изотоническом растворе натрия хлорида (препарат разводят непосредственно перед выполнением инъекции) в разовой дозе 30 мг через 4 ч. Первую инъекцию выполняют после десенсибилизации по Безредко. Суточная доза вводимого в организм фермента составляет 180 мг. Лечение продолжают в течение 4–5 дней, что обычно соответствует моменту нормализации температуры тела.

Современным способом лечения вирусных нейроинфекций является применение препаратов *интерферона* (реаферона, лейкинферона и др.), которые можно вводить внутримышечно, внутривенно, эндолюмбально и эндолимфатически. Следует учитывать, что большие дозы интерферона (ИФН) $1-3-6 \cdot 10^6$ МЕ — обладают иммунодепрессивным свойством, а устойчивость клеток к проникновению вируса не прямопропорциональна титрам ИФН. Поэтому целесообразно использовать относительно небольшие дозы препарата, либо применять индукторы интерферона (двуспиральная РНК фага 2, амиксин, камедон и др.), обеспечивающие невысокие титры ИФН и обладающие иммуномодулирующим свойством. Двуспиральную РНК фага (ларифан) вводят внутримышечно по 1 мл с интервалом 72 ч от 3 до 5 раз. Амиксин в дозе 0,15–0,3 г назначают перорально с интервалом 48 ч от 5 до 10 раз.

Патогенетическая терапия при лихорадочной и менингеальной формах клещевого энцефалита, как правило, заключается в проведении мероприятий, направленных на уменьшение интоксикации. С этой целью производят пероральное и парентеральное введение жидкости с учетом водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

При **менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической формах** болезни дополнительное назначение глюкокортикоидов является обязательным. Если у больного нет бульбарных нарушений и расстройств сознания, то преднизолон применяют в таблетках из расчета 1,5–2 мг/кг в сутки. Назначают препарат равными дозами в 4–6 приемов в течение 5–6 дней, затем дозировку постепенно снижают (общий курс лечения 10–14 дней). Одновременно больному назначают соли калия, щадящую диету с достаточным содержанием белков. При бульбарных нарушениях и расстройствах сознания преднизолон вводят парентерально при увеличении вышеуказанной дозы в 4 раза. При **бульбарных нарушениях** (с расстройством глотания и дыхания) с момента появления первых признаков дыхательной недостаточности должны быть обеспечены условия для перевода больного на ИВЛ. Люмбальная пункция при этом противопоказана и может быть произведена только после устранения бульбарных устройств. Для борьбы с гипоксией

целесообразно систематическое введение увлажненного кислорода через носовые катетеры (по 20–30 мин каждый час), проведение гипербарической оксигенации (10 сеансов под давлением $p = 0,2-0,25$ МПа), использование нейроплегиков и антигипоксантов: внутривенное введение натрия оксибутирата по 50 мг/кг массы тела в сутки или седуксена по 20–30 мг/сут. Кроме того, при психомоторном возбуждении можно использовать литические смеси.

Центральные параличи лечат антиспастическими средствами (мидокалм, мелликтин, баклофен, лиорезал или др.), препаратами, улучшающими микроциркуляцию в сосудах и трофику мозга в очагах поражения и клетках, берущих на себя функцию погибших структур (сермион, трентал, кавинтон, стугерон, никотиновая кислота на глюкозе внутривенно) в обычных дозировках. Миорелаксирующим действием обладают седуксен, скутамил Ц, сибазон.

Судорожный синдром требует длительного (4–6 мес) приема противосудорожных средств: при джексоновской эпилепсии — фенобарбитал, гексамидин, бензонал или конвулекс; при генерализованных припадках — сочетание фенобарбитала, дефинина, суксилепа; при кожевниковской эпилепсии — седуксен, ипразид или фенобарбитал. При полиморфных припадках с несудорожным компонентом присоединяются финлепсин, триметин или пикнолепсин в общепринятых дозах.

Гиперкинетический синдром лечат с помощью ноотропила или пирацетама, в остром периоде или при миоклонических припадках используют натрия оксибутират и литий внутривенно. При бросковых гиперкинезах, похожих на синдром Жиль де ла Туретта, рекомендуют комбинацию меллерила, элениума и седуксена в обычных дозировках. При **полиомиелитической форме** могут использоваться живые энтеровирусные вакцины (в частности, поливалентная противополиомиелитическая вакцина по 1 мл на язык трехкратно с интервалом 1–2 нед). В результате усиливается индукция интерферона, стимулируются фагоцитоз и функциональная активность иммунекомпетентных клеток.

Прогноз. При менингеальной и лихорадочной форме благоприятный. При менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической существенно хуже. Летальные исходы до 25–30%. У реконвалесцентов длительно (до 1–2 лет, а иногда и пожизненно) сохраняются выраженные органические изменения центральной нервной системы (судорожные синдромы, атрофии мышц, признаки деменции и др.).

Профилактика и мероприятия в очаге. Уничтожение и предотвращение укусов клещей. В течение первых суток после присасывания клеща — экстренная профилактика: донорский иммуноглобулин (титр 1:80 и выше) внутримышечно в дозе 1,5 мл детям до 12 лет, 2 мл — от 12 до 16 лет, 3 мл — лицам в возрасте 16 лет и старше.

ЯПОНСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Японский энцефалит — (*encephalitis japonica, Japanese encephalitis*) — острое инфекционное эндемичное заболевание с преимущественным поражением нервной системы, вызываемое фильтрующимися нейротропными вирусами, переносчиками которых служат комары. Резервуаром вируса в природе служат животные и птицы.

Японский энцефалит (ЯЭ) является одной из наиболее тяжелых трансмиссивных нейроинфекций человека.

Несмотря на бесспорно давнее существование этого заболевания, первые публикации, посвященные клинической картине болезни, появились в 1924 году, в период эпидемии, охватившей 7000 человек и ставшей национальным бедствием для Японии. Около восьмидесяти процентов из заболевших погибли.

Японские исследователи описывали эту форму нейроинфекций под названием “японский энцефалит” (Takaki, 1926), “летний энцефалит” (Futaki), “энцефалит Б” (Kaneko

et al, 1936). В литературе встречались следующие наименования заболевания — японский энцефалит (*encephalitis japonica*), энцефалит Б, комариный энцефалит, летне-осенний комариный энцефалит и т.д.

Вскоре за этой формой нейроинфекций закрепилось общепринятое название — японский энцефалит (*encephalitis japonica*).

В дальнейшем оказалось, что японский энцефалит является природноочаговым вирусным заболеванием, встречающимся не только в Японии, но и в других странах Тихоокеанского региона, в том числе и в российском Приморье.

В отечественной литературе первая публикация, посвященная этому заболеванию, принадлежит первооткрывателю клиники клещевого энцефалита, выдающемуся невропатологу профессору А.Г.Панову (1940).

Этиология. Возбудитель японского энцефалита выделен в 30-е годы нынешнего столетия (Hayashi, 1934, А. А. Смородинцев, А. К. Шубладзе, В. Д. Неустроев, 1938). Вирус японского энцефалита относится к группе Б фильтрующихся нейротропных арбовирусов. Его размеры не превышают 15–22 мкм. Весьма устойчив во внешней среде. Кипячением убивается в течение 2 ч. Спирт, эфир и ацетон оказывают угнетающее действие на активность вируса лишь спустя 3 дня. При отрицательных температурах может сохраняться до 395 дней [А. Н. Шаповал, 1965].

Эпидемиология. Кроме человека, восприимчивыми к вирусу японского энцефалита являются белые мыши, обезьяны, лошади, коровы, козы, овцы и т.д.

Заражение человека происходит в период кровососания на нем комаров *Culex pipiens*, *Culex tritaeniorhynchus*, *Aedes togoi*, *Aedes japonicus*. Для японского энцефалита характерна сезонность, связанная со временем вылода комаров. Заболевают преимущественно люди молодого возраста, работающие в заболоченных местах.

Патогенез. Развитие заболевания прежде всего зависит от состояния организма, его реактивных свойств, определяющих степень сопротивляемости к воздействию, а также от количества введенного вируса, его вирулентности и штаммовых свойств.

Часто при попадании в организм человека вирус гибнет уже в месте его инокуляции. Известен феномен “проэпидемичивания” [А. Н. Шаповал, 1965], при котором в результате длительного нахождения в эпидемическом очаге у человека развивается резистентность к воздействию вируса.

Распространение возбудителя в организме может происходить как гематогенным, так и невральным путем. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для вируса зависит от многих факторов, в первую очередь, от перегревания организма, при котором заболевание развивается быстрее.

Преодолев гематоэнцефалический барьер, вирус проникает в паренхиму мозга, где в основном и происходит его размножение. При тяжелых формах заболевания происходит генерализация возбудителя в организме и репродукция вируса как в нервной системе, так и вне ее. Проникновение вируса в район мозга и интенсивное его размножение считается важным патогенетическим моментом. Интенсивность развития и размножения вируса в нервной системе подтверждается патоморфологическими исследованиями. Известно, что из мозга погибших вирус выделяют с наибольшим постоянством. Размножение вирусов приводит к повреждению и гибели нейронов, что сопровождается отечно-сосудистыми реакциями и пролиферацией глии.

По мнению Н. И. Гращенкова, японский энцефалит представляет собой генерализованный капилляротоксикоз, с экссудативно-пролиферативным процессом в мозгу. Вместе с тем, он существенно отличается по патоморфологическим изменениям от геморрагических лихорадок. При японском энцефалите наибольшие изменения отмечаются в базальных ганглиях, кроме того, интенсивно страдает кора больших полушарий и вегетативные центры. Манифестная стадия болезни по времени совпадает со сроками максимальной концентрации вируса в мозгу и появлению уже отчетливых воспалительных изменений в нем.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* болезни от 5 до 15 дней. Заболевание начинается внезапно с бурно нарастающих общеинфекционных симптомов. При этом многие больные могут назвать точное время начала своего заболевания. В то же время, за 1–2 дня до развития манифестной формы болезни могут наблюдаться продромальные явления в виде быстрой утомляемости, общей слабости, сонливости, снижения работоспособности и т. п. Иногда встречаются диплопия, снижение остроты зрения, расстройства речи, дизурические нарушения.

В первый день болезни возникает фебрильная лихорадка, достигающая максимума (до 41°C) ко второму дню и продолжающаяся в течение 7–10 дней. Это сопровождается ощущением жара или потрясающим ознобом, резкой головной болью, рвотой, сильным недомоганием, разбитостью, пошатыванием, миалгиями, гиперемией лица и конъюнктив, брадикардией, сменяющейся тахикардией, тахипноэ. Нередко на фоне углубляющихся общемозговых симптомов развивается коматозное состояние, петехиальная экзантема. Развитие коматозного состояния сопровождается качественными и количественными изменениями сознания. Качественные проявляются спутанностью сознания, делириозными или аментивными состояниями с бредом и двигательным возбуждением. Иногда возникают эпилептические припадки. Для количественных изменений сознания характерны оглушенность с сомнолентными чертами, сопор или же кома.

Нередкими признаками острого периода являются миоклонические фибриллярные и фасцикулярные подергивания в различных мышечных группах, в особенности на лице и в конечностях, грубый неритмичный тремор рук, усиливающийся при движениях.

В клинической картине болезни выделяют несколько синдромов, которые могут сочетаться друг с другом.

Инфекционно-токсический синдром характеризуется преобладанием симптомов общей интоксикации (фебрильная лихорадка, брадикардия или тахикардия, тахипноэ, одышка, кашель, гиперемия лица и слизистых оболочек, иктеричность склер, болезненность при пальпации правого подреберья, запоры и т. д.) при минимуме неврологических нарушений. В картине периферической крови определяется повышение СОЭ до 20–25 мм/ч, увеличение количества гемоглобина и эритроцитов, нейтрофильный лейкоцитоз с резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево вплоть до юных форм.

Менингеальный синдром протекает по типу серозного менингита. Также встречаются *судорожный, бульбарный, коматозный (90% летальности), летаргический, аментивно-гиперкинетический и гемипаретический синдромы.*

Тяжесть течения болезни и полиморфизм ее проявлений обусловлены особенностями поражения мозга. Течение японского энцефалита характеризуется коротким острым периодом. Симптомы болезни достигают наибольшей интенсивности на 3–5-е сутки от начала болезни. Летальность составляет 40–70%, большей частью в первую неделю болезни. Оставшиеся в живых выздоравливают очень медленно, при длительных астенических жалобах.

Осложнения. В остром периоде встречаются отек мозга и оболочек, инфекционно-токсический шок, расстройства глотания и дыхания при бульбарном синдроме, кома с нарушением витальных функций.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Диагностика клинически очерченных форм заболевания в период эпидемических вспышек затруднений обычно не вызывает. Намного труднее диагностировать спорадические случаи болезни. Известно, что в нашей стране заболевания возможны лишь с конца августа в южных районах Приморья. В холодное время года случаев японского энцефалита не зарегистрировано.

В период эпидемии диагностика основывается на эпидемиологическом анамнезе (пребывание в заболоченных, безлесных местах), клинических особенностях заболевания, а также на результатах вирусологических (выделение вируса из крови, мочи и ликвора или мозга умерших в остром периоде болезни) исследований. Выделяемость возбудителя тем

выше, чем раньше предприняты исследования. Следует принять во внимание, что после десятого дня болезни выделить вирус не удастся.

Для диагностики также широко используют иммунологические методики — обнаружение специфических антител в крови. При этом решающее значение приобретает исследование парных сывороток. Первую пробу исследуют в первые дни болезни, вторую — на 3–4-й неделе. Раньше всего появляются комплементсвязывающие вещества, которые регистрируются реакцией связывания комплемента (РСК) уже к концу первой недели. В дальнейшем их титр нарастает. Положительными реакциями принято считать четырехкратное увеличение показателей (во второй сыворотке). Комплементсвязывающие агенты сохраняются в крови переболевших в течение года.

Кроме РСК при иммунологической диагностике японского энцефалита используют реакцию подавления гемагглютинации (РПГА) и реакцию нейтрализации (РН).

Дифференциальная диагностика проводится, в первую очередь, с клещевым энцефалитом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (геморрагический нефрозо-нефрит), первичными серозными менингитами, диабетической или уремической комой, острыми нарушениями мозгового кровообращения, тяжелыми формами токсического гриппа. В пользу японского энцефалита свидетельствуют эпиданамнез, преобладание глубоких расстройств сознания количественного и качественного типа, гиперкинезы.

Лечение. Терапия японского энцефалита является в значительной мере *симптоматической*. Используют противоотечные средства, 40% раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой, витамины группы В, ноотропные препараты, средства, улучшающие трофику и метаболизм головного мозга, антигипоксанты и антиоксиданты. Для предупреждения вторичной инфекции — антибиотики широкого спектра, по показаниям — кардиотропные препараты, антиконвульсанты, седативные и антинеуралгические. При развитии коматозного состояния с расстройствами дыхания осуществляют перевод на искусственную вентиляцию легких, оксигенотерапию. При психомоторном возбуждении — литические смеси. В период реконвалесценции — витамины, ГАМК назначают эргические средства, прозерин, биогенные стимуляторы.

Применявшиеся ранее для первичной профилактики и лечения сыворотки (гипериммунная сыворотка лошадей, сыворотка реконвалесценто́в) в настоящее время практически не используют из-за риска аутоиммунных реакций (энцефаломиелиты).

Прогноз. Высокая летальность, особенно в первую неделю болезни, обуславливает сложный прогноз. Переболевшие длительно предъявляют астенические жалобы. В ходе болезни развивается снижение интеллекта, органические неврологические симптомы, которые с течением времени в той или иной степени могут исчезать.

Экспертиза. Экспертное заключение выносится в зависимости от результатов лечения, чаще принимается постановление о негодности к военной службе. Офицерам при незначительно выраженных остаточных явлениях (астенические синдромы) может предоставляться отпуск по болезни, санаторно-курортное лечение.

Профилактика и мероприятия в очаге. Основным мероприятием в очаге является уничтожение личинок комаров в водоемах. Кроме того, возникает необходимость в тщательном засетчивании окон, смазывании открытых частей тела репеллентами (диметилфталатом с нанесением его на низ брюк, обшлага рубашки), также целесообразно использование сеток Павловского.

Перед работой в эпидемическом очаге подкожно вводят формоловую вакцину.

ВЕНЕСУЭЛЬСКИЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ ЛОШАДЕЙ

Синонимы: венесуэльский энцефалит лошадей, ВЭ; *Encephalomyelitis Equina* — лат., *Venezuelan Equina Encephalomyelitis* — англ., *Venezuelan encephalomyelite* — фр., *Venezuelan Enzephalomyelitis* — нем., *VEE*.

Венесуэльский энцефаломиелит лошадей — острое трансмиссивное антропозоонозное нейроинфекционное заболевание. Характеризуется лихорадкой, синдромом общей инфекционной интоксикации, поражением центральной нервной системы, иногда развитием очаговой пневмонии.

Этиология. Возбудитель — арбовирус семейства тогавирусов, рода альфавирусов, группы А. Диаметр вириона от 40–45 до 120 нм, геном представлен односпиральной РНК. На основании результатов серологических тестов и олигонуклеотидных отпечатков был выявлен комплекс вирусов венесуэльского энцефалита лошадей: подтипы с IА по IЕ, II (Болотистая местность), III (Мукамбо) и IV (Пиксуна). Подтип IА вызвал эпидемию в Венесуэле, а IВ был обнаружен в Эквадоре в 1963 г. Они распространились по всей Центральной Америке, Мексике и Южному Техасу, вызвав там в 1971 г. эпидемию, сопровождавшуюся 76 случаями заболевания человека. В начале 1973 г. около 4000 случаев заболевания было отмечено в Перу. Вирусы венесуэльского энцефалита лошадей чувствительны к хлороформу, этиловому эфиру, этиловому и бутиловому спиртам, фенолу. Могут длительно сохраняться в 50% растворе буферного глицерина при 70°C. Нагревание вирусодержащей суспензии до 60°C инактивирует вирус через 10 мин, а до 80°C — через 3 мин. Высококонтрагиозен для человека, обезьян, домашних животных (лошади, осла, собаки, кошки) и некоторых мелких грызунов. Хорошо растет на куриных эмбрионах и в культуре клеток. Высокочувствительными животными к вирусу являются морские свинки. Через 12–24 часа после внутрибрюшинного заражения у животных возникает лихорадка, а по прошествии 48–96 часов они погибают. Нередко заражение животных воспроизводится через искусственную ранку на коже. Вирусами в разведении 10^{-90} – 10^{-10} , что вызывает у них тяжелое заболевание. У хлопковых мышей после внутрибрюшинного заражения 4 дня наблюдается вирусемия, а на 8-й день после заражения обнаруживаются антигемагглютинины.

Эпидемиология. Заболевание первоначально представляло собой болезнь лошадей и других млекопитающих. Признаки инфекции у человека были обнаружены в Венесуэле, Колумбии, Эквадоре, Панаме, Суринаме, Гвиане, Гватемале, Гондурасе, Мексике, Бразилии, Аргентине, Перу, Флориде, Техасе, на Кюрасао и в Тринидаде. Каждый подтип вируса ВЭЛ имеет собственного энзоотического переносчика. Наиболее распространен энзоотический цикл между комарами *Culex* и лесными грызунами. Энзоотические переносчики вируса инфицируют людей, посещающих влажные тропические леса или болота, сборщиков каучука, военнослужащих, дислоцированных в эндемичных районах. Во время эпизоотии переносчиками вируса служат многие виды комаров, в частности, *Aedes*, *Mansonia*, *Psorophora*. Вирус имеет широкий спектр хозяев среди диких млекопитающих, включая обезьян капуцинов, крыс, мышей, опоссумов, американских зайцев, лис и летучих мышей, которые инфицируются естественным путем. Кроме лошадей, болеют также крупный рогатый скот и свиньи в Мексике, козы и овцы в Венесуэле. Вирус хорошо размножается в организме млекопитающих, создавая высокий титр антител в крови. Так, у инфицированных лошадей их титр в миллилитре крови может достигать 10 мышинных летальных доз при внутрибрюшинном введении. Несмотря на то, что в естественных условиях вирусом ВЭЛ могут быть инфицированы 29 видов диких птиц (чаще это цапли, гнездящиеся колониями, и связанные с ними виды), остается неизвестным, достаточен ли уровень вирусемии у этих птиц для инфицирования комаров-переносчиков. В первые 3 дня заболевания вирусемию выявили у 60% больных. Уровни вирусемии при этом были достаточно высоки для того, чтобы человек мог выступать в качестве резервуара инфекции. У некоторых больных вирус удается изолировать из смывов глотки, что указывает на возможность передачи инфекции от человека к человеку. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что естественным переносчиком является комар, а первичным резервуаром — либо дикие, либо домашние наземные млекопитающие. Однако в естественных условиях инфекция может

наблюдаться и без участия членистоногих переносчиков. Известны случаи лабораторного заражения, явившегося результатом вдыхания аэрозолей.

Патогенез. Вирус проникает в организм человека через поврежденную кожу или слизистую оболочку дыхательных путей. После укуса комара возбудители попадают в лимфу или через поврежденные кожные сосуды — в кровь. В период вирусемии они достигают нервной системы, вызывая в нервных клетках дегенеративные изменения. Вирусемия продолжается в среднем до 5 дней. Одновременно поражаются другие внутренние органы, в том числе клетки поджелудочной железы. Восприимчивы к заболеванию все возрастные группы людей. Перенесенное заболевание оставляет прочный иммунитет. Патологоанатомическая картина характеризуется изменениями в центральной нервной системе, свойственными энцефалитам.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* варьирует от 2 до 5 дней, после чего внезапно появляются головная боль, лихорадка (часто сопровождающаяся ознобами), недомогание, миалгии, тошнота, рвота, понос, боли в горле. В большинстве случаев инфекция протекает в виде нетяжелого острого фебрильного заболевания, не сопровождающегося неврологическими осложнениями. У части больных развиваются признаки воспаления мозговых оболочек (серозный менингит), фотофобии, судороги, нарушения сознания, тремор и диплопия. Наблюдаются мозжечковые и вестибулярные расстройства, парезы глаз двигательных нервов, исчезновение брюшных рефлексов, симптомов Бабинского, Гордона, Оппенгейма. Описаны и более тяжелые проявления болезни. В этих случаях быстро развиваются признаки менингоэнцефаломиелита, кома и наступает смерть.

У 30% больных увеличиваются лимфатические узлы. Первоначально число лейкоцитов остается в пределах нормы; 80% из них составляют нейтрофильные гранулоциты. На 3-й день у 30% больных развивается лейкопения. В цереброспинальной жидкости обнаруживают плеоцитоз с незначительным повышением концентрации белка при нормальном уровне содержания глюкозы. В дальнейшем в крови определяются лейкопения, анаэозинофилия, сдвиг в сторону молодых нейтрофилов, моноцитоз.

В нетяжелых случаях симптомы заболевания сохраняются в течение 3–5 дней, при более серьезном течении заболевания — в течение 8 дней; крайне редко лихорадка может длиться до 3 нед. В случае двухфазного течения заболевания повторные симптомы появляются на 6–9-й день. Описан случай развития петехий на мягком небе и рвоты “кофейной гущей” у одного пациента. Во время эпидемии в Венесуэле в 1962 г. было зарегистрировано и изучено почти 16 000 случаев острого течения инфекции. У 38% больных был диагностирован энцефалит, однако лишь у 3–4% из них имелись тяжелые неврологические расстройства, судороги, нистагм, сонливость, возбуждение или менингит. Летальность составила менее 0,5%, преимущественно среди детей раннего возраста.

Период реконвалесценции отличается длительной астенизацией, остаточными нарушениями функций соматической и вегетативной нервной системы, которые сохраняются до 3 мес и более.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз устанавливают на основании эпиданамнеза, клинических признаков (лихорадка, миалгии, оболочечные симптомы, другие неврологические расстройства), лабораторных данных (лейкопения, анаэозинофилия, моноцитоз). Подтверждают его выделением вируса из крови, ликвора и носоглоточных смывов (проводится в специально оборудованных боксах ввиду его высокой контагиозности). В острой стадии болезни этими материалами заражают подкожно или интрацеребрально белых мышей, а также хориоаллантоисную оболочку куриных эмбрионов. Серологическая диагностика основывается на исследовании парных сывороток в РТГА, РСК и РН вируса гомологичными сыворотками.

Дифференциальная диагностика проводится с другими арбовирусными инфекциями, проявляющимися главным образом лихорадкой, недомоганием, головной

болью и миалгией (флеботомная лихорадка, колорадская клещевая лихорадка, лихорадка долины Рифт).

Лечение. Применяется *комплексное патогенетическое лечение*. Как можно раньше после начала заболевания вводят внутримышечно по 3–6 мл противэнцефалитного лошадиного иммуноглобулина в течение 2–3 дней подряд. В первый день препарат вводят дважды с интервалом 10–12 ч.

Прогноз. Летальность в пределах 0,4–0,7%; главным образом среди детей. В большинстве случаев наблюдается полное выздоровление с обратным развитием неврологической симптоматики. Длительная астенизация.

Профилактика и мероприятия в очаге. Профилактические мероприятия направлены на истребление переносчиков (комаров) и иммунизацию людей и домашних животных живой вакциной. При этом иммунизируют только лиц, работающих в эндемичных регионах и подвергающихся риску заражения по роду профессиональных занятий. Эффективность существующих вакцин у людей невысока. Более эффективны вакцины, предупреждающие заболевание у лошадей. В очагах необходимо выявлять все случаи заболевания с обязательной изоляцией заболевших, поскольку не исключается воздушно-капельный путь передачи инфекции.

ВОСТОЧНЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ ЛОШАДЕЙ

Синонимы: Восточный лошадиный энцефаломиелит, Восточный лошадиный энцефалит. Восточно-американский энцефаломиелит; *Encephalomyelitis equorum orientalis* — лат., *Eastern equine encephalomyelitis* — англ., *Pferdenenzephalitis* — нем., *Encephalite des equines de Orient* — франц., *Encephalitis equina americana orientalis* — исп., ЕЕЕ.

Восточный лошадиный энцефаломиелит (ВЛЭ) — острое нейровирусное трансмиссивное заболевание, протекающее у животных и человека с тяжелым поражением центральной нервной системы.

Этиология. Возбудитель — альфавирус группы А семейства тогавирусов экологической группы арбовирусов, впервые выделен в 1933 г. из мозга больных животных во время вспышки заболевания среди лошадей в Нью-Джерси. Первое зарегистрированное заболевание человека наблюдалось в Массачусетсе в 1938 г. Вирус имеет сферическую форму, размеры от 54 до 125 нм, малоустойчив к нагреванию (быстро инактивируется при температуре 56°C и выше). Хорошо сохраняется при –70°C в 50% глицерине. УФ-лучи подавляют вирус в течение 15 мин. В естественных условиях высокой чувствительностью к вирусу обладают лошади, ослы, коровы. Из лабораторных животных чувствительны белые мыши, крысы, морские свинки, кролики, кошки, обезьяны. Вирус хорошо растет на куриных эмбрионах и в культурах тканей.

Эпидемиология. Восточный лошадиный энцефаломиелит распространен вдоль восточного побережья Американских континентов от США до Аргентины. Очаги обнаружены в Канаде, Мексике, Панаме, Бразилии, на Кубе, в западных областях Мичигана и Южной Дакоте. Имеются сообщения о выделении вируса в Таиланде, на Филиппинах, в Чехии, Словакии, Польше, СНГ (Сибирь, Казахстан). Эпидемии обычно возникают поздней осенью или ранней весной. Эпизоотии у лошадей предшествуют возникновению заболеваний у человека на 1–2 нед. Заболевают главным образом дети младшего возраста и взрослые старше 55 лет. В возрасте от 15 до 54 лет болезнь часто протекает бессимптомно. Переносчиками инфекции являются комары рода *Aedes* (9 видов) и *Culex* (2 вида); резервуаром — птицы (краснокрылые трупиалы, воробьи, фазаны). Не исключена роль в качестве переносчиков клещей и вшей, паразитирующих на птицах.

Патогенез. В процессе вирусемии вирус проникает в нервные клетки, главным образом, базальных ганглиев и продолговатого мозга. Поражаются также кора полушарий, гиппокамповые извилины, процесс может переходить на белое вещество головного мозга. В ткани мозга наблюдаются лизис нервных клеток, некротические очаги со скоплениями

вокруг них лейкоцитов и гистиоцитов. На месте гибели клеток разрастается глия. Вокруг сосудов возникают инфильтраты из лимфоцитов, моноцитов и полиморфноядерных лейкоцитов, местами отмечается эндоартериит, тромбоз сосудов и очаговое размягчение вещества мозга. Наблюдается воспалительная реакция в мозговых оболочках.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* 5–15 дней. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до 39–40°C и сильной головной боли. Через 1–2 дня, как правило, наступает значительное улучшение общего состояния больного, длящееся 2–3 дня. Затем вновь повышается температура тела. Считается, что гипертермия может иметь центральное происхождение. Развиваются оболочечные симптомы, появляются нарушения сознания вплоть до комы, эпилептиформные судороги. Наблюдается диффузное повышение мышечного тонуса, реже — опистотонус. Возможны парезы и параличи.

При поражении ствола головного мозга развиваются расстройства дыхания центрального происхождения. В ликворе — высокий плеоцитоз (около 1000 клеток в 1 мкл) с преобладанием вначале нейтрофилов, позже — лимфоцитов, повышенное содержание белка. В периферической крови — нейтрофильный лейкоцитоз. Может отмечаться гиперлейкоцитоз. Заболевание длится 1–3 нед.

Осложнения. У реконвалесцентов могут наблюдаться стойкие нарушения функций нервной системы в виде дизартрии, моторных расстройств, судорог, патологических рефлексов, психических расстройств. Иммунитет стойкий пожизненный.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз устанавливают на основании эпидпредпосылок, характерных клинических и лабораторных данных. Для лабораторной расшифровки применяют ИФА, позволяющий обнаружить специфические антитела класса IgM как в цереброспинальной жидкости, так и в крови, что делает возможным относительно раннюю диагностику инфекции. Проводят также РСК, РТГА и РН. Диагностическим считается нарастание титров антител в 4 и более раза.

Лечение патогенетическое. В остром периоде болезни вводят по 2–6 мл противознцевалитного лошадиного иммуноглобулина 2–3 дня подряд. В первый день лечения препарат вводят дважды с интервалом 10–12 ч.

Прогноз. При манифестных формах во время вспышек летальность составляет 20–30%, а иногда — до 70% и выше. В то же время доказано существование бессимптомных форм. Соотношение бессимптомного и клинического течения энцефалита составляет приблизительно 25:1. У детей моложе 10 лет высока вероятность тяжелых последствий: отставание в умственном развитии, судороги, слепота, глухота и др.

Профилактика и мероприятия в очаге. В эндемичных районах проводят вакцинацию населения и лошадей (формализированная вакцина), а также борьбу с комарами, которая состоит в уничтожении как окрыленных насекомых, так и преимагинальных фаз их развития инсектицидными препаратами. Используют репелленты.

ЗАПАДНЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ ЛОШАДЕЙ

Синонимы: Западный лошадиный энцефаломиелит; *Encephalomyelitis equorum occidentalis* — лат.; *Western equine encephalomyelitis* — англ.; *Encephalite des equades des occidentales* — франц.; *Pferdenzephallitis* — нем.; *Encephalitis equina occidentalis* — укр.; WEE.

Западный энцефаломиелит лошадей — острое нейровирусное трансмиссивное заболевание, характеризующееся лихорадкой, симптомами общей интоксикации и поражением центральной нервной системы.

Этиология. Возбудитель — альфа-вирус группы А семейства тогавирусов экологической группы арбовирусов. Выделен в 1930 г. в Калифорнии у лошадей с энцефалитом. В 1938 г. его выделили у человека, умершего от инфекционного заболевания. Имеет округлую форму, диаметром от 25 до 40 нм, хорошо сохраняется в

замороженном и высушенном состоянии. При температуре 60°C погибает в течение 10 мин, под влиянием ультрафиолета — за 15–20 мин. К вирусу чувствительны белые мыши, хомяки, крысы, морские свинки, кролики, щенки. Культивируется на куриных эмбрионах.

Эпидемиология. Болезнь регистрируется в США, Канаде, Центральной и Южной Америке (Гайана, Бразилия, Аргентина), особенно часто в Центральной Калифорнийской долине, обычно в начале и в середине лета. Резервуаром инфекции являются дикие птицы (гуси, утки, фазаны и др.). Переносчики — комары *Culex tarsalis*, возможно другие виды.

Патогенез. Во время вирусемии возбудитель проникает в мозг. В мозговых оболочках развивается умеренное воспаление с преимущественной реакцией лимфоидных клеток. Наиболее выраженные изменения возникают в нервных клетках головного и спинного мозга, особенно в коре больших полушарий головного мозга (характерна гибель клеток Пуркинье), коре мозжечка, хвостатых и чечевидных ядрах, висцеро-латеральных ядрах зрительных бугров. Наряду с поражением нейронов определяются околосоудистые клеточные инфильтраты и выраженная глиозная реакция, местами — очаги размягчения вещества мозга, иногда образуются кисты в белом веществе полушарий, коре и базальных ганглиях.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* от 4 до 21 сут (чаще 5–10 дней). Характерны продромальные явления в виде общего недомогания, головных болей, сонливости, иногда диспепсических расстройств. Через 2–3 дня состояние больных резко ухудшается, температура тела резко повышается до 40–41°C, усиливается головная боль, появляются выраженные миалгии, отмечаются тошнота, рвота, нарушается сознание. На фоне общемозговых симптомов возникают признаки очагового поражения нервной системы: атаксия, нистагм, дизартрия, тремор, гипорефлексия. У 10–15% больных развиваются параличи. В цереброспинальной жидкости обнаруживают умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (350–400 клеток в 1 мкл), незначительно увеличенное количество белка и сахара. В крови — нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. Продолжительность болезни от 1 до 3 нед.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностика основана на определении гемагглютининов, комплементсвязывающих и вируснейтрализующих антител путем исследования парных сывороток в реакциях РТГА, РСК и РН. Вирус может быть выделен из крови и ликвора в острой стадии болезни на клетках куриного эмбриона.

Дифференциальная диагностика проводится с другими арбовирусными энцефалитами (восточный, Сент-Луис, Калифорнийский и др.).

Лечение. Назначают такую же патогенетическую и симптоматическую терапию, как и при других вирусных энцефалитах. Показано раннее введение по 3–6 мл противэнцефалитного лошадиного иммуноглобулина в течение 2–3 дней подряд. В первый день лечения препарат вводят дважды с интервалом 10–12 ч.

Прогноз. Летальность у взрослых — до 8–10%, у детей — 15–20%. Остаточные явления отмечаются редко.

Профилактика и мероприятия в очаге. Проводят двукратную вакцинацию населения в эндемичных по лошадиному энцефаломиелиту районах формоловой вакциной. Для борьбы с комарами используют инсектициды, а для защиты от их укусов — репелленты.

ЭНЦЕФАЛИТ СЕНТ-ЛУИ

Синонимы: энцефалит Сан-Луи, американский энцефалит; *Encephalitis americana* — лат.; *Saint-Lois encephalitis* — англ.; *Americanische Encephalitis* — нем.; *Encephalite americane* — франц.; *Encephalitis americana* — вен.

Энцефалит Сент-Луи — острое нейровирусное заболевание, характеризующееся признаками общей инфекционной интоксикации и поражением центральной нервной

системы. Впервые признан как самостоятельное заболевание во время вспышки в городе Сент-Луи (Миссури) в 1933 г.

Этиология. Возбудитель — флавивирус группы В семейства тогавирусов экологической группы арбовирусов. Ассоциирован с энцефалитом. Имеет размеры от 20 до 30 нм, хорошо переносит замораживание, высушивание и пребывание в глицерине. Быстро разрушается при нагревании выше 56°C. Имеет антигенное родство с возбудителями японского и западнонильского энцефалита.

Эпидемиология. Распространен в США (Техас, Нью-Джерси, Флорида), в Карибском регионе, в Бразилии, Колумбии, Аргентине, Суринаме, Мексике, Панаме, в Республике Тринидад и Тобаго, на Ямайке. **Источник инфекции** — дикие птицы (воробьи, голубые сойки и голуби) и, в меньшей степени, млекопитающие. Переносчики — комары *Culex pipiens*, *quinque fasciatus*, *stigmatosornOf tarsalis fatigaus?* и др. Характерна сезонность с июля по сентябрь с преобладанием в августе и начале сентября. Заболевают люди, главным образом, старше 35 лет.

Патогенез. Входные ворота — кожа. Вирус после укуса комара распространяется по организму гематогенным путем, поражает внутренние органы, но особенно интенсивное размножение наблюдается в центральной нервной системе.

Вирус поражает нервные клетки коры больших полушарий головного мозга, базальных ганглиев, варолиева моста, среднего, продолговатого и спинного мозга. Возникают тяжелые изменения нервных клеток вплоть до их гибели, явления нейронафагии, разрастание глии. Выявляются отек, полнокровие сосудов, мелкие кровоизлияния, периваскулярная очаговая и диффузная инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками, реже — полиморфноядерными лейкоцитами, местами образуются участки некроза серого и белого вещества. Выражены также гиперемия, отек и клеточная инфильтрация (преимущественно лимфоцитами) оболочек мозга. Постоянно определяется набухание и некроз эпителия канальцев почек.

Симптомы и течение. Инкубационный период длится от 4 до 21 дня, чаще 10–15 дней. Заболевание возникает остро, нередко внезапно; появляются выраженная общая слабость, недомогание, головная боль, боль в мышцах. Температура тела повышается до 40–41°C и держится на высоких цифрах в течение 7–10 дней. Характерны головокружение, тошнота, рвота. На 2–3-й день развиваются менингеальные и общемозговые симптомы. Отмечаются ригидность мышц затылка, положительные симптомы Кернига и Брудзинского. Появляются сонливость, светобоязнь, спутанность сознания, нарушение речи (дизартрия, скандированная речь, реже афазия), иногда бред. Глубокое нарушение сознания (кома) в отличие от комариного или японского энцефалита встречается редко.

В остром периоде болезни наблюдаются двигательные расстройства, повышение мышечного тонуса, охватывающее всю скелетную мускулатуру и мышцы конечностей. Иногда отмечаются спастические парезы, гиперкинезы — тремор губ, языка, рук. Бывают эпилептиформные припадки. Сухожильные рефлексы в начале заболевания несколько повышены, к концу — понижены. Исчезают брюшные рефлексы. Наиболее постоянны симптомы Бабинского, Гордона и Оппенгейма. Признаки раздражения коры головного мозга выражаются в клонических судорогах джексоновского типа. Параличи наблюдаются редко и обычно бывают спастического типа. Приблизительно у 75% пациентов наблюдается клинически явный энцефалит, у остальных — менингит. Практически у всех больных старше 40 лет имеются клинические проявления энцефалита. Весьма характерным клиническим признаком является дизурия. Учащение мочеиспускания и дизурические явления наблюдаются более, чем у 20% больных. В крови обнаруживают нейтрофильный лейкоцитоз — 13–20 тыс. лейкоцитов в 1 мм³ со сдвигом влево. В ликворе — лимфоцитарный плеоцитоз (от 300 клеток и выше), повышенное количество белка.

Из **осложнений**, связанных с присоединением вторичной инфекции, отмечаются пневмонии и нефрит.

У части реконвалесцентов могут длительно сохраняться астеническое состояние, нарушение психики, легкие парезы. У детей к остаточным явлениям относятся гидроцефалия и слабоумие. После перенесенного заболевания остается стойкий иммунитет.

Известны молниеносные, легкие и стертые формы энцефалита Сан-Луи.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Развитие энцефалита или асептического менингита в эндемичной местности, проявляющихся лихорадкой и плеоцитозом, преимущественно с июня по сентябрь у взрослых, в особенности после 35 лет, должно заставить заподозрить энцефалит Сент-Луи.

Окончательный диагноз ставится после получения результатов исследования крови и ликвора в РТГА, РСК и РН, а также ИФА (IgM).

Лечение. Применяют патогенетические и симптоматические средства.

Прогноз. Летальность от 15 до 30%. Острый период длится 5–7 дней и заканчивается при легкой форме в течение нескольких недель, при тяжелой форме — нескольких месяцев. Остаточные расстройства в виде астении, тремора, нарушения интеллекта сохраняются на длительный срок у 5% больных. 10–40% детей в возрасте до 6 мес после заболевания задерживаются в физическом и умственном развитии (гидроцефалия, эпилептиформное состояние).

Профилактика и мероприятия в очаге. Основой профилактики является борьба с комарами и защита от их нападения. Применение формолвакцины из мозга зараженных мышей создает у привитых людей кратковременный иммунитет.

ЛИХОРАДКА ЗАПАДНОГО НИЛА

Синонимы: западно-нильский энцефалит, энцефалит Западного Нила; *Encephalitis Nili occidentalis* — лат.; *West-Nile encephalitis* — англ.

Лихорадка Западного Нила — острое трансмиссивное вирусное заболевание, характеризующееся лихорадкой, серозным воспалением мозговых оболочек (крайне редко — менингоэнцефалитом), системным поражением слизистых оболочек, лимфаденопатией и, реже, сыпью.

Впервые вирус лихорадки западного Нила был выделен из крови больного человека в 1937 г. в Уганде. В последующем появились указания на широкое распространение заболевания в Африке и Азии. Наиболее часто заболевание встречается в странах Средиземноморья, особенно в Израиле и Египте. Описаны случаи болезни во Франции — на побережье Средиземного моря и на Корсике, а также в Индии и Индонезии. Доказано существование природных очагов заболевания в южных регионах бывшего СССР — Армении, Туркмении, Таджикистане, Азербайджане, Казахстане, Молдавии, Астраханской, Одесской, Омской областях и др.

Этиология. Возбудитель — флавивирус группы В семейства тогавирусов, размеры — 20–30 нм, содержит РНК, имеет сферическую форму. Хорошо сохраняется в замороженном и высушенном состоянии. Погибает при температуре выше 56°C в течение 30 мин. Инактивируется эфиром и дезоксихолом. Обладает гемагглютинирующими свойствами.

Переносчиками вируса являются комары, иксодовые и аргасовые клещи, а резервуаром инфекции — птицы и грызуны. Лихорадка западного Нила имеет отчетливую сезонность — позднее лето и осень. Чаще заболевают люди молодого возраста.

Патогенез. Механизм заражения и пути распространения вируса в организме человека такие же, как при других комариных энцефалитах. Однако не всегда вирусемия приводит к поражению нервной ткани. Известны случаи латентной инфекции. Возбудитель тропен не только к клеткам центральной нервной системы, но и к эндотелию

сосудов; возможно персистирование вируса в организме человека в течение относительно длительного времени (более 1–2 мес).

Симптомы и течение. Инкубационный период колеблется от нескольких дней до 2–3 нед (чаще 3–6 дней). Заболевание начинается остро с быстрого повышения температуры тела до 38–40°C, сопровождающегося ознобом. У некоторых больных повышению температуры тела предшествуют кратковременные явления в виде общей слабости, понижения аппетита, усталости, чувства напряжения в мышцах, особенно в икроножных, потливости, головных болей. Лихорадочный период продолжается в среднем 5–7 дней, хотя может быть и очень коротким — 1–2 дня. Температурная кривая в типичных случаях носит ремиттирующий характер с периодическими ознобами и повышенной потливостью, не приносящей больным улучшения самочувствия.

Заболевание характеризуется резко выраженными явлениями общей интоксикации: сильная мучительная головная боль с преимущественной локализацией в области лба и глазниц, боли в глазных яблоках, генерализованные мышечные боли. Особенно сильные боли отмечаются в мышцах шеи и поясницы. У многих больных наблюдаются умеренные боли в суставах конечностей, припухлости суставов не отмечается. На высоте интоксикации нередко возникают многократные рвоты, аппетит отсутствует, появляются боли в области сердца, чувство замирания и другие неприятные ощущения в левой половине грудной клетки. Может отмечаться сонливость.

Кожа, как правило, гиперемирована, иногда может наблюдаться макулопапулезная сыпь (5% случаев). Редко, обычно при длительной и волнообразной лихорадке, сыпь может приобретать геморрагический характер. Практически у всех больных выявляются выраженная гиперемия конъюнктив век и равномерная инъекция сосудов конъюнктив глазных яблок. Надавливание на глазные яблоки болезненно. У большинства больных определяются гиперемия и зернистость слизистых оболочек мягкого и твердого неба. Однако заложенность носа и сухой кашель встречаются сравнительно редко. Часто наблюдается увеличение периферических лимфатических узлов (обычно подчелюстных, углочелюстных, боковых шейных, подмышечных и кубитальных). Лимфатические узлы чувствительны, либо слабо болезненны при пальпации (полилимфаденит).

Отмечается тенденция к артериальной гипотензии, приглушенность тонов сердца, на верхушке может выслушиваться грубый систолический шум. На ЭКГ могут выявляться признаки гипоксии миокарда в области верхушки и перегородки, очаговые изменения, замедление атриовентрикулярной проводимости. Патологические изменения в легких, как правило, отсутствуют. Очень редко (0,3–0,5%) может развиваться пневмония. Язык обычно обложен густым серовато-белым налетом, суховат. При пальпации живота часто определяются разлитые боли в мышцах передней брюшной стенки. Отмечается склонность к задержке стула. Примерно в половине случаев выявляются умеренное увеличение и чувствительность при пальпации печени и селезенки. Могут наблюдаться желудочно-кишечные расстройства (чаще поносы по типу энтерита без болей в животе).

На фоне описанных выше клинических проявлений обнаруживается **синдром серозного менингита** (у 50% больных). Он характеризуется диссоциацией между слабо выраженными оболочечными симптомами (ригидность мышц затылка, симптом Кернига, реже симптомы Брудзинского) и отчетливыми воспалительными изменениями в ликворе (плеоцитоз до 100–200 клеток в 1 мкл, 70–90% лимфоциты); возможно небольшое повышение содержания белка. Характерна рассеянная очаговая неврологическая микросимптоматика (горизонтальный нистагм, хоботковый рефлекс, симптом Маринеску–Радовичи, легкая асимметрия глазных щелей, снижение сухожильных рефлексов, отсутствие брюшных рефлексов, диффузное снижение тонуса мышц. У части больных выявляются симптомы радикулоалгии без признаков выпадения. Собственно энцефалитические симптомы наблюдаются крайне редко, но длительно сохраняются признаки смешанной сомато-цереброгенной астении (общая слабость, потливость, подавленность психики, бессоница, ослабление памяти).

Диагноз и дифференциальный диагноз основывается на клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Основными клиническими признаками являются: острое начало заболевания, сравнительно короткий лихорадочный период, серозный менингит, системное поражение слизистых оболочек, лимфатических узлов, органов ретикулоэндотелиальной системы и сердца. Редко может наблюдаться сыпь.

Эпидемиологическими предпосылками могут являться пребывание в эндемичной по лихорадке западного Нила местности — Северная и Восточная Африка, Средиземноморье, южные районы нашей страны, сведения об укусах комаров или клещей в указанных регионах.

Общие анализы крови и мочи, как правило, не выявляют патологических изменений. Может наблюдаться лейкопения, у 30% больных число лейкоцитов менее $4 \cdot 10^9$ /л. В ликворе — лимфоцитарный плеоцитоз (100–200 клеток), нормальное или незначительное повышенное содержание белка. Лабораторная расшифровка обеспечивается серологическими реакциями РТГА, РСК и РН методом парных сывороток. Однако поскольку многие флавивirusы обладают близким антигенным родством, то выявление в сыворотках крови антител к одному из них может быть обусловлено циркуляцией другого вируса. Наиболее достоверным доказательством наличия инфекции, вызванной вирусом западного Нила, является обнаружение возбудителя. Из крови больного вирус выделяют в культуре клеток МК-2 и на мышях массой 6–8 г (внутриголовное заражение). Идентификацию возбудителя осуществляют прямым методом флюоресцирующих антител с использованием видоспецифического люминисцирующего иммуноглобулина к вирусу западного Нила.

Дифференциальную диагностику следует проводить с другими арбовирусными инфекциями, микоплазмозом, орнитозом, листереллезом, токсоплазмозом, туберкулезом, риккетсиозом, сифилисом, гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями, энтеровирусной инфекцией, острым лимфоцитарным хориоменингитом.

Лечение. В остром периоде заболевания больные нуждаются в постельном режиме. Им назначают витамины и другие общеукрепляющие средства. При выраженном менингеальном синдроме показана повторная спинномозговая пункция и терапия стероидными гормонами. Специфического лечения нет. Проводят патогенетическую и симптоматическую терапию.

Прогноз. Заболевание имеет склонность к волнообразному течению. Могут наблюдаться 1–2 рецидива болезни (с интервалом в несколько дней). Первая волна характеризуется чаще всего серозным воспалением оболочек мозга, вторая — поражением сердца, третья — катаральными явлениями. Течение заболевания доброкачественное. Несмотря на длительную астению в периоде реконвалесценции, выздоровление полное. Остаточных явлений и летальных исходов не наблюдается.

Профилактика и мероприятия в очаге. Предупредительные мероприятия основываются на борьбе с комарами и защите от их укусов.

КАЛИФОРНИЙСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ (ENCERPHALITIS CALIFORNIAE)

Калифорнийский энцефалит — острое вирусное заболевание, протекающее с поражением центральной нервной системы.

Этиология. Возбудитель — вирус калифорнийского энцефалита рода буньявирусов семейства буньявирусов экологической группы арбовирусов, имеет размеры 40–45 нм, сферической формы. К вирусу восприимчивы мыши-сосунки после кормления на них комаров, зараженных возбудителями. При заболевании вирус обнаруживают в мозге животного.

После инфицирования комары опасны как переносчики возбудителя через 3–4 нед (при условии оптимальной температуры окружающего воздуха +23,9°C). Специфический вирусный антиген содержится в цитоплазме клеток слюнных желез. Вирус имеет антигенное родство с целой группой буньявирусов — так называемая Калифорнийская антигенная группа (вирусы Лакросс, Тагина, Инкоо, Каньона Джеймстаун, снежной лапы зайца).

Встречается в основном в Северной Америке, преимущественно на Среднем Западе в сельской зоне. Заболевают чаще дети в возрасте 5–10 лет, мужского пола. В общей структуре арбовирусных энцефалитов на энцефалиты, вызванные вирусами калифорнийской антигенной группы приходится от 20 до 60%.

Патогенез и гистопатология центральной нервной системы аналогичны другим арбовирусным энцефалитам.

Симптомы и течение. Характерны лихорадка с головной болью, асептический менингит и энцефалит. Клинические проявления менингита и энцефалита при различных по этиологии заболеваниях калифорнийской группы очень сходны, что затрудняет постановку этиологического диагноза без дополнительных эпидемиологических и серологических данных.

Имеются возрастные различия в проявлениях арбовирусных энцефалитов. У детей до 1 года единственным стойким симптомом является внезапное развитие лихорадки (39–40°C), часто сопровождаемое судорогами. Наблюдается выбухание родничка, ригидность конечностей, патологические рефлексы. В возрасте 5–14 лет отмечаются жалобы в течение 2–3 дней на головную боль, лихорадку, сонливость, затем появляются тошнота, рвота, мышечные боли, фотофобия, судороги (при КЭ — у 25% всех больных). Обнаруживается затылочная ригидность и тремор при целенаправленных движениях. У взрослых внезапно появляются лихорадка, тошнота, рвота, головная боль. Через 24 ч развиваются спутанность сознания, дезориентация. Может наблюдаться конъюнктивальная инъекция и кожная сыпь. Заметны расстройства мышления. Могут развиваться геми- или монопарезы. Лихорадка и неврологические симптомы сохраняются от нескольких дней до 1 мес, но чаще — 4–14 дней.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Для Калифорнийского энцефалита весьма характерны судороги (эпилептические припадки) в острой фазе болезни (25% больных) и отклонения в поведении больных (15%). В крови — небольшой нейтрофилез, в ликворе — вначале нейтрофильный, затем лимфоцитарный плеоцитоз (до 1000 кл) и небольшое повышение концентрации белка. Специфическая диагностика основана на выделении вируса или определении антител, титр которых повышается в фазу выздоровления (РТГА, РСК, РИ).

Дифференцировать следует с другими энцефалитами, в том числе энцефалитом каньона Джеймстаун (встречается редко, чаще болеют взрослые), энцефалитом Тагина (зарегистрирован у детей и в Европе; характеризуется лихорадкой, фарингитом, пневмонитом, желудочно-кишечными симптомами и асептическим менингитом).

Лечение. Терапия носит патогенетический и симптоматический характер. Часто необходимо использование противосудорожных средств. Требуется тщательный уход за коматозными больными.

Прогноз. Летальность 2%. Остаточные явления — в виде выраженной астении, реже (30%) — органические синдромы (парезы, психоорганические изменения).

Профилактика и мероприятия в очаге. Предупредительные мероприятия основываются на борьбе с комарами и защите от их укусов.

ЛИХОРАДКА РИФТ-ВАЛЛИ

Синоним: лихорадка долины Рифт, *Febris Rift-Vallee* — лат.; *Fievre de la vallee du Rift* — франц.

Лихорадка долины Рифт — острое вирусное трансмиссивное заболевание, характеризующееся лихорадкой, общей интоксикацией, поражением центральной нервной системы, органа зрения, геморрагическими проявлениями и желтухой.

Впервые описана у человека во время эпидемии в долине Рифт в Кении (Южная Африка) в 1950–1951 гг. В 1977 г. Лихорадка долины Рифт пересекла Сахару и вызвала массовые вспышки в Египте (зарегистрировано 200 000 заболевших, 598 из них погибли).

Этиология. Возбудитель — вирус Рифт-Валли относится к роду флебовирусов, семейства буньявирусов экологической группы арбовирусов. Распространен в Южной и Восточной Африке.

Вирус обнаружен у комаров *Culex pipiens*, *Eretmapodites chrysogaster*, *Aedes cabbalus*, *Aedes circumluteolus*, *Culex theiler* L. Возможно, что в Египет заболевание было занесено комарами *Culex pipiens*. Несмотря на то, что антитела к вирусу обнаружены у диких полевых крыс в Уганде, резервуар заболевания неизвестен. Предположительно вирус может существовать за счет трансовариальной передачи среди комаров вида *Aedes*. Описаны случаи лабораторного заражения через дыхательные пути.

Патогенез связан с гематогенной диссеминацией возбудителя в центральную нервную систему (головной мозг, орган зрения) и внутренние органы (поражение печени). Характерны васкулиты и нарушение функций свертывающей системы крови.

Симптомы и течение. **Инкубационный период** 3–6 дней. Начало внезапное. Больной испытывает недомогание, чувство познабливания или настоящий озноб, головную боль, ретроорбитальные боли, боли в мышцах всего туловища и конечностей, боль в поясничной области. Температура тела быстро повышается до 38,3–40°C. Позже наблюдаются ухудшение аппетита, потеря вкуса, боли в эпигастрии, фотофобия. При физикальном обследовании отмечают покраснение лица и инъекцию сосудов конъюнктивы. Температурная кривая имеет двухфазный характер: первичное повышение длится 2–3 дня, за ним следуют ремиссия и повторное повышение температуры. При легких формах выздоровление наступает быстро. Однако возможны и тяжелые формы с развитием энцефалита, ретинопатии и геморрагических проявлений. Энцефалит возникает как острая инфекция, затем симптомы его затухают, но у выживших остаются тяжелые последствия.

Осложнения при тяжелых формах, как правило, связаны с геморрагическими проявлениями — генерализованные кровоизлияния или с поражением печени (желтуха). При обширном некрозе печени через 7–10 дней после начала болезни может наступить смерть.

Через 2–7 дней после начала лихорадки возможна потеря зрения, включая световое восприятие. Развиваются отек желтого пятна, кровоизлияние, васкулит, ретинит и окклюзии сосудов. У 50% больных острота зрения не восстанавливается.

В периферической крови в начале заболевания количество лейкоцитов не изменяется, но затем развивается лейкопения со снижением общего числа нейтрофильных гранулоцитов и увеличением палочкоядерных форм.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностика основана на выделении вируса из крови и инокуляции его мышам. Нейтрализующие антитела появляются на 4-й день от начала заболевания.

Дифференцировать следует с другими флебовирусными лихорадками (флеботомная лихорадка, колорадская клещевая лихорадка, лихорадка Зика).

Лечение. Специфического лечения не существует. Применяют обычные патогенетические и симптоматические средства.

Прогноз. Летальность — 0,25–0,5%. При тяжелых формах — до 50%. У оставшихся в живых тяжелые остаточные явления (последствия энцефалита и снижение зрения).

Профилактика и мероприятия в очаге. Меры профилактики заключаются в уничтожении переносчиков и применении репеллентов. Применяется убитая вакцина, созданная в США.

БЕШЕНСТВО (RABIES, LYSSA, HYDROPHOBIA)

Бешенство — вирусное заболевание, протекающее с тяжелым поражением нервной системы и заканчивающееся, как правило, смертельным исходом.

Болезнь известна человечеству на протяжении нескольких тысячелетий. Впервые описана К. Цельсом в I в. н. э. В 1885 г. Л. Пастер получил и с успехом использовал вакцину для спасения людей, укушенных бешеными животными. Вирусная природа болезни доказана в 1903 г. П. Ремленже.

Этиология. Возбудитель (вирус бешенства *Neurorhynchus rabid*) относится к группе миксовирусов рода *Lyssavirus* семейства *Rhabdoviridae*. Имеет форму винтовочной пули, размеры от 90–170 до 110–200 нм, содержит однонитевую РНК.

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 к высушиванию. Быстро инактивируется сулемой (1:1000), лизолом (1–2%), карболовой кислотой (3–5%), хлорамином (2–3%).

Вирус патогенен для большинства теплокровных животных и птиц. Различают уличный (циркулирующий в природе) и фиксированный вирус бешенства, поддерживаемый в лабораториях. Фиксированный вирус не выделяется со слюной и не может быть передан во время укуса. Размножается в различных тканевых культурах (первично трипсинизированных и перевиваемых, в культурах диплоидных клеток человека или фибробластов эмбриона хомячка), а после адаптации — на куриных и утиных эмбрионах, что используют при получении антирабических вакцин. Механизм вирусной персистенции в клеточных культурах связывается с образованием и накоплением Ди-частиц. Проникновение вируса в клетки происходит путем адсорбционного эндоцитоза — вирионы выявляются в виде включений, окруженных мембраной, адсорбированных на микротрубочках и в составе лизосом.

Эпидемиология. *Источником заражения* являются инфицированные животные (лисы, волки, собаки, кошки, летучие мыши, грызуны, лошади, мелкий и крупный рогатый скот). Заражение человека происходит при укусе или ослонении животным поврежденной кожи или слизистой оболочки. Вирус выделяется во внешнюю среду со слюной инфицированного животного или человека. Описаны случаи заболевания людей в результате укусов внешне здоровым животным, продолжающим оставаться таковым в течение длительного времени. В последние годы доказано, что помимо контактного возможны аэрогенный, алиментарный и трансплацентарный пути передачи вируса. Не исключается передача вируса от человека к человеку. Описаны несколько случаев заражения людей в результате операции по пересадке роговой оболочки глаза.

Патогенез. После внедрения через поврежденную кожу вирус бешенства распространяется по нервным стволам центростремительно, достигает центральной нервной системы, а затем опять-таки по ходу нервных стволов центробежно направляется на периферию, поражая практически всю нервную систему. Таким же периневральным путем вирус попадает в слюнные железы, выделяясь со слюной больного.

Нейрогенное распространение вируса доказывается опытами с перевязкой нервных стволов, которая предупреждает развитие болезни. Тем же методом доказывается центробежное распространение вируса во второй фазе болезни. Скорость распространения вируса по нервным стволам составляет около 3 мм/ч.

Одна из гипотез объясняет распространение вируса бешенства по аксоплазме периферических нервов к ЦНС влиянием электромагнитного поля организма на

отрицательно заряженные вирионы [Annal N., 1984]. В опытах на мышах удается достичь лечебного эффекта, подвергая животных воздействию электрического поля, создающегося путем фиксации отрицательного электрода на голове, а положительного — на лапке. При обратном расположении электродов наблюдается стимуляция инфекции.

Нельзя отрицать также роль гематогенного и лимфогенного пути распространения вируса в организме. Интересно, что последовательность аминокислот гликопротеида вируса бешенства аналогична с нейротоксином змеиного яда, избирательно связывающимся с ацетилхолиновыми рецепторами. Возможно, этим обуславливается нейротропность вируса бешенства, а связыванием его со специфическими нейротрансмиттерными рецепторами или другими молекулами нейронов объясняется развитие аутоиммунных реакций и селективное поражение некоторых групп нейронов.

Размножаясь в нервной ткани (головной и спинной мозг, симпатические ганглии, нервные узлы надпочечников и слюнных желез), вирус вызывает в ней характерные изменения (отек, кровоизлияния, дегенеративные и некротические изменения нервных клеток). Разрушение нейронов наблюдается 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. Однако максимальные изменения имеются в продолговатом мозге, особенно в области дна IV желудочка. Вокруг участков пораженных клеток появляются лимфоцитарные инфильтраты (рабические узелки). В цитоплазме клеток пораженного мозга (чаще в нейронах аммонова рога) образуются оксифильные включения (тельца Бабеша–Негри), представляющие собой места продукции и накопления вирионов бешенства.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* продолжается в среднем от 1 до 3 мес (возможны колебания от 12 дней до 1 года и более). На продолжительность инкубационного периода оказывает влияние локализация укуса. Наиболее короткая инкубация наблюдается при укусе лица, головы, затем верхних конечностей и наиболее длинная — при укусе в нижние конечности.

Выделяют 3 стадии болезни: I — начальную (депрессии), II — возбуждения, III — параличей.

I стадия. Заболевание начинается с появления неприятных ощущений в области укуса (жжение, тянущие боли с иррадиацией к центру, зуд, гиперестезия кожи), хотя рана уже может полностью зарубцеваться. Иногда вновь появляются местные воспалительные явления, рубец становится красным и припухает. При укусах в лицо наблюдаются обонятельные и зрительные галлюцинации. Температура тела становится субфебрильной — чаще 37,2–37,3°C. Одновременно возникают первые симптомы нарушения психики: необъяснимый страх, тоска, тревога, депрессия, реже — повышенная раздражительность. Больной замкнут, апатичен, отказывается от еды, плохо спит, сон у него сопровождается устрашающими сновидениями. Начальная стадия длится 1–3 дня. Затем присоединяются апатия и депрессия сменяются беспокойством, учащаются пульс и дыхание, возникает чувство стеснения в груди.

II стадия — возбуждения характеризуется повышенной рефлекторной возбудимостью и резкой симпатикотонией. Наиболее ярким клиническим симптомом бешенства является водобоязнь (гидрофобия): при попытках пить возникают болезненные спастические сокращения глотательных мышц и вспомогательной дыхательной мускулатуры. Эти явления нарастают в своей интенсивности так, что одно напоминание о воде или звук льющейся жидкости вызывает спазмы мышц глотки и гортани. Дыхание становится шумным в виде коротких судорожных вдохов.

В это время резко обостряются реакции на любые раздражители. Приступ судорог может быть спровоцирован дуновением в лицо струи воздуха (*аэрофобия*), ярким светом (*фотофобия*) или громким звуком (*акустикофобия*). Зрачки больного сильно расширены, возникает экзофтальм, взгляд устремляется в одну точку. Пульс резко ускорен, появляется обильное мучительное слюнотечение (*сиалорея*), потоотделение. На высоте приступа

возникает бурное психомоторное возбуждение (приступы буйства, бешенства) с яростными и агрессивными действиями. Больные могут ударить, укусить окружающих, плюются, рвут на себе одежду. Сознание помрачается, развиваются слуховые и зрительные галлюцинации устрашающего характера. Возможна остановка сердца и дыхания. В межприступный промежуток сознание обычно проясняется, больные могут правильно оценивать обстановку и разумно отвечать на вопросы. Через 2–3 дня возбуждение, если не наступила смерть на высоте одного из приступов, сменяется параличами мышц конечностей, языка, лица.

Период параличей связан с выпадением деятельности коры большого мозга и подкорковых образований, отличается выраженным снижением двигательной и чувствительной функций. Судороги и приступы гидрофобии прекращаются. Окружающие часто ошибочно принимают это состояние за улучшение состояния больного, но в действительности это признак близкой смерти. Температура тела повышается до 40–42°C, нарастает тахикардия, гипотония. Смерть наступает через 12–20 ч от паралича сердца или дыхательного центра. Общая продолжительность болезни 5–8 дней, редко несколько больше.

Иногда заболевание без предвестников сразу начинается со стадии возбуждения или появления параличей. У детей бешенство характеризуется более коротким инкубационным периодом. Приступы гидрофобии и резкого возбуждения могут отсутствовать. Заболевание проявляется депрессией, сонливостью, развитием параличей и коллапса. Смерть может наступить через сутки после начала болезни. В качестве вариантов течения выделяют бульбарные, паралитические (типа Ландри), менингоэнцефалитические и мозжечковые формы болезни.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Распознавание болезни основывается на эпидемиологических (укус или ослунение кожи, слизистых оболочек заболевшего человека подозрительными на бешенство животными) и клинических данных (характерные признаки начального периода, сменяющиеся возбуждением с такими симптомами как гидрофобия, аэрофобия, слюнотечение, бред и галлюцинации). В общем анализе крови отмечается лимфоцитарный лейкоцитоз при анэозинофилии. Возможно обнаружение антигена вируса бешенства в отпечатках с поверхности роговой оболочки глаза. При гибели больных исследуют аммонов рог (гистологически и иммунофлюоресцентным методом), в котором могут быть обнаружены тельца Бабеша–Негри.

Дифференцировать необходимо от столбняка, энцефалита, истероневроза, отравления атропином и стрихнином, приступов белой горячки. **Столбняк** характеризуется тетаническими судорогами, тризмом, “сардонической улыбкой”, отсутствием нарушений сознания и нормальной психикой больных.

При **энцефалитах** (летаргическом, полиомиелите и др.) до развития паралитической фазы отсутствует стадия возбуждения, сочетающаяся с гидрофобией, аэрофобией и выраженной симпатикотонией.

Картина ложного бешенства при **истероневрозе** отличается путаным анамнезом (часто укусившие животные здоровы), обилием субъективных жалоб, отсутствием объективных признаков (нет расстройств дыхания, тахикардии, расширения зрачков) и длительным течением.

Отравления препаратами исключают на основании тщательно собранного анамнеза и отсутствия характерной цикличности болезни. Приступы белой горячки не сопровождаются ни водобоязнью, ни судорогами.

Лечение. Эффективных методов лечения не существует. Проводится **симптоматическая терапия** для уменьшения страданий больного. Больного помещают в затемненную, изолированную от шума, теплую палату. Вводят в больших дозах морфин, пантопон, аминазин, димедрол, хлоралгидрат в клизмах. Введение курареподобных препаратов, перевод больного на искусственную вентиляцию легких могут продлить его

жизнь. Применение антирабического иммуноглобулина при наличии клинических симптомов болезни неэффективно.

Прогноз всегда неблагоприятный. Имеются описания единичных случаев выздоровления пациентов, получивших полный курс иммунизации антирабической вакциной и заболевших после его окончания.

Профилактика заключается в ликвидации заболеваемости бешенством среди животных и в предупреждении болезни у людей, подвергшихся укусам инфицированных животных. Проводят вакцинацию собак, уничтожают бродячих животных. При укусах рекомендуется промыть рану теплой кипяченой водой (с мылом или без него), а затем обработать ее 70% спиртом или спиртовой настойкой йода. Затем вглубь раны и в мягкие ткани, находящиеся вокруг раны, вводят антирабическую сыворотку или антирабический иммуноглобулин. Все эти мероприятия, как и последующую антирабическую вакцинацию, необходимо выполнять как можно быстрее.

Прививки против бешенства эффективны только в том случае, если их начинают не позднее 14-го дня от момента укуса. Различают антирабические прививки по безусловным и условным показаниям. По безусловным показаниям прививки проводят при укусах явно бешеных животных, а также если диагноз у укусившего животного остался неизвестным. Прививки по условным показаниям проводят при укусе животными без признаков бешенства и при карантинизации этого животного в течение 10 дней. Антитела после прививок появляются через 12–14 дней, достигают максимума через 30 сут. В связи с этим там, где можно думать о коротком инкубационном периоде (укусы в голову, лицо, множественные укусы), вводят антирабический иммуноглобулин (по безусловным показаниям в дозе 0,5 мл/кг, по условным — 0,25 мг/кг). Иммуноглобулин вводят по Безредке. Дозу вакцины (2–5 мл) и продолжительность курса устанавливают индивидуально в зависимости от локализации, характера и давности укуса. Вакцину вводят ежедневно в подкожную клетчатку живота. Средняя продолжительность курса 20–25 дней. После окончания основного курса проводят 2–3 ревакцинации с интервалом в 10 дней.

РИККЕТСИОЗЫ

Риккетсиозы — группа трансмиссивных инфекционных заболеваний, которые вызываются внутриклеточными паразитами — риккетсиями — и характеризуются рядом общих патогенетических, клинических и иммунологических свойств.

Риккетсиозы являются широко распространенными заболеваниями. Особенно высока заболеваемость во время войн. В 1915–1922 гг. в России и Польше переболело сыпным тифом около 30 млн человек, из которых 3 млн умерло. Высокой была заболеваемость сыпным тифом и во время Великой Отечественной войны. Часто риккетсиозы встречаются и в настоящее время. В 1987 г. в Палермо ВОЗ проведено Консультативное совещание по диагностике риккетсиозов. Был составлен тест-набор для диагностики риккетсиозов.

Методом непрямой иммунофлюоресценции в 37 лабораториях разных стран были обследованы больные с неясными лихорадочными заболеваниями. В ряде стран среди них часто выявлялся сыпной тиф, в частности, в Таиланде, Сальвадоре, Пакистане, Тунисе, Эфиопии, Иране. Частота его колебалась от 15 до 23%. Еще чаще выявлялись риккетсиозы из группы пятнистой лихорадки, в Непале положительные результаты получены при обследовании 21,1% больных, в Таиланде — 25%, в Иране — 27,5% и в Тунисе — 39,1%. В Китае причиной 17% лихорадочных заболеваний был возбудитель цуцугамуши. В США ежегодно регистрируется 600–650 случаев лихорадки Скалистых Гор. В России ежегодно регистрируют около 1500 случаев клещевого риккетсиоза (в Сибири), кроме того, в 1989–1991 гг. было зарегистрировано более 1800 случаев лихорадки Ку.

Термин “риккетсия” предложил в 1916 г. бразильский ученый Роха—Лима для обозначения возбудителя лихорадки Скалистых Гор, открытого американским ученым

Риккетсом, который погиб в г. Мехико от сыпного тифа при его изучении. От сыпного тифа погиб и чешский микробиолог Prowazek. В честь этих ученых был назван возбудитель сыпного тифа *Rickettsia prowazeki*. В дальнейшем было открыто большое число сходных микроорганизмов. Большинство видов риккетсий (свыше 40) непатогенны, они обитают у членистоногих и не вызывают патологии у млекопитающих. Патогенные риккетсии относятся к отряду *Rickettsiales*, семейству *Rickettsiaceae*. Триба *Rickettsieae* подразделяется на три рода: 1 — *Rickettsia*, 2 — *Rochalimea*, 3 — *Coxiella*. К роду риккетсий относятся возбудители почти всех риккетсиозов человека. К роду *Rochalimea* были отнесены два вида — возбудитель волынской, или окопной лихорадки (*R. quintana*) и возбудитель клещевого пароксизмального риккетсиоза (*R. rutchkovskyi*). Кроме того, за последние годы выделен новый вид рохалимий (*Rochalimeae henselae*), который вызывает своеобразное заболевание у ВИЧ-инфицированных людей. К роду *Coxiella* относится только возбудитель лихорадки Ку (*Coxiella burnetti*). Кроме этих риккетсий из трибы *Rickettsieae* имелось 4 вида риккетсий из трибы *Ehrlicheae*, которые вызывали болезни только у некоторых домашних животных и не имели значения в патологии человека. В последнее время описаны два вида эрлихий, патогенных для человека (*Ehrlichia chaffensis*, *E. canis*), и уже зарегистрированы сотни случаев эрлихиоза человека. В 1993 году классификация существенно пересмотрена.

Риккетсий являются микроорганизмами, занимающими промежуточное положение между вирусами и бактериями. К общим свойствам риккетсий относится их плеоморфизм: они могут быть кокковидными (до 0,1 мкм в диаметре), короткими палочковидными (1–1,5 мкм), длинными палочковидными (3–4 мкм) и нитевидными (10 мкм и более). Они неподвижны, грамотрицательные, спор не образуют. Риккетсии и бактерии имеют сходное строение клетки: поверхностную структуру в виде белковой оболочки, протоплазму и ядерную субстанцию в виде хроматиновых зернышек. Размножаются они внутриклеточно, преимущественно в эндотелии, на искусственных питательных средах не растут. Культивируют риккетсий на куриных эмбрионах или в тканевых культурах. Большинство риккетсий чувствительны к антибиотикам тетрациклиновой группы.

Риккетсиозы человека можно разделить на три группы: I. Группа сыпного тифа; II. Группа пятнистых лихорадок; III. Прочие риккетсиозы.

Группа *сыпного тифа* включает:

- ✓ эпидемический сыпной тиф (возбудители — *L. prowazekii* и *R. canada*, последняя циркулирует в Северной Америке);
- ✓ болезнь Брилля–Цинссера — отдаленный рецидив эпидемического сыпного тифа;
- ✓ эндемический, или блошинный сыпной тиф (возбудитель — *R. typhi*);
- ✓ лихорадку цуцугамуши (возбудитель — *R. tsutsugamushi*).

Группа *пятнистых лихорадок* включает:

- ✓ пятнистую лихорадку Скалистых Гор (возбудитель — *Rickettsia rickettsii*);
- ✓ марсельскую лихорадку (возбудитель — *R. conorii*);
- ✓ австралийский клещевой риккетсиоз (возбудитель — *Rickettsia australis*);
- ✓ клещевой сыпной тиф Северной Азии (возбудитель — *R. sibirica*);
- ✓ везикулезный риккетсиоз (возбудитель — *R. okari*).

К *прочим риккетсиозам* можно отнести:

- ✓ ку-лихорадку (возбудитель — *Coxiellburnetii*);
- ✓ волынскую лихорадку (возбудитель — *Rochalimea quintana*);
- ✓ клещевой пароксизмальный риккетсиоз (возбудитель- *Rickettsia rutchkovskyi*);
- ✓ болезни, обусловленные недавно открытыми рохалимиями (*Rochalimeae henselae*);
- ✓ эрлихиоз (возбудители: *Ehrlicheae chaffensis*, *E. canis*).

В настоящее время рохалимии (*R. quintana*, *R. hensle*) отнесены к бартонеллам. Заболевания, обусловленные бартонеллами (*B. bacilliformis*, *B. quintana*, *B. hensle* и др.), рассматриваются в главе Бартонеллезы.

Доказана также связь коксиилл с легионеллами, в связи с чем описание Кулихорадки перенесено в соответствующий раздел руководства.

В последние годы существенно пополнились сведения об эрлихиозах.

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ СЫПНОЙ ТИФ (*TYPHUS EXANTHEMATICUS*)

Синонимы: вшивый сыпной тиф, военный тиф, голодный тиф, европейский тиф, тюремная лихорадка, лагерная лихорадка; *epidemic typhus fever*, *louse-born typhus*, *jail fever*, *famine fever*, *war fever*-англ., *Flecktyphus*, *Fleckfieber* — нем.; *typhus epidemique*, *typhus exanthematique*, *typhus historique* — франц.; *tifus exantematico*, *dermotypho* — исп.

Эпидемический сыпной тиф — острая инфекционная болезнь, характеризуется циклическим течением, лихорадкой, розеолезно-петехиальной экзантемой, поражением нервной и сердечно-сосудистой систем, возможностью сохранения риккетсий в организме реконвалесцента в течение многих лет.

Этиология. Возбудителями болезни являются *R. prowazekii*, распространенная во всех странах мира, и *R. canada*, циркуляция которой наблюдается в Северной Америке. Риккетсия Провачека несколько крупнее других риккетсий, грамотрицательная, имеет два антигена: поверхностно расположенный видонеспецифический (общий с риккетсиями Музера) термостабильный, растворимый антиген липоидополисахаридно-протеиновой природы, под ним располагается видоспецифический нерастворимый термолабильный белково-полисахаридный антигенный комплекс. Риккетсий Провачека быстро гибнут во влажной среде, но длительно сохраняются в фекалиях вшей и в высушенном состоянии. Хорошо переносят низкие температуры, гибнут при прогревании до 58°C за 30 мин, до 100°C — за 30 с. Погибают под действием обычно применяемых дезсредств (лизол, фенол, формалин). Высоко чувствительны к тетрациклинам.

Эпидемиология. Выделение сыпного тифа в самостоятельную нозологическую форму впервые сделано русскими врачами Я. Щиrowsким (1811), Я. Говоровым (1812) и И. Франком (1885). Детальное разграничение брюшного и сыпного тифов (по клинической симптоматике) сделано в Англии Мерчисоном (1862) и в России С. П. Боткиным (1867). Роль вшей в передаче сыпного тифа впервые установил Н. Ф. Гамалея в 1909 г. Заразительность крови больных сыпным тифом доказал опытом самозаражения О. О. Мочутковский (кровь больного сыпным тифом была взята на 10-й день болезни, введена в разрез кожи предплечья, заболевание О. О. Мочутковского наступило на 18-й день после самозаражения и протекало в тяжелой форме). Заболеваемость сыпным тифом резко возрасла во время войн и народных бедствий, число заболевших исчислялось миллионами. В настоящее время высокая заболеваемость сыпным тифом сохранилась лишь в некоторых развивающихся странах. Однако многолетнее сохранение риккетсий у ранее переболевших сыпным тифом и периодическое появление рецидивов в виде болезни Брилля–Цинссера не исключает возможность эпидемических вспышек сыпного тифа. Это возможно при ухудшении социальных условий (повышенная миграция населения, педикулез, ухудшение питания и др.).

Источником инфекции является больной человек, начиная с последних 2–3 дней инкубационного периода и до 7–8-го дня с момента нормализации температуры тела. После этого, хотя риккетсии могут длительно сохраняться в организме, реконвалесцент уже опасности для окружающих не представляет. Сыпной тиф передается через вшей, преимущественно через платяных, реже через головных. После питания кровью больного вошь становится заразной через 5–6 дней и до конца жизни (т. е. 30–40 дней). Заражение человека происходит путем втирания фекалий вшей в повреждения кожи (в расчесы).

Известны случаи инфицирования при переливании крови, взятой у доноров в последние дни инкубационного периода. Риккетсия, циркулирующая в Северной Америке (*R. canada*), передается клещами.

Патогенез. *Воротами инфекции* являются мелкие повреждения кожи (чаще расчесы), уже через 5–15 мин риккетсий проникают в кровь. Размножение риккетсий происходит внутриклеточно в эндотелии сосудов. Это приводит к набуханию и десквамации эндотелиальных клеток. Попавшие в ток крови клетки разрушаются, высвобождающиеся при этом риккетсии поражают новые эндотелиальные клетки. Наиболее бурно процесс размножения риккетсий происходит в последние дни инкубационного периода и в первые дни лихорадки. Основной формой поражения сосудов является бородавчатый эндокардит. Процесс может захватывать всю толщину сосудистой стенки с сегментарным или круговым некрозом стенки сосуда, что может привести к закупорке сосуда образующимся тромбом. Так возникают своеобразные сыпнотифозные гранулемы (узелки Попова). При тяжелом течении болезни преобладают некротические изменения, при легком — пролиферативные. Изменения сосудов особенно выражены в центральной нервной системе, что дало основание И. В. Давыдовскому считать, что каждый сыпной тиф является негнойным менингоэнцефалитом. С поражением сосудов связаны не только клинические изменения со стороны центральной нервной системы, но и изменения кожи (гиперемия, экзантема), слизистых оболочек, тромбоэмболические осложнения и др. После перенесенного сыпного тифа остается довольно прочный и длительный иммунитет. У части реконвалесцентов это нестерильный иммунитет, так как риккетсии Провачека могут десятилетиями сохраняться в организме реконвалесцентов и при ослаблении защитных сил организма обуславливать отдаленные рецидивы в виде болезни Брилля.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* колеблется от 6 до 21 дня (чаще 12–14 дней). В клинической симптоматике сыпного тифа выделяют начальный период — от первых признаков до появления сыпи (4–5 дней) и период разгара — до падения температуры тела до нормы (длится 4–8 дней с момента появления сыпи). Следует подчеркнуть, что это классическое течение. При назначении антибиотиков тетрациклиновой группы уже через 24–48 ч температура тела нормализуется и исчезают другие клинические проявления болезни. Для сыпного тифа характерно острое начало, лишь у некоторых больных в последние 1–2 дня инкубации могут быть продромальные проявления в виде общей разбитости, быстрой утомляемости, подавленности настроения, тяжести в голове, к вечеру возможно небольшое повышение температуры тела (37,1–37,3°C). Однако у большинства больных сыпной тиф начинается остро с повышения температуры, которое иногда сопровождается познабливанием, слабостью, сильной головной болью, снижением аппетита. Выраженность этих признаков прогрессивно нарастает, головная боль усиливается и становится нестерпимой. Рано выявляется своеобразное возбуждение больных (бессонница, раздражительность, многословность ответов, гиперестезия органов чувств и др.). При тяжелых формах может быть нарушение сознания.

При объективном обследовании отмечается повышение температуры тела до 39–40°C, максимального уровня температура тела достигает в первые 2–3 дня от начала болезни. В классических случаях (т. е. если болезнь не купирована назначением антибиотиков) на 4-й и 8-й день у многих больных отмечались “врезы” температурной кривой, когда на короткое время температура тела снижается до субфебрильного уровня. Длительность лихорадки в таких случаях чаще колеблется в пределах 12–14 дней. При осмотре больных уже с первых дней болезни отмечается своеобразная гиперемия кожи лица, шеи, верхних отделов грудной клетки. Сосуды склер инъецированы (“красные глаза на красном лице”). Рано (с 3-го дня) появляется характерный для сыпного тифа симптом — пятна Киари–Авцына. Это своеобразная конъюнктивальная сыпь. Элементы сыпи диаметром до 1,5 мм с расплывчатыми нечеткими границами красные, розово-

красные или оранжевые, количество их чаще 1–3, но может быть и больше. Расположены они на переходных складках конъюнктив, чаще нижнего века, на слизистой оболочке хряща верхнего века, конъюнктивах склер. Эти элементы иногда бывает трудно рассмотреть из-за выраженной гиперемии склер, но если в конъюнктивальный мешок закапать 1–2 капли 0,1% раствора адреналина, то гиперемия исчезает и пятна Киари–Авцына можно выявить у 90% больных сыпным тифом (*адреналиновая проба Авцына*).

Ранним признаком является и энантема, которая очень характерна и имеет важное значение для ранней диагностики. Она описана Н. К. Розенбергом в 1920 г. На слизистой оболочке мягкого неба и язычка, обычно у его основания, а также на передних дужках можно заметить небольшие петехии (до 0,5 мм в диаметре), число их чаще 5–6, а иногда и больше. При внимательном осмотре энантему Розенберга можно выявить у 90% больных сыпным тифом. Появляется она за 1–2 дня до появления кожных высыпаний. Как и пятна Киари–Авцына, она сохраняется до 7–9-го дня болезни. Следует отметить, что при развитии тромбогеморрагического синдрома сходные высыпания могут появиться и при других инфекционных болезнях.

При выраженной интоксикации у больных сыпным тифом может наблюдаться своеобразная окраска кожи ладоней и стоп, она характеризуется оранжевым оттенком, это не желтушность кожи, тем более что отсутствует субиктеричность склер и слизистых оболочек (где, как известно, желтушность проявляется раньше). Доцент кафедры инфекционных болезней И. Ф. Филатов (1946) доказал, что такая окраска обусловлена нарушением каротинового обмена (каротиновая ксантохромия).

Характерная сыпь, которая и обусловила название болезни, появляется чаще на 4–6-й день (чаще всего ее замечают утром 5-го дня болезни), хотя наиболее типичный срок появления — 4-й день. Появление сыпи свидетельствует о переходе начального периода болезни в период разгара. Характерной особенностью сыпнотифозной экзантемы является ее петехиально-розеольный характер. Состоит из розеол (мелкие красные пятнышки диаметром 3–5 мм с размытыми границами, не возвышающиеся над уровнем кожи, розеолы исчезают при давлении на кожу или растягивании ее) и петехий — небольших кровоизлияний (диаметр около 1 мм), они не исчезают при растягивании кожи. Различают первичные петехии, которые появляются на фоне ранее неизменной кожи, и вторичные петехии, которые располагаются на розеолах (при растягивании кожи исчезает розеольный компонент экзантемы и остается лишь точечное кровоизлияние). Преобладание петехиальных элементов и появление на большинстве розеол вторичных петехий свидетельствует о тяжелом течении болезни. Экзантема при сыпном тифе (в отличие от брюшного тифа) характеризуется обилием, первые элементы можно заметить на боковых поверхностях туловища, верхней половине груди, затем на спине, ягодицах, меньше сыпи на бедрах и еще меньше на голенях. Крайне редко сыпь появляется на лице, ладонях и подошвах. Розеолы быстро и бесследно исчезают с 8–9-го дня болезни, а на месте петехий (как любого кровоизлияния) отмечается смена окраски, сначала они синевато-фиолетовые, затем желтовато-зеленоватые, исчезают более медленно (в течение 3–5 дней). Течение болезни без сыпи наблюдается редко (8–15%), обычно у больных детского возраста.

Существенных изменений органов дыхания у больных сыпным тифом обычно не выявляется, нет воспалительных изменений верхних дыхательных путей (краснота слизистой оболочки глотки обусловлена не воспалением, а инъекцией кровеносных сосудов). У некоторых больных отмечается учащение дыхания (за счет возбуждения дыхательного центра). *Появление пневмонии является осложнением.* Изменения органов кровообращения отмечаются у большинства больных. Это проявляется в тахикардии, снижении АД, приглушении тонов сердца, изменениях ЭКГ, может развиться картина инфекционно-токсического шока. Поражение эндотелия обуславливает развитие тромбофлебитов, иногда тромбы образуются и в артериях, в периоде реконвалесценции возникает угроза тромбоэмболии легочной артерии.

Почти у всех больных довольно рано (с 4–6-го дня) выявляется увеличение печени. Увеличение селезенки выявляется несколько реже (у 50–60% больных), но в более ранние сроки (с 4-го дня), чем у больных брюшным тифом. Изменения центральной нервной системы являются характерными проявлениями сыпного тифа, на что давно обратили внимание русские врачи (*“нервная повальная горячка”*, по терминологии Я. Говорова). С первых дней болезни характерно появление сильной головной боли, своеобразного возбуждения больных, что проявляется в многословии, бессоннице, больных раздражает свет, звуки, прикосновение к коже (гиперестезия органов чувств), могут быть приступы буйства, попытки бежать из стационара, нарушения сознания, делириозное состояние, нарушение сознания, бред, развитие инфекционных психозов. У части больных с 7–8-го дня болезни появляются менингеальные симптомы. При исследовании цереброспинальной жидкости отмечается небольшой плеоцитоз (не более 100 лейкоцитов), умеренное повышение содержания белка. С поражением нервной системы связано появление таких признаков, как гипомимия или амимия, сглаженность носогубных складок, девиация языка, затруднение при высовывании его, дизартрия, нарушение глотания, нистагм. При тяжелых формах сыпного тифа выявляется симптом Говорова–Годелье. Впервые его описал Я. Говоров в 1812 г., Годелье описал его позднее (1853). Симптом заключается в том, что на просьбу показать язык, больной высовывает его с трудом, толчкообразными движениями и дальше зубов или нижней губы язык высунуть не может. Этот симптом появляется довольно рано — до появления экзантемы. Иногда он выявляется и при более легком течении болезни. У части больных появляется общий тремор (дрожание языка, губ, пальцев рук). На высоте болезни выявляются патологические рефлексы, признаки нарушения орального автоматизма (рефлекс Маринеску–Радовичи, хоботковый и дистансоральный рефлексы).

Длительность течения болезни (если не применялись антибиотики) зависела от тяжести, при легких формах сыпного тифа лихорадка продолжалась 7–10 дней, выздоровление наступало довольно быстро, осложнений, как правило, не было. При среднетяжелых формах лихорадка достигала высоких цифр (до 39–40 °С) и длилась в течение 12–14 дней, экзантема характеризовалась преобладанием петехиальных элементов. Возможно развитие осложнений, однако заболевание, как правило, заканчивалось выздоровлением. При тяжелом и очень тяжелом течении сыпного тифа наблюдалась высокая лихорадка (до 41–42 °С), резко выраженные изменения центральной нервной системы, тахикардия (до 140 уд/мин и более), снижение АД до 70 мм рт. ст. и ниже. Сыпь имеет геморрагический характер, наряду с петехиями могут появляться и более крупные кровоизлияния и выраженные проявления тромбогеморрагического синдрома (носовые кровотечения и др.). Наблюдались и стертые формы сыпного тифа, но они чаще оставались нераспознанными. Приведенная симптоматика характерна для классического сыпного тифа. При назначении антибиотиков болезнь купируется в течение 1–2 сут.

Осложнения. Риккетсии Провачека паразитируют в эндотелии сосудов, в связи с этим могут возникать различные осложнения — тромбофлебиты, эндартерииты, тромбоэмболия легочных артерий, кровоизлияние в мозг, миокардиты. Преимущественная локализация в центральной нервной системе приводит к осложнениям в виде психоза, полирадикулоневрита. Присоединение вторичной бактериальной инфекции может обусловить присоединение пневмоний, отита, паротита, гломерулонефрита и др. При антибиотикотерапии, когда очень быстро проходят все проявления болезни, и даже при легких формах болезни почти единственной причиной гибели больных являются тромбозы легочной артерии, как правило, это происходило уже в периоде выздоровления, при нормальной температуре тела, нередко осложнение провоцировалось расширением двигательной активности реконвалесцента.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз sporadических случаев в начальный период болезни (до появления типичной экзантемы) очень труден.

Серологические реакции становятся положительными также лишь с 4–7-го дня от начала болезни. Во время эпидемических вспышек диагноз облегчается эпидемиологическими данными (сведения о заболеваемости, наличии завшивленности, контакт с больными сыпным тифом и др.). При появлении экзантемы (т. е. с 4–6-го дня болезни) клинический диагноз уже возможен. Сроки появления и характер сыпи, гиперемия лица, экзантема Розенберга, пятна Киари–Авцына, изменения со стороны нервной системы — все это позволяет дифференцировать в первую очередь от *брюшного тифа* (постепенное начало, заторможенность больных, изменения со стороны органов пищеварения, более позднее появление экзантемы в виде розеола-папулезной мноморфной сыпи, отсутствие петехий и др.). Необходимо дифференцировать и от *других инфекционных болезней, протекающих с экзантемой*, в частности, с *другими риккетсиозами* (эндемический сыпной тиф, клещевой риккетсиоз Северной Азии и др.). Некоторое дифференциально-диагностическое значение имеет картина крови. При сыпном тифе характерным является умеренный нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, эозинопения и лимфопения, умеренное повышение СОЭ.

Для подтверждения диагноза используют различные серологические реакции. Сохранила некоторое значение реакция Вейля–Феликса — реакция агглютинации с протеом OX₁₉, особенно при нарастании титра антител в ходе болезни. Чаще используют РСК с риккетсиозным антигеном (приготовленным из риккетсий Провачека), диагностическим титром считается 1:160 и выше, а также нарастание титра антител. Используют и другие серологические реакции (реакция микроагглютинации, гемагглютинации и др.). В меморандуме совещания ВОЗ по риккетсиозам (1993) в качестве рекомендуемой диагностической процедуры рекомендована непрямая реакция иммунофлюоресценции. В острую фазу болезни (и периода реконвалесценции) антитела связаны с IgM, что используется для отличия от антител в результате ранее перенесенной болезни. Антитела начинают выявляться в сыворотке крови с 4–7-го дня от начала болезни, максимального титра достигают через 4–6 нед от начала заболевания, затем титры медленно снижаются. После перенесенного сыпного тифа риккетсий Провачека в течение многих лет сохраняются в организме реконвалесцента, это обуславливает длительное сохранение антител (связаны с IgG также в течение многих лет, хотя и в невысоких титрах). В последнее время с диагностическими целями используют пробную терапию антибиотиками тетрациклиновой группы. Если при назначении тетрациклина (в обычных терапевтических дозах) через 24–48 ч не наступает нормализация температуры тела, то это позволяет исключить сыпной тиф (если лихорадка не связана с каким-либо осложнением).

Лечение. Основным этиотропным препаратом в настоящее время являются *антибиотики тетрациклиновой группы*, при непереносимости их эффективным оказывается и левомецетин (хлорамфеникол). Чаще назначается тетрациклин внутрь по 20–30 мг/кг или для взрослых по 0,3–0,4 г 4 раза в день. Курс лечения продолжается 4–5 дней. Реже назначают левомецетин по 0,5–0,75 г 4 раза в сутки в течение 4–5 дней. При тяжелых формах первые 1–2 дня можно назначать левомецетина сукцинат натрия внутривенно или внутримышечно по 0,5–1 г 2–3 раза в сутки, после нормализации температуры тела переходят на пероральное применение препарата. Если на фоне антибиотикотерапии присоединяется осложнение, обусловленное наслоением вторичной бактериальной инфекции (например, пневмонии), то с учетом этиологии осложнения дополнительно назначают соответствующий химиопрепарат.

Этиотропная антибиотикотерапия оказывает очень быстрый эффект и поэтому многие методы патогенетической терапии (вакциноterapia, разработанная профессором П. А. Алисовым, длительная оксигенотерапия, обоснованная В. М. Леоновым, и др.) в настоящее время имеют лишь историческое значение. Из патогенетических препаратов обязательным является назначение достаточной дозы витаминов, особенно аскорбиновой кислоты и Р-витаминные препараты, которые обладают сосудоукрепляющим действием.

Для предупреждения тромбоэмболических осложнений, особенно в группах риска (к ним прежде всего относятся лица пожилого возраста), необходимо назначение антикоагулянтов. Назначение их необходимо и для предупреждения развития тромбеморрагического синдрома. Наиболее эффективным препаратом для этой цели является гепарин, который следует назначать сразу же после установления диагноза сыпного тифа и продолжать его прием в течение 3–5 дней.

Гепарин (*Heparinum*), синонимы: *Heparin sodim*, Гепарин ВС, Гепароид. Выпускается в виде раствора во флаконах по 25 000 ЕД (5 мл). Следует учитывать, что тетрациклины в какой-то степени ослабляют действие гепарина. Вводят внутривенно в первые 2 дня по 40 000–50 000 ЕД/сут. Препарат лучше вводить капельно с раствором глюкозы или разделить дозу на 6 равных частей. С 3-го дня дозу уменьшают до 20 000–30 000 ЕД/сут. При уже возникшей эмболии суточную дозу в первый день можно увеличить до 80 000–100 000 ЕД. Препарат вводят под контролем свертывающей системы крови.

Прогноз. До введения в практику антибиотиков прогноз был серьезным, многие больные умирали. В настоящее время при лечении больных тетрациклинами (или левомицетином) прогноз благоприятный даже при тяжелом течении болезни. Летальные исходы наблюдались очень редко (менее 1%), а после введения в практику антикоагулянтов летальных исходов не наблюдается.

Профилактика и мероприятия в очаге. Для профилактики сыпного тифа большое значение имеет борьба со вшивостью, ранняя диагностика, изоляция и госпитализация больных сыпным тифом, необходима тщательная санитарная обработка больных в приемном покое стационара и дезинсекция одежды больного. Для специфической профилактики использовалась инактивированная формалином вакцина, содержащая убитые риккетсии Провачека. Вакцины использовались во время повышенной заболеваемости и были эффективными. В настоящее время при наличии активных инсектицидов, эффективных методов этиотропной терапии и низкой заболеваемости значение противосыпнотифозной вакцинации значительно снизилось.

БОЛЕЗНЬ БРИЛЛЯ–ЦИНССЕРА (MORBUS BRILU–ZINSSERI)

Болезнь Брилля–Цинссера (синонимы: болезнь Брилля, повторный сыпной тиф, рецидивный сыпной тиф; Brills disease. Brill–Zinsser disease — англ.; Brillische Krankheit — нем.; maladie de Brill, typhus recurrent — франц.) — рецидив эпидемического сыпного тифа, проявляющийся через многие годы после первичного заболевания, характеризуется более легким течением, но типичными для сыпного тифа клиническими проявлениями.

Этиология. Возбудителем является риккетсия Провачека, которая по своим свойствам ничем не отличается от возбудителя эпидемического сыпного тифа. Впервые описал заболевание, напоминающее эпидемический сыпной тиф, американский исследователь Бриль в Нью-Йорке в 1898 и 1910 гг. Заболевание не было связано с контактами с заболевшими, завшивленностью и другими эпидемиологическими факторами, характерными для сыпного тифа. В 1934 г. Цинссер по материалам изучения 538 подобных больных выдвинул гипотезу о том, что данное заболевание является рецидивом ранее перенесенного сыпного тифа. В дальнейшем (1955–1965 гг.) было доказано наличие риккетсии Провачека в лимфатических узлах от двух умерших, перенесших за 20 лет до смерти эпидемический сыпной тиф. В 1934 г. Цинссер предложил название “болезнь Брилля”. В 1952 г. Loeffler и Mooser предложили называть болезнью Брилля–Цинссера, что и вошло в международную классификацию болезней.

Эпидемиология. Болезнь Брилля–Цинссера является рецидивом, т.е. заболевание является следствием активизации риккетсий, сохранявшихся в организме после

перенесенного эпидемического сыпного тифа. Следовательно, в развитии болезни отсутствует фактор инфекции (или суперинфекции) и другие эпидемиологические предпосылки, характерные для эпидемического сыпного тифа. Частота заболеваний зависит от числа лиц, ранее перенесших сыпной тиф, она высока там, где в прошлом наблюдались эпидемические вспышки сыпного тифа. Однако следует учитывать, что при наличии завшивленности больные болезнью Брилля–Цинссера могут служить источником инфекции эпидемического сыпного тифа.

Патогенез. Возникновение этой болезни является переходом вторично-латентной формы риккетсиоза в манифестную. В латентном состоянии риккетсий Провачека длительно сохранялись в клетках лимфатических узлов, печени, легких и не вызывают каких-либо изменений, выявляемых клиническими методами. Переход латентной формы в манифестную нередко бывает обусловлен ослабляющими организм факторами — различными заболеваниями (ОРЗ, пневмония), переохлаждением, стрессовыми состояниями и др. После активизации риккетсий, выхода их в кровь (обычно количество их бывает меньшим по сравнению с эпидемическим сыпным тифом) патогенез такой же, как и при эпидемическом сыпном тифе. Повторная заболеваемость после перенесения болезни Брилля–Цинссера наблюдается очень редко. Актуальным является изучение вопроса о роли ВИЧ-инфекции в возникновении рецидивов сыпного тифа (болезни Брилля–Цинссера). Это особенно важно для стран Африки, где высока заболеваемость эпидемическим сыпным тифом и широко распространена ВИЧ-инфекция.

Симптомы и течение. Инкубационный период со времени первичного инфицирования исчисляется нередко десятилетиями. От момента воздействия фактора, провоцирующего наступление рецидива, проходит чаще 5–7 дней. Клинически заболевание протекает как легкая или среднетяжелая формы сыпного тифа. При сопоставлении в послевоенные годы (в Ленинграде) клинической симптоматики первичного и повторного сыпного тифа существенных различий выявить не удалось. Заболевание также начиналось остро, температура тела быстро (за 1–2 дня) достигала 38–40°C, почти у всех больных температурная кривая постоянного типа (“врезов” не наблюдалось). Без антибиотикотерапии лихорадка сохранялась 8–10 дней, назначение антибиотиков быстро купировало все проявления болезни. Больных беспокоит довольно сильная головная боль, отмечают возбуждение и признаки гиперестезии органов чувств. Гиперемия лица и инъекция сосудов конъюнктив выражена несколько слабее, чем при классическом сыпном тифе. По-видимому, этим объясняется более частое обнаружение пятен Киари–Авцына без адреналиновой пробы (у 20%), у части больных с 3–4-го дня болезни выявляется энантема Розенберга. Сыпь довольно обильная, чаще розеолезно-петехиальная (у 70%), реже только розеолезная (30%), могут быть отдельные случаи болезни Брилля–Цинссера, протекающие без сыпи, но они выявляются редко (протекают легко и обычно на сыпной тиф исследования не проводятся).

Осложнения. Наблюдались единичные случаи тромбоэмболий.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Важным для диагностики является указание на перенесенный в прошлом сыпной тиф, который не всегда бывает документированным, поэтому необходимо уточнить, не было ли в годы повышенной заболеваемости сыпным тифом болезни, которая по выраженности и длительности лихорадки могла быть нераспознанным сыпным тифом. Дифференциальный диагноз и серологические реакции, используемые для диагностики, такие же, как и при сыпном тифе.

Лечение. См. Эпидемический сыпной тиф.

Прогноз благоприятный.

Профилактика и мероприятия в очаге — см. Сыпной тиф.

ЭНДЕМИЧЕСКИЙ (КРЫСИНЫЙ) СЫПНОЙ ТИФ (RICKETTSIOSIS MURINA)

Синонимы: блошинный сыпной тиф, средиземноморский крысиный риккетсиоз, манчжурский эндемический тиф, индийский тиф (бангалоре), корабельный тиф; *marine typhus*, *endemic typhus*, *shop typhus*, *Maxells disease* — англ.; *Ratten Typhus* — нем.; *typhus murini*, *fièvre nautique de Toulon* — франц.; *rickettsiosis de la rata*, *tifus inurine*, *tifus mejicano*, *tabardillo* — исп.

Эндемический сыпной тиф — острая инфекционная болезнь, обусловленная риккетсиями Музера, характеризуется доброкачественным течением с появлением на коже розеолезно-папулезной сыпи.

Этиология. Заболевание впервые описано С.С. Боткиным и С.С. Зимницким (1906, 1910), которые наблюдали его во время русско-японской войны в Манчжурии (“манчжурский сыпной тиф”). В 1928 г. Mooser обнаружил риккетсии в крови больного (путем заражения кровью больного морских свинок). В 1931 г. Музер с соавторами обнаружили риккетсии в мозгу крыс, отловленных в очагах заболеваемости. Возбудитель получил название *Rickettsia mooseri*. По своим морфологическим, биологическим и антигенным свойствам риккетсии Музера очень близки к риккетсиям Провачека. Во внешней среде в высушенном состоянии они могут сохраняться довольно долго.

Эпидемиология. Эндемический сыпной тиф, в отличие от эпидемического является зоонозом. Он распространен среди мелких диких грызунов — серых крыс, черных крыс и мышей, которые и являются резервуаром возбудителя в природе. Заражение их наступает контактным путем, а также при поедании пищи, загрязненной мочой инфицированных животных через фекалии зараженных крысиных блох. Заболевания людей чаще встречаются в портовых городах и других регионах, где имеется большое количество грызунов (крыс, мышей). В основном заболевания наблюдались в прибрежных городах Северной и Южной Америки, Индии, Австралии. В Европе эндемический сыпной тиф регистрировался в виде sporadic cases в бассейнах Черного, Балтийского и Каспийского морей. Человек от инфицированных грызунов может заражаться различными путями:

- ✓ контактным при втирании в кожу фекалий инфицированных блох, при попадании испражнений паразитов на слизистые оболочки глаз;
- ✓ аэрогенно при попадании высохших испражнений блох в дыхательные пути;
- ✓ алиментарным путем при загрязнении пищевых продуктов мочой инфицированных грызунов;
- ✓ возможна трансмиссивная передача через укусы гамазовых клещей, паразитирующих на грызунах.

От человека к человеку болезнь не передается. Однако некоторые авторы допускают в условиях завшивленности возможность передачи через вошь.

Патогенез. Болезнь протекает доброкачественно, поэтому морфологические особенности эндемического сыпного тифа изучены недостаточно. В патогенезе развития болезни наблюдаются общие механизмы с патогенезом эпидемического сыпного тифа, однако все процессы идут менее выражено. После перенесенного эндемического сыпного тифа возникает стойкий гомологичный иммунитет, нарастают также и антитела по отношению к риккетсиям Провачека, хотя перенесенное заболевание не защищает от эпидемического сыпного тифа. Не отмечается также длительного персистирования риккетсий Музера у переболевших с последующим рецидивированием, как это бывает при эпидемическом сыпном тифе.

Симптомы и течение. Инкубационный период длится от 5 до 15 дней. Заболевание начинается остро. Повышается температура тела, иногда с познанием, появляются боли во всем теле, слабость, головная боль, снижение аппетита, адинамия, однако нет

выраженного возбуждения и все признаки общей интоксикации выражены слабее, чем при эпидемическом сыпном тифе. Клиническая симптоматика больше напоминает болезнь Брилля–Цинссера. Длительность лихорадки (без антибиотикотерапии) чаще 8–12 сут, хотя в некоторых случаях сокращается до 3 дней и увеличивается до 2–3 нед. Гиперемия лица и инъекция сосудов склер наблюдается редко (15–25% больных), у некоторых больных (около 10%) могут быть высыпания на конъюнктиве и мягком небе, напоминающие пятна Киари–Авцына и энантему Розенберга. Экзантема появляется на 4–6-й день. В отличие от эпидемического сыпного тифа элементы сыпи могут быть на лице (у 35% больных), стопах и подошвах (у 30–45%), что нехарактерно для эпидемического сыпного тифа. Довольно часто болезнь протекает без сыпи (у 15–25%). Важной особенностью экзантемы является отсутствие петехиальных элементов и превращение розеол в папулы. Лишь у части больных с более тяжелым течением болезни в разгаре заболевания могут быть единичные петехиальные элементы. При объективном обследовании со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы существенных отклонений от нормы выявить не удастся. Увеличение печени наблюдается относительно редко (у 30–50% больных). Изменения со стороны центральной нервной системы выражены умеренно (как при легких формах эпидемического сыпного тифа). Менингеальные признаки, бред, нарушение сознания, психозы, общий тремор, симптомы Говорова–Годелье не наблюдаются. Нет существенного изменения гемограммы, к периоду выздоровления у части больных может появиться небольшое повышение СОЭ. Осложнений при современных методах лечения не наблюдается.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Клиническая симптоматика крысиного сыпного тифа и легких (среднетяжелых) форм эпидемического сыпного тифа очень сходны и провести дифференциальный диагноз очень трудно. Помогает изучение эпидемиологических предпосылок (уровень заболеваемости, наличие вшивости и пр.). Следует принимать во внимание различный характер экзантемы (появление элементов сыпи на лице и стопах, розеолезно-папулезный характер экзантемы, отсутствие петехий и пр.). Даже при использовании различных серологических методов необходимо учитывать возможность перекрестных реакций с риккетсиями Провачека, с которой риккетсия Музера имеет общие антигенные свойства. Серологические реакции с этими диагностикумами необходимо ставить параллельно. Более высокие титры и более выраженное нарастание количества антител к риккетсий Музера может быть доказательным для диагностики эндемического сыпного тифа. Практически используют те же самые реакции, что и при диагностике эпидемического сыпного тифа.

Лечение. Используются те же принципы и методы, что и при лечении больных эпидемическим сыпным тифом — назначаются антибиотики тетрациклиновой группы или левомицетин в течение 4–5 дней. В назначении гепарина нет необходимости, так как эндемическому сыпному тифу не свойственны тромбозомболические осложнения.

Прогноз. Выздоровление идет довольно быстро, не сопровождается какими-либо резидуальными явлениями. Прогноз благоприятный.

Профилактика и мероприятия в очаге. Эндемический сыпной тиф является зоонозом и от человека человеку не передается. Рекомендуются санитарная обработка при поступлении больного (в это время диагноз эпидемического сыпного тифа еще не исключен). В очаге для профилактики большое значение имеет борьба с грызунами и дезинсекционные мероприятия. Специфической профилактики нет.

ЛИХОРАДКА ЦУЦУГАМУШИ (FEBRIS TSUTSUGAMUSHI)

Синонимы: цуцугамуши, краснотелковый риккетсиоз, кустарниковый тиф, береговая лихорадка, тропический клещевой сыпной тиф, японская речная лихорадка, лихорадка кедани, акамуши, клещевая лихорадка Суматры, малайский сельский тиф,

лихорадка Новой Гвинеи; *tsutsugamushi diseases, scrubtyphus, Japanese fever, Japanese river fever, tropical typhus, chigger-bornerickettsiosis* — англ.; *Tsutsugarnuschikrankheit, Tsutsugainuschiefieber* — нем.; *fievretsutsugamushi* — франц.

Лихорадка цуцугамуши — острая риккетсиозная болезнь, характеризуется наличием первичного аффекта, лимфаденопатии и макулопапулезной сыпи. Передается личинками краснотелковых клещей.

Этиология. Клиническая симптоматика болезни была известна давно, открытие и описание возбудителя было сделано японскими исследователями в 1923–1931 гг. (Hayashi и др.). Возбудитель получил название — *Rickettsia tsutsugamushi (R. orientalis)*. Возбудитель обладает теми же свойствами, что и другие риккетсии. Размножается риккетсия цуцугамуши внутриклеточно и только в цитоплазме, способна вырабатывать токсические вещества. В антигенном отношении отдельные штаммы существенно различаются. Выделяют 3 серологических типа возбудителя (*Gilliam, Karp, Kato*). Отдельные штаммы существенно различаются по вирулентности и по антигенным свойствам. Имеются высокопатогенные штаммы, убивающие 80–100% подопытных белых мышей, и штаммы, которые обуславливают у них только легкие клинические проявления, но при этом развивается иммунитет даже к высокопатогенным штаммам. Риккетсии цуцугамуши нестойки во внешней среде, быстро погибают при нагревании, под влиянием дезсредств; высушивание приводит к резкому снижению активности возбудителя. Штаммы риккетсии, выделенные в России (Приморский край), в большинстве оказались маловирулентными, высокопатогенные штаммы риккетсии цуцугамуши выделялись в южном Приморье, южном Сахалине и на о. Шикотан.

Эпидемиология. Лихорадка цуцугамуши относится к зоонозам с природной очаговостью. **Источником инфекции** являются личинки краснотелковых клещей родов *Leptotrombidium* и *Neofroinbicula*, которые нападают на людей и животных для кровососания. Дополнительным резервуаром инфекции являются прокормители личинок клещей (мелкие грызуны, насекомоядные и др.). Заражение людей связано с пребыванием в очагах, заселенных краснотелковыми клещами. Обычно это кустарниковые и травянистые заросли. На позвоночных паразитируют только шестиногие личинки краснотелок (мелкие существа красного цвета). Заражение возможно при кровососании. Взрослые клещи живут в почве и питаются соками корней растений. На позвоночных они не нападают. Личинка питается лишь один раз и только на одном хозяине. Следовательно, она передать инфекцию также не может. От зараженных личинок риккетсии передаются нимфам, а от них — взрослым клещам, последние передают их новому поколению трансвариально. В результате только в следующем сезоне это поколение личинок может передать инфекцию животным или человеку. Уровень и сезонность заболеваемости зависит от активности клещей. В Приморском крае заболевания встречаются с апреля по декабрь, с наибольшим числом больных в мае и сентябре–октябре. В Японии на июль–сентябрь приходится более 90% заболевших. Местное население в эндемичных очагах иммунно, и наибольшая заболеваемость (в виде эпидемических вспышек) наблюдается среди приезжих, тогда как среди местного населения встречаются лишь спорадические заболевания.

Патогенез. **Воротами инфекции** является кожа; на месте внедрения возбудителя образуется первичный аффект в виде местного очагового поражения кожи. Далее инфекция характеризуется продвижением риккетсии по лимфатическим путям, в результате возникают лимфангиты и регионарные лимфадениты. Затем риккетсии попадают в кровь, размножаются в эндотелии сосудов. В результате размножения риккетсий и десквамации пораженных эндотелиальных клеток развивается массивная риккетсиемия и риккетсиозная интоксикация. Сосудистые изменения сходны с гранулемами, развивающимися при эпидемическом сыпном тифе. Очаговые васкулиты и периваскулиты локализуются в различных органах — центральной нервной системы, сердце, почках, легких. Тромбоэмболические процессы менее выражены, чем при

эпидемическом сыпном тифе. Для лихорадки цуцугамуши по сравнению с другими риккетсиозами характерна более выраженная аллергическая перестройка. После перенесенного заболевания развивается строго специфичный иммунитет, однако возможны повторные заболевания (обычно не ранее чем через 3 года).

Симптомы и течение. *Инкубационный период* продолжается от 5 до 21 дня (чаще 7–11 дней). Хотя в это время нет выраженных клинических проявлений, человек считает себя здоровым, но при тщательном осмотре можно обнаружить первичный аффект на месте ворот инфекции и увеличение регионарных лимфатических узлов. Болезнь начинается внезапно, быстро повышается температура тела, у большинства больных это повышение сопровождается ознобом (у 83%) или познабливанием. Появляются головная боль, артралгия и миалгия, боли в пояснице. В последующие 2–3 дня состояние ухудшается, все признаки интоксикации нарастают, температура достигает 40–41°C; в дальнейшем температурная кривая постоянного типа, реже ремиттирующая. В эти дни большое дифференциально-диагностическое значение имеет наличие первичного аффекта на месте ворот инфекции и регионарного лимфаденита. Однако обнаружить их можно лишь при тщательном целенаправленном осмотре. Кровососание незараженными личинками не приводит к каким-либо изменениям кожи. После укуса инфицированной личинкой сразу же начинает развиваться первичный аффект. Он представляет собой участок воспалительно-инфильтративного поражения кожи, размеры которого постепенно увеличиваются. Сначала образуется уплотнение и покраснение кожи диаметром от 0,3 до 1 см, на верхушке его появляется везикула, которая затем вскрывается, превращается в язвочку, покрытую струпом. Диаметр язвочки колеблется от 2 до 6 мм, края язвочки несколько возвышаются над уровнем кожи. Зона гиперемии вокруг язвочки 5–6 мм, а диаметр всего участка измененной кожи может достигать 2–3 см. Обычно первичный аффект единичный, но иногда бывает их 2–3. Неприятных ощущений в области первичного аффекта больные не отмечают, даже при пальпации болезненность отсутствует. Частота выявления первичного аффекта, по данным разных авторов, в различных регионах колеблется от 5–6 до 100%. Относительно редко первичный аффект развивается у заболевших местных жителей и почти у всех больных, недавно прибывших в эндемичный район, что, вероятно, обусловлено наличием большого числа иммунных лиц среди постоянных жителей эндемичного очага. Локализация первичного аффекта самая различная: на шее, туловище, подмышечных и паховых областях, на ягодицах, нижних конечностях. Следовательно, для выявления его необходим *тщательный осмотр всего тела*. Длительность сохранения первичного аффекта (до исчезновения или рубцевания) — около 3 нед. Диагностическое значение этого признака сохраняется в течение всего заболевания, а не только в начальном периоде.

Интоксикация и общая слабость быстро нарастают, и уже через 24 ч от начала заболевания больные вынуждены лечь в постель. Головная боль становится очень сильной и не снимается назначением анальгетиков. Возникает бессонница, больные становятся раздражительными. Довольно сильные боли во всем теле и особенно в пояснице. У большинства больных в течение первых 2–3 дней болезни появляется гиперемия кожи лица и шеи, инъекция сосудов склер, а у отдельных больных можно выявить конъюнктивальную сыпь, сходную с пятнами Киари–Авцына. В отличие от эпидемического сыпного тифа гиперемия зева при лихорадке цуцугамуши обусловлена не только инъекцией сосудов, но и воспалительными изменениями слизистой оболочки. Наличие фарингита и трахеобронхита обуславливает появление упорного кашля. В легких, как правило, изменений не выявляют. Увеличение печени и селезенки наблюдается с 3–4-го дня болезни.

Лихорадка цуцугамуши отличается от других риккетсиозов развитием генерализованной лимфаденопатии. Первым появляется регионарный лимфаденит, локализация его зависит от места расположения первичного аффекта. Если в области первичного аффекта больной не испытывает неприятных ощущений, то в области

воспаленных регионарных лимфатических узлов, как правило, отмечается боль, на которую больной обращает внимание. Это позволяет более целенаправленно искать и первичный аффект (в начальном периоде болезни он может быть очень небольшим). Пораженные лимфатические узлы достигают диаметра 1,5–2 см, они болезненны при пальпации, но не спаяны с кожей или подкожной клетчаткой, контуры их четкие, консистенция умеренно эластичная, нагноения узлов не наблюдается. Кожа над увеличенными узлами не изменена. Спустя несколько дней помимо поражения регионарных лимфатических узлов развивается генерализованная лимфаденопатия, что также является отличием лихорадки цуцугамуши от других риккетсиозов. Этот симптом наблюдается почти у всех больных, что повышает его диагностическое значение. В отличие от регионарного лимфаденита, другие группы лимфатических узлов безболезненны при пальпации и увеличение их менее выражено. Размеры лимфатических узлов (шейных, подмышечных и др.) обычно не превышают 1 см. Генерализованная лимфаденопатия начинает выявляться с 4–5-го дня болезни. Характерным признаком является экзантема, которая наблюдается практически у всех больных. Сыпь появляется на 4–7-й день болезни. Экзантема характеризуется полиморфизмом. Вначале появляются пятна (диаметром 5–10 мм) и розеола диаметром 3–5 мм, которые не возвышаются над уровнем кожи и исчезают при надавливании или растягивании кожи. Затем на пятнах появляются папулы, возвышающиеся над уровнем кожи. В тяжелых случаях возможно геморрагическое превращение сыпи и при растягивании кожи полностью элементы сыпи не исчезают. Сыпь вначале локализуется на груди и животе, затем распространяется на все туловище, верхние и нижние конечности, а у части больных элементы сыпи появляются и на лице. На коже стоп и ладоней сыпь обычно отсутствует. Сыпь, как правило, обильная. При тяжелых формах возможно появление новых элементов сыпи (“подсыпания”). Сыпь исчезает через 3–6 дней, на месте сыпи возможно шелушение кожи, а при наличии геморрагического превращения сыпи — пигментация.

Изменения сердечно-сосудистой системы характеризуются брадикардией в начальном периоде болезни, а при развитии миокардита, который наблюдается довольно часто, брадикардия сменяется выраженной тахикардией (до 120–140 уд/мин). АД, как правило, снижено, на ЭКГ выявляют изменения, характерные для поражения миокарда, причем они сохраняются и в периоде реконвалесценции (в течение 3–4 нед).

Изменения органов дыхания характеризуются развитием трахеита и трахеобронхита в начальном периоде болезни. При тяжелых формах заболевания в периоде разгара появляются признаки поражения легких в виде своеобразной интерстициальной пневмонии. Это обусловлено специфическим поражением мелких сосудов интерстициальной ткани легких, развиваются мелкие риккетсиозные гранулемы, сходные по патоморфологии с гранулемами при эпидемическом сыпном тифе. Однако при лихорадке цуцугамуши легкие поражаются значительно чаще, чем при сыпном тифе. Помимо специфических риккетсиозных пневмоний могут быть и пневмонии, обусловленные наслоением вторичной бактериальной инфекции. Эти пневмонии характеризуются более обширной воспалительной инфильтрацией (очаговые и даже долевы).

Увеличение печени отмечается относительно редко, хотя у отдельных больных могут быть выраженные изменения печени с развитием желтухи. Селезенка увеличивается значительно чаще начиная с 3–4-го дня болезни (примерно у 50% больных).

Изменения центральной нервной системы сходны с изменениями, наблюдающимися у больных эпидемическим сыпным тифом. Беспокоит сильная головная боль, больные раздражительны, возбуждены, нарушается сознание, могут появиться галлюцинации, чаще зрительные, делириозное состояние, бред. У многих больных (у 20%) в периоде разгара появляется икота, часто наблюдается общий тремор, мышечные подергивания, а иногда и судороги. Появление последних в прогностическом отношении крайне неблагоприятно. Менингеальные симптомы наблюдаются относительно редко.

Осложнения — острая пневмония, миокардит, энцефалит.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Характерная клиническая симптоматика и эпидемиологические особенности лихорадки цуцугамуши позволяют поставить диагноз (а следовательно, и начать терапию) до получения результатов специфических лабораторных исследований. Большое диагностическое значение имеет факт пребывания в эндемичной местности во время сезона активности краснотелковых клещей, возможные указания на укусы клещей, заболеваемость среди других лиц, которые находились в той же местности, и др. Из клинических проявлений диагностическое значение имеет острое или даже внезапное начало болезни с высокой температурой, ознобом, резкой головной болью, гиперемия лица, инъекция сосудов конъюнктив, появление обильной полиморфной (пятна, розеола, папулы) сыпи на 4–7-й день болезни. Большое значение имеет обнаружение первичного аффекта с регионарным лимфаденитом и развитие в дальнейшем генерализованной лимфаденопатии. Характерен также мучительный кашель и наличие трахеита и трахеобронхита.

Дифференцировать нужно с другими риккетсиозами (эпидемический сыпной тиф, клещевой сыпной тиф Северной Азии, марсельская лихорадка и др.), скарлатиноподобной формой псевдотуберкулеза, инфекционными эритемами.

Лабораторным подтверждением диагноза является обнаружение специфических антител с помощью серологических реакций, а также выделение культуры возбудителей в опытах на белых мышах. Из серологических реакций используют реакцию агглютинации с протеом ОХк (реакция с протеями ОХ19 и ОХ2 остается отрицательной). Специфической является РСК с диагностиком из риккетсий цуцугамуши. Титры РСК нарастают до 3-й недели болезни, затем начинают снижаться. Более точной (и рекомендованной ВОЗ) является непрямая реакция иммунофлюоресценции.

Лечение. Как и при других риккетсиозах, наиболее эффективными этиотропными средствами являются *антибиотики тетрациклиновой группы и левомицетин* (хлорамфеникол). Тетрациклин назначается внутрь по 0,3–0,4 г 4 раза в сутки в течение 5–7 дней, выраженный эффект начинается уже через 24 ч после назначения антибиотика. Левомицетин назначают по 0,5–0,75 г 4 раза в сутки в течение 5–7 дней, эффект выявляется через 36 ч. При более коротком курсе антибиотикотерапии нередко (у 30–50%) через 2–5 дней наблюдаются кратковременные рецидивы болезни. Учитывая возможность тромбоэмболических осложнений, как и при лечении больных сыпным тифом, назначают гепарин в тех же дозах. При наложении вторичной бактериальной инфекции назначают дополнительно антибиотики (или химиопрепараты) с учетом антибиотикограммы выделенных бактерий.

Прогноз. До введения в практику антибиотиков летальность колебалась от 20% (в Японии) до 0,6–8% (на Филиппинских островах). При современной антибиотикотерапии летальных исходов не наблюдается.

Профилактика и мероприятия в очаге. В эндемичных регионах проводят противоклещевые мероприятия (рубка кустарников, выжигание растительности в местах обитания клещей). Лица, постоянно работающие на местности (лесорубы, геологи и пр.), должны использовать специальную одежду, защищающую от проникновения клещей. Попытки создания эффективной вакцины оказались неудачными. Отсутствуют и методы химиопрофилактики. Больной лихорадкой цуцугамуши опасности для окружающих не представляет.

ПЯТНИСТАЯ ЛИХОРАДКА СКАЛИСТЫХ ГОР (IXODORICKETTSIOSIS AMERICANA)

Синонимы: горная лихорадка, клещевой риккетсиоз Америки, лихорадка Булла, черная лихорадка, *rocky mountain spotted fever*. Злокачественный вариант пятнистой

лихорадки Скалистых гор — бразильский сыпной тиф, сыпной тиф Сан-Паулу, тиф Минас-Жерайс, лихорадка Тобиа.

Пятнистая лихорадка Скалистых гор — острая риккетсиозная болезнь, характеризуется симптомами общей интоксикации и появлением обильной макулопапулезной экзантемы, которая при тяжелом течении болезни становится геморрагической.

Этиология. Возбудитель — *Rickettsia rickettsii* был открыт Риккетсом в 1906 г. Характеризуется свойствами, присущими всем риккетсиям. Обладает гемолитической и токсической активностью, является внутриклеточным паразитом, заселяет как ядро, так и цитоплазму. На искусственных питательных средах не растет. Культивируют риккетсию в желточных мешках куриных эмбрионов, в культуре клеток и путем инфицирования лабораторных животных (морские свинки, кролики и др.). Быстро погибает при нагревании (+50 °С) и под влиянием дезинфицирующих средств.

Эпидемиология. Наблюдается в США (ежегодно регистрируется 600–650 случаев), в Канаде, Бразилии, Колумбии. В США выявлено около 15 видов клещей — естественных носителей возбудителя лихорадки Скалистых гор. Основными из них являются: *Dermacentor andersoni*, *D. variabilis*, *Amblyomma americanum*.

Заражение человека наступает при укусе клеща, часто это остается незамеченным, в США лишь 54,2% больных сообщили об укусах клеща примерно за 2 нед до заболевания. В природных очагах наблюдается естественная зараженность около 10 видов животных — прокормителей клещей. Характерна трансовариальная передача риккетсий. Роль дополнительного природного резервуара инфекции могут играть собаки.

Патогенез. Воротами инфекции является кожа в месте укуса клеща. В отличие от других клещевых риккетсиозов, первичный аффект на месте укуса клеща не образуется. Риккетсии по лимфатическим путям проникают в кровь, паразитируют не только в эндотелии сосудов, но и в мезотелии, в мышечных волокнах. Наиболее выраженные изменения сосудов наблюдаются в миокарде, головном мозге, надпочечниках, легких, коже. Пораженные эндотелиальные клетки сосудов некротизируются, на месте повреждения образуются пристеночные тромбы с клеточной инфильтрацией вокруг них. При тяжелом течении болезни отмечаются обширные ишемические очаги в различных органах и тканях (головной мозг, миокард и др.). Развивается тромбогеморрагический синдром.

Симптомы и течение. **Инкубационный период** длится от 3 до 14 дней (при легких формах он более продолжительный, а при тяжелых сокращается до 3–4 суток). Болезнь начинается остро с ознобом, повышается температура тела (до 39–41 °С), появляются сильная головная боль, слабость, адинамия, боли в мышцах, костях, суставах, иногда наблюдается рвота. У некоторых больных за 1–2 дня имеются нерезко выраженные продромальные симптомы (слабость, потеря аппетита). При тяжелых формах болезни рано проявляется тромбогеморрагический синдром (носовые кровотечения, рвота “кофейной гущей”, геморрагическая сыпь, кровоподтеки на месте инъекций и др.). Первичный аффект не образуется, но у части больных можно обнаружить регионарный (к месту укуса клеща) лимфаденит, увеличение и болезненность лимфатического узла выражены умеренно. На 2–4-й день (редко на 5–6-й) появляется обильная макулопапулезная сыпь. Сыпь появляется на конечностях, затем на всем теле, на лице, на волосистой части головы и почти всегда на ладонях и подошвах. С развитием тромбогеморрагического синдрома сыпь претерпевает геморрагическое превращение. На месте пятен и папул появляются петехии и более крупные кровоизлияния в кожу. На месте обширных кровоизлияний может наблюдаться некротизация в виде гангрены отдельных участков кожи (мошонка и др.) и слизистых оболочек (мягкое небо, язычок). Выявляется конъюнктивная сыпь и энантема на мягком небе. Через 4–6 дней элементы сыпи бледнеют и постепенно исчезают. На месте кровоизлияний длительно сохраняется пигментация кожи. Возможно шелушение кожи.

Проявления общей интоксикации напоминают ее проявления при эпидемическом сыпном тифе. Появляется сильная головная боль, раздражительность, возбуждение, нарушения сознания, галлюцинации, бред. Могут наблюдаться парезы, параличи, нарушение слуха и зрения, менингеальные признаки и другие признаки поражения центральной нервной системы. Длительность острого периода при тяжелом течении достигает 2–3 нед. Выздоровление наступает медленно и даже при современных методах терапии летальность достигает 5–8%.

По клиническим проявлениям различают: *амбулаторную форму* болезни (субфебрильная температура тела, не обильная сыпь без геморрагических проявлений, общая длительность 1–2 нед); *абортивную* с острым началом, высокой температурой, длительность лихорадки около недели, сыпь быстро исчезает; *типичную* с характерной симптоматикой и длительностью болезни до 3 нед, и *молниеносную*, при которой через 3–4 дня наступает смерть. Последняя форма характерна для злокачественного варианта лихорадки Скалистых гор (бразильский сыпной тиф).

Осложнения — тромбофлебиты, нефриты, пневмонии, гемиплегии, невриты, нарушение зрения, глухота, в периоде реконвалесценции и в более поздние сроки — облитерирующий эндартериит.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При выраженной клинической симптоматики и эпидемиологических данных (пребывание в эндемичной местности, укусы клещей за 5–14 дней до начала болезни и др.) диагноз возможен до получения данных лабораторных исследований. Для подтверждения диагноза используют серологические реакции: реакция агглютинации с протейями OX₁₉ и OX₂ (Вейля–Феликса), РСК со специфическим антигеном, более чувствительной является непрямая реакция иммунофлюоресценции, которая рекомендована ВОЗ (1993 г). Используют также выделение возбудителя из крови больных путем заражения морских свинок. Дифференцировать необходимо с другими клещевыми риккетсиозами.

Лечение. Наиболее эффективным этиотропным препаратом является *тетрациклин*, который назначают внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 5–7 дней, при тяжелых формах в течение первых суток антибиотик лучше вводить парентерально. Учитывая частое появление выраженного тромбогеморрагического синдрома, необходимо введение гепарина (по 40 000–60 000 ЕД в сутки), лучше капельно в 5% растворе глюкозы. При развитии инфекционно-токсического шока проводят соответствующие терапевтические мероприятия.

Прогноз. При тяжелых формах прогноз серьезный даже при современных методах терапии. В США за последние годы летальность составляла 5,2%, а среди больных старше 40 лет — 8,2%. Возможны стойкие остаточные явления (глухота и др.).

Профилактика и мероприятия в очаге. Проводятся противоклещевые мероприятия в эндемичных районах и вакцинация контингентов, подвергающихся риску инфицирования.

МАРСЕЛЬСКАЯ ЛИХОРАДКА (MARSEILLES FEBRIS, IXODORICKETTSIOSIS)

Синонимы: марсельский риккетсиоз, прыщевидная лихорадка, папулезная лихорадка, болезнь Кардуччи–Ольмера, тунисская сыпнотифозная лихорадка, инфекционная экзантема Средиземного моря, собачья болезнь; *tickbite fever, marseilles fever, mediterranean fever, eruptive fever, Carducci–Olmefs disease* — англ.; *Marseill feber, Zeckenbissfieber* — нем.; *fièvre boutonnesse, fievreexanthematique* — франц.; *escarr nodulaire fievre de Marsella-wca*.

В качестве варианта марсельской лихорадки можно рассматривать южно-африканский клещевой тиф (лихорадка клещевого укуса) и восточно-африканский риккетсиоз (кенийский клещевой тиф).

Марсельская лихорадка — острая риккетсиозная болезнь, которая характеризуется доброкачественным течением, наличием первичного аффекта и распространенной макуло-папулезной сыпью.

Этиология. Возбудитель — *Rickettsia conori* был открыт в 1932 г. и назван в честь Конора, который впервые описал марсельскую лихорадку в 1910 г. Обладает свойствами, общими и для других риккетсий. Как и возбудитель лихорадки Скалистых гор, может паразитировать и в цитоплазме, и в ядрах клеток хозяина. Возбудитель южно-африканской клещевой лихорадки и кенийской клещевой лихорадки (*R. pijperii*) по своим культуральным и антигенным свойствам не отличается от возбудителя марсельской лихорадки. Как и другие риккетсии, возбудитель марсельской лихорадки грамотрицательный, не растет на питательных средах, размножается в культуре тканей, на развивающемся курином эмбрионе и при заражении лабораторных животных (в клетках мезотелия). Патогенен для морских свинок, обезьян, кроликов, сусликов, белых мышей и белых крыс. В антигенном отношении близок к возбудителям группы клещевых пятнистых лихорадок.

Эпидемиология. Марсельская лихорадка относится к зоонозам с природной очаговостью. Основным источником и хранителем риккетсий является собачий клещ *Rhipicephalus sanguineus*, в организме которого они сохраняются до 1,5 лет, характерна трансвариальная передача инфекции. Переносчиками инфекции могут быть и другие клещи (*Rhipicephalus simus*, *R. everbsi*, *Rh. appendiculatus*), но основное значение имеет собачий клещ. Носителями риккетсий могут быть собаки, зайцы, шакалы. Сезонность марсельской лихорадки (с мая по октябрь) также обусловлена особенностью биологии собачьего клеща, в этот период число их существенно увеличивается, а активность повышается. Собачий клещ относительно редко нападает на человека, поэтому заболеваемость носит спорадический характер и наблюдается в основном среди владельцев собак. Возможно заражение человека и при втирании в кожу раздавленных инфицированных клещей. Передачи инфекции от человека к человеку не происходит. Марсельская лихорадка встречается в бассейнах Средиземного, Черного и Каспийского морей. В нашей стране марсельская лихорадка встречалась относительно редко и только в период с мая по сентябрь.

Патогенез. Возбудитель проникает через кожу при укусе инфицированного клеща (редко при втирании раздавленных инфицированных клещей в кожу или слизистые оболочки носа, конъюнктивы). На месте внедрения формируется первичный аффект (“черное пятно”), который обнаруживается вскоре после укуса клеща и за 5–7 дней до появления признаков болезни. Первичный аффект представляет собой вначале участок воспаления кожи, в центральной части его появляется участок некроза диаметром 2–3 мм, размеры первичного аффекта постепенно увеличиваются и достигают полного развития к началу лихорадочного периода. Через лимфатические пути риккетсии попадают в кровь, локализуются в эндотелии капилляров и венул. Процесс напоминает изменения, наблюдающиеся при эпидемическом сыпном тифе, однако количество гранул (узелков) меньше и некротические изменения менее выражены. Перенесенное заболевание оставляет стойкий иммунитет. Повторных заболеваний марсельской лихорадкой не наблюдается.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* относительно короткий (3–7 дней), течение болезни подразделяется на начальный период (до появления сыпи), период разгара и период выздоровления. Характерной особенностью марсельской лихорадки является наличие первичного аффекта до начала болезни. У большинства больных отмечается острое начало с быстрым повышением температуры до высоких цифр 38–40, в дальнейшем лихорадка постоянного типа (реже ремиттирующая) сохраняется в течение

3–10 дней. Помимо повышения температуры тела больные жалуются на озноб, сильную головную боль, общую слабость, выраженные миалгии и артралгии, бессонницу. Может быть рвота. При осмотре больного отмечается гиперемия и некоторая одутловатость лица, инъекция сосудов склер и слизистых оболочек зева. Первичный аффект наблюдается почти у всех больных. К началу болезни он представляет собой участок воспаления кожи диаметром около 10 мм, в центре которого локализуется некротический очаг диаметром около 3 мм, покрытый темной корочкой, которая отпадает лишь к 5–7-му дню нормальной температуры; открывшаяся небольшая язвочка постепенно эпителизируется в течение 8–12 дней, после чего остается пигментированное пятно. Локализация первичного аффекта самая разнообразная, обычно на участках кожи, закрытых одеждой. Субъективных ощущений в области первичного аффекта больные не отмечают. У части больных (около 30%) появляется регионарный лимфаденит в виде небольшого увеличения и болезненности лимфатических узлов. Иногда наличие лимфаденита помогает обнаружить первичный аффект, который иногда бывает очень небольшим.

Важнейшим клиническим проявлением марсельской лихорадки является экзантема, которая наблюдается у всех больных. Элементы сыпи появляются на 2–4-й день болезни сначала на груди и животе, затем в течение ближайших 48 ч распространяется на шею, лицо, конечности, почти у всех больных элементы сыпи обнаруживаются на ладонях и подошвах. Сыпь обильная, особенно на конечностях, состоит из пятен и папул, часть элементов подвергается геморрагическому превращению, у многих больных на месте папул образуются везикулы. На ногах сыпь наиболее обильная, элементы сыпи ярче и крупнее, чем на других участках кожи. Сыпь сохраняется в течение 8–10 дней, оставляя после себя пигментацию кожи. Пигментация сохраняется иногда до 2–3 мес.

Со стороны органов кровообращения отмечается брадикардия и небольшое снижение АД, органы дыхания без существенной патологии, у части больных выявляется увеличение печени (40–50%) и селезенки (около 30%). При исследовании крови возможен умеренный лейкоцитоз и небольшое повышение СОЭ.

Осложнения наблюдаются очень редко в виде пневмоний, тромбозов, как правило, у лиц пожилого возраста.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагностика типичных случаев марсельской лихорадки не вызывает больших трудностей. Прежде всего учитывают эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичной местности, сезон, контакт с собаками, укусы клеща и пр.). Для диагностики наибольшее значение имеет триада:

- 1) наличие первичного аффекта (“черного пятна”);
- 2) регионарный лимфаденит;
- 3) раннее появление обильной полиморфной сыпи по всему телу, включая ладони и подошвы.

Учитывается умеренная выраженность общей интоксикации, отсутствие тифозного статуса. Дифференцировать необходимо от других риккетсиозов. Лабораторное подтверждение диагноза основывается на серологических реакциях (РСК со специфическим антигеном, параллельно ставят реакцию и с другими риккетсиозными антигенами, используют также РНГА, но предпочтительнее является непрямая реакция иммунофлюоресценции).

Лечение. Как и при других риккетсиозах, наиболее эффективным этиотропным препаратом является *тетрациклин*. Он назначается внутрь по 0,3–0,4 г 4 раза в сутки в течение 4–5 дней. При непереносимости антибиотиков тетрациклиновой группы можно использовать левомицетин (хлорамфеникол), который назначают по 0,5–0,75 г 4 раза в сутки в течение 4–5 дней.

Прогноз. До начала применения антибиотиков летальные исходы отмечались редко, как правило у лиц пожилого возраста и были обусловлены в основном наслоением вторичной бактериальной инфекции (пневмонии и др.). В настоящее время при использовании антибиотиков прогноз благоприятный.

Профилактика и мероприятия в очаге. Проводятся мероприятия по защите человека от клещей и от попадания частиц инфицированных клещей на кожу и слизистые оболочки глаз, носа (что может происходить при снятии клещей с собак). Человек, больной марсельской лихорадкой, опасности не представляет.

АВСТРАЛИЙСКИЙ КЛЕЩЕВОЙ РИККЕТСИОЗ (IXODORICKETTSIOSIS AUSTRALIENSIS)

Синонимы: квинслендский клещевой тиф, северо-австралийский клещевой тиф; *quin-queensland tick typhus* — англ.

Австралийский клещевой риккетсиоз — острая риккетсиозная болезнь, характеризующаяся лихорадкой, первичным аффектом, регионарным лимфаденитом, генерализованной лимфаденопатией и макуло-папулезной экзантемой.

Этиология. Возбудитель — *Rickettsia australis* относится к группе клещевых пятнистых лихорадок. Обладает свойствами, характерными для всех риккетсий. Паразитирует в цитоплазме и ядрах клеток эндотелия сосудов больного человека. Патогенна для морских свинок и белых мышей. В антигенном отношении отличается от риккетсий группы пятнистой лихорадки.

Эпидемиология. Относится к зоонозам с природной очаговостью. Распространен в штате Квинсленд в Австралии. Переносчиками являются клещи *Ixodes holocyclus*, *L. tasmani*. Резервуаром инфекции в природе являются прокормители клещей — рыжая крыса, опоссум, кенгуру и др. Передачи инфекции от человека к человеку не наблюдается.

Патогенез. **Воротами инфекции** является кожа в месте укуса клеща, где развивается местное воспаление кожи (первичный аффект), по лимфатическим путям риккетсий достигают регионарных лимфатических узлов, обуславливая развитие регионарного лимфаденита. Затем риккетсии проникают в кровь, вызывая признаки общей интоксикации. Локализуются в эндотелии сосудов.

Выраженных анатомических изменений они обычно не вызывают. Заболевания не сопровождаются развитием тромбгеморрагического синдрома и тромбоэмболических осложнений, оставляют стойкий иммунитет.

Симптомы и течение. **Инкубационный период** продолжается 7–10 дней. Заболевание начинается остро. Повышается температура тела до 38–39°C, лихорадка постоянного типа длится чаще 5–10 дней. Больные отмечают общую слабость, умеренную головную боль, снижение аппетита, умеренно выраженные боли в мышцах. При осмотре почти у всех больных выявляют первичный аффект и регионарный к нему лимфаденит. Отмечается увеличение и других групп лимфатических узлов, но оно выражено меньше, чем регионарных, болезненность их отсутствует, тогда как регионарный лимфаденит сопровождается болезненностью при пальпации. Экзантема появляется на 4–6-й день болезни, сыпь довольно обильная полиморфная. Элементы сыпи состоят из пятен до 10 мм в диаметре, отдельные пятна могут сливаться. Наблюдаются также розеолы и папулы. Сыпь распространена по всему телу, элементы сыпи появляются также на ладонях и подошвах. Сыпь сохраняется в течение всего лихорадочного периода. Заболевание протекает в легкой или среднетяжелой формах.

Осложнений не описано.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Для диагностики большое значение имеют эпидемиологические данные (пребывание в эндемичной местности, укусы клеща и пр.), а также клиническая симптоматика (первичный аффект, обильная сыпь, доброкачественное течение). Дифференцировать нужно с другими риккетсиозами (сыпной тиф эндемический, лихорадка цуцугамуши и др.).

Лечение. Назначают *тетрациклин* по 0,3–0,4 г 4 раза в день в течение 3–5 дней.

Прогноз. Летальных исходов не описано. Выздоровление наступает быстро без резидуальных явлений.

Профилактика и мероприятия в очаге. Проводят такие же мероприятия, как при клещевом сыпном тифе.

КЛЕЩЕВОЙ СЫПНОЙ ТИФ СЕВЕРНОЙ АЗИИ (RICKETSIOSIS SIBIRICA, IXODORICKETTSIOSIS ASIATICA)

Синонимы: клещевой риккетсиоз, клещевой риккетсиоз Сибири, приморский клещевой риккетсиоз, сибирский клещевой сыпной тиф, дальневосточная сыпная клещевая лихорадка, восточный сыпной тиф; *siberian tick typhus*, *tick-borne rickettsiosis of North Asia* — *англ.*

Клещевой сыпной тиф Северной Азии — острая риккетсиозная болезнь, характеризующаяся доброкачественным течением, наличием первичного аффекта, регионарного лимфаденита и полиморфной сыпи.

Этиология. Возбудитель — *Rickettsia sibirica* был открыт в 1938 г. О.С. Коршуновой. Как и другие возбудители группы пятнистых лихорадок, паразитирует как в цитоплазме, так и в ядре пораженных клеток. В антигенном отношении отличается от других риккетсий этой группы. Содержит в своем составе токсическую субстанцию. Характеризуется свойствами, общими для всех риккетсий. Способна длительно сохраняться во внешней среде при низких температурах (до 3 лет). Хорошо сохраняется в высушенном состоянии. Вирулентность отдельных штаммов существенно различается.

Эпидемиология. Заболевание относится к зоонозам с природной очаговостью. Природные очаги выявлены в Приморском, Хабаровском и Красноярском краях, в ряде областей Сибири (Новосибирская, Читинская, Иркутская и др.), а также в Казахстане, Туркмении, Армении, Монголии. Резервуаром риккетсий в природе являются около 30 видов различных грызунов (мыши, хомяки, бурундуки, суслики и пр.). Передача инфекции от грызуна к грызуну осуществляется иксодовыми клещами (*Dermacentor nuttalli*, *D. silvarum* и др.). Зараженность клещей в очагах достигает 20% и более. Заболеваемость в зоне обитания клещей колеблется от 71,3 до 317 на 100 000 населения в год. Иммунная прослойка населения в природных очагах колеблется от 30 до 70%. Риккетсии сохраняются в клещах длительное время (до 5 лет), осуществляется трансвариальная передача риккетсий. В передаче инфекции человеку участвуют не только взрослые клещи, но и нимфы. Передача риккетсий от клещей грызунам происходит при кровососании. Человек инфицируется во время пребывания его в местностях естественного обитания клещей (кустарники, луга и т. д.), при нападении на него инфицированных клещей. Наибольшая активность клещей отмечается в весенне-летнее время (май–июнь), чем и обусловлена сезонность заболеваемости. Заболеваемость носит спорадический характер и встречается преимущественно среди взрослых. Заболевают не только сельские жители, но и выезжающие за город (садовые участки, отдых, рыбалка и т. д.). В последние годы в России ежегодно регистрируют около 1500 заболеваний клещевым риккетсиозом.

Патогенез. *Воротами инфекции* является кожа в месте укуса клеща (редко заражение происходит при втирании риккетсий в кожу или конъюнктиву). На месте внедрения образуется первичный аффект, далее риккетсии продвигаются по лимфатическим путям, обуславливая развитие лимфангоитов и регионарного лимфаденита. Лимфогенно риккетсии проникают в кровь и затем в эндотелий сосудов, вызывая изменения такого же характера, как при эпидемическом сыпном тифе, хотя они значительно менее выражены. В частности, отсутствует некроз сосудистой стенки, редко возникают тромбозы и тромбгеморрагический синдром. Эндопериваскулит и специфические гранулемы наиболее выражены в коже и значительно в меньшей степени в головном мозге. Аллергическая перестройка более выражена, чем при эпидемическом

сыпном тифе. Перенесенное заболевание оставляет стойкий иммунитет, повторных заболеваний не наблюдается.

Симптомы и течение. Инкубационный период колеблется от 3 до 7 дней, редко — до 10 дней. Продромальные явления отсутствуют (за исключением первичного аффекта, который развивается вскоре после укуса клеща). Как правило, заболевание начинается остро, с ознобом повышается температура тела, появляется общая слабость, сильная головная боль, боли в мышцах и суставах, нарушается сон и аппетит. Температура тела в первые 2 дня болезни достигает максимума (39–40°C) и далее сохраняется как лихорадка постоянного типа (редко ремиттирующего). Длительность лихорадки (без лечения антибиотиками) чаще бывает от 7 до 12 дней, хотя у отдельных больных она затягивается до 2–3 нед.

При осмотре больного отмечается нерезко выраженная гиперемия и одутловатость лица. У части больных наблюдается гиперемия слизистой оболочки мягкого неба, язычка, миндалин. Наиболее типичными проявлениями является первичный аффект и экзантема. При укусе незараженных клещей первичный аффект никогда не развивается, наличие его указывает на начало инфекционного процесса. Первичный аффект представляет собой участок инфильтрированной умеренно уплотненной кожи, в центре которого виден некроз или небольшая язвочка, покрытая темно-коричневой корочкой. Первичный аффект возвышается над уровнем кожи, зона гиперемии вокруг некротизированного участка или язвочки достигает до 2–3 см в диаметре, но бывают изменения всего 2–3 мм в диаметре и обнаружить их довольно трудно. Далеко не все больные отмечают сам факт укуса клеща. Заживление первичного аффекта происходит через 10–20 дней. На месте его может быть пигментация или шелушение кожи.

Характерным проявлением болезни является экзантема, которая наблюдается почти у всех больных. Появляется она обычно на 3–5-й день, редко на 2-й или 6-й день болезни. Вначале она появляется на конечностях, затем на туловище, лице, шее, ягодицах. На стопах и ладонях сыпь наблюдается редко. Сыпь обильная, полиморфная, состоит из розеол, папул и пятен (до 10 мм в диаметре). Геморрагическое превращение элементов сыпи и появление петехий наблюдается редко. Иногда имеется “подсыпание” новых элементов. Сыпь постепенно исчезает к 12–14-му дню от начала болезни. На месте пятен может быть шелушение кожи. При наличии первичного аффекта обычно удается обнаружить и регионарный лимфаденит. Лимфатические узлы увеличены до 2–2,5 см в диаметре, болезненны при пальпации, не спаяны с кожей и окружающими тканями, нагноения лимфатических узлов не отмечается.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается брадикардия, снижение АД, аритмии и изменения сердечной мышцы по данным ЭКГ отмечаются редко. Изменения центральной нервной системы отмечаются у многих больных, но не достигают такой степени, как это бывает при эпидемическом сыпном тифе. Больных беспокоит сильная головная боль, бессонница, больные заторможены, возбуждение отмечается редко и лишь в начальный период болезни. Очень редко выявляются нерезко выраженные менингеальные симптомы (у 3–5% больных), при исследовании цереброспинальной жидкости цитоз обычно не превышает 30–50 клеток в 1 мкл. Со стороны органов дыхания выраженных изменений нет. Увеличение печени наблюдается у половины больных, селезенка увеличивается реже (у 25% больных), увеличение выражено умеренно.

Течение болезни доброкачественное. После снижения температуры до нормы состояние больных быстро улучшается, выздоровление наступает быстро. Осложнений, как правило, не наблюдается. Даже до применения антибиотиков летальность не превышала 0,5%.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичных очагах, сезонность, укусы клещей и др.) и характерная клиническая симптоматика в большинстве случаев позволяют диагностировать заболевание. Наибольшее диагностическое значение имеют первичный аффект,

регионарный лимфаденит, обильная полиморфная сыпь, умеренно выраженная лихорадка и доброкачественное течение.

Дифференцировать необходимо от клещевого энцефалита, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, брюшного и сыпного тифов, лихорадки цуцугамуши, сифилиса. Иногда в первые дни болезни (до появления сыпи) ставят ошибочный диагноз *гриппа* (острое начало, лихорадка, головная боль, гиперемия лица), однако отсутствие воспалительных изменений верхних дыхательных путей и появление сыпи позволяют отказаться от диагноза гриппа или ОРЗ. *Эпидемический сыпной тиф и лихорадка цуцугамуши* протекают значительно тяжелее с выраженными изменениями центральной нервной системы, с геморрагическим превращением элементов сыпи, что не характерно для клещевого сыпного тифа Северной Азии. При *сифилисе* отсутствует лихорадка (иногда может быть субфебрильная температура), признаки общей интоксикации, сыпь обильная, полиморфная (розеолы, папулы), сохраняющаяся длительное время без особой динамики. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом отличается выраженным поражением почек, болями в животе, геморрагическим характером сыпи. Для подтверждения диагноза используют специфические серологические реакции: РСК и РНГА с диагностикумами из риккетсий. Комплементсвязывающие антитела появляются с 5–10-го дня болезни, обычно в титрах 1:40–1:80 и в дальнейшем нарастают. После перенесенного заболевания они сохраняются до 1–3 лет (в титрах 1:10–1:20). В последние годы наиболее информативной считается непрямая реакция иммунофлюоресценции.

Лечение. Как и при других риккетсиозах, наиболее эффективными являются антибиотики тетрациклиновой группы. Это можно использовать даже для диагностических целей: если при назначении тетрациклинов через 24–48 ч не наступает улучшения и нормализации температуры тела, то можно исключить диагноз клещевого сыпного тифа Северной Азии. Для лечения назначают *тетрациклин* в дозе 0,3–0,4 г 4 раза в сутки в течение 4–5 дней. При непереносимости антибиотиков тетрациклиновой группы можно использовать *левомецетин*, который назначают внутрь по 0,5–0,75 г 4 раза в день в течение 4–5 дней. Антикоагулянты не назначают, необходимость в них возникает лишь в редких случаях тяжелого течения или при развитии геморрагического синдрома.

Прогноз благоприятный. Даже до введения в практику антибиотиков летальность не превышала 0,5%. Выздоровление полное, резидуальных явлений не наблюдается.

Профилактика и мероприятия в очаге. Проводят комплекс противоклещевых мероприятий. Лица, работающие в природных очагах, должны использовать защитную одежду, предохраняющую человека от заползания клещей на его тело. Периодически необходимо проводить само- и взаимоосмотры с целью удаления заползших на одежду или тело клещей. При использовании обычной одежды рекомендуется рубашку заправить в брюки, затягиваемые ремнем, плотно застегнуть ворот, брюки заправить в сапоги, рукава завязать бечевкой или затянуть резинкой. Лицам, подвергшимся укусам клещей и у которых обнаружен первичный аффект, можно назначить курс тетрациклина, не дожидаясь развития болезни. Специфическая профилактика не разработана.

ВЕЗИКУЛЕЗНЫЙ РИККЕТСИОЗ (GAMASORICKETTSIOSIS VESICULOSA)

Синонимы: осповидный риккетсиоз, гамазовый риккетсиоз, пятнистая лихорадка Кью-Гардена; *scrub typhus* — англ.

Везикулезный риккетсиоз — острая риккетсиозная болезнь, характеризующаяся лихорадкой, общей интоксикацией, доброкачественным течением, наличием первичного аффекта и характерной сыпи.

Этиология. Возбудитель — *Rickettsia ahari* обладает свойствами, характерными для риккетсий (грамотрицательна, не растет на искусственных питательных средах, культивируется на куриных эмбрионах, культуре тканей и путем заражения лабораторных

животных). Относится к внутриклеточным паразитам, размножается как в цитоплазме, так и в ядре. По антигенным свойствам ближе всего стоит к возбудителю австралийского клещевого риккетсиоза.

Эпидемиология. Везикулезный риккетсиоз наблюдался в некоторых городах США (Нью-Йорк, Бостон, Филадельфия и др.), в центральных районах Африки, в Донецкой области Украины, в Молдавии и Белоруссии, природные очаги выявлены в Южной Корее. Везикулезный риккетсиоз относится к зоонозам с природной очаговостью. Резервуаром возбудителя являются крысы и домовые мыши, переносчиком — гамазовый клещ *Allodermanyssus sanguineus*, паразитирующий на грызунах. Доказана трансвариальная передача риккетсий. Заболеваемость спорадическая, хотя описывались небольшие семейные вспышки. Повышение заболеваемости в мае–июне связано с сезонным увеличением численности переносчиков. От человека к человеку заболевание не передается.

Патогенез. Воротами инфекции является кожа в месте присасывания гамазового клеща. На этом месте возникает воспалительный участок с некрозом в центре (первичный аффект), далее риккетсии по лимфатическим путям попадают в кровь, размножение их происходит в эндотелии сосудов, что приводит к развитию панваскулита. Изменения (риккетсиозные гранулемы) менее выражены по сравнению с эпидемическим сыпным тифом. Важное значение в патогенезе имеет токсемия.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* чаще продолжается 10–12 дней (в опыте самозаражения В. М. Жданова он равнялся 11 дням), иногда укорачивается до 7 дней. Первым проявлением является первичный аффект, который можно обнаружить за 7–10 дней до появления лихорадки. Развитие первичного аффекта начинается с появления уплотненного пятна диаметром от 1 до 3 см, возвышающегося над уровнем кожи. Затем в центре пятна появляется папула, на месте которой вскоре развивается везикула с прозрачным содержимым. Везикула лопается, образуется язвочка, покрытая темной корочкой. Вокруг сохраняется зона гиперемии. Первичный аффект наиболее выражен к началу лихорадочного периода. Он безболезненный при пальпации, полное заживление происходит через 3–4 нед. Заболевание начинается остро, в течение первых 2–3 дней температура достигает максимума (39–40°C), лихорадка чаще носит ремиттирующий характер и может длиться до 10–12 дней (чаще 5–7 дней).

Характерным проявлением болезни считается экзантема. Чаще сыпь появляется на 2–4-й день болезни, хотя у отдельных больных сыпь замечали уже в 1-й день, несколько чаще — на 5-й и даже 6-й день болезни. Сыпь полиморфная, обильная, локализуется на лице, волосистой части головы, туловище, конечностях, очень редко на ладонях и отсутствует на подошвах. Сыпь вначале состоит из пятен и папул, затем на месте папул образуются везикулы, что очень напоминает экзантему при ветряной оспе (отсюда одно из названий — осповидный, или оспоподобный риккетсиоз). Экзантема сохраняется в течение 7–10 дней и нередко переживает лихорадку. Помимо лихорадки общая интоксикация проявляется в появлении головной боли, слабости, адинамии, иногда головокружения. При обследовании внутренних органов существенных изменений не выявляется, печень и селезенка не увеличены.

Осложнений не наблюдается.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Пребывание в эндемичных районах, наличие заболеваемости везикулезным риккетсиозом, сезонность и характерные клинические проявления (первичный аффект, типичная везикулезная экзантема, доброкачественное течение, отсутствие изменений со стороны внутренних органов) позволяют распознать заболевание до получения результатов специфических лабораторных исследований. Подтверждение диагноза осуществляется с помощью серологических реакций. Чаще используют РСК со специфическим антигеном, однако она бывает положительной не всегда и в невысоких титрах (1:10–1:80). Следует учитывать, что у больных может быть положительная РСК с антигенами возбудителей марсельской

лихорадки и клещевого сыпного тифа Северной Азии. Наиболее точные результаты дает непрямая реакция иммунофлюоресценции. Дифференцировать необходимо от других риккетсиозов и ветряной оспы.

Лечение. Назначают *тетрациклин* по 0,3–0,4 г 4 раза в день в течение 3–5 суток. При непереносимости тетрациклиновых препаратов можно использовать левомецетин по 0,5–0,75 г 4 раза в сутки в течение 3–5 дней.

Прогноз благоприятный.

Профилактика и мероприятия в очаге. Проводят дератизацию и дезинсекцию в помещениях, где обитают грызуны и их эктопаразиты.

ЛИХОРАДКА КУ (Q-FEBRIS, RICKETTOSIS Q)

Синонимы: Ку-риккетсиоз, пневмориккетсиоз, болезнь Деррика–Бернета, балканский грипп, среднеазиатская лихорадка, термезская лихорадка; *Q'fever, Query fever, nine mile fever* — англ.; *Q-Fieber* — нем.; *Q'fièvre, maladie de Derrick–Burnet* — франц.

Этиология. Возбудитель — *Coxiella burnetii, Rickettsia burnetii* был открыт австралийскими учеными (Derrick, Burnet, Freeman) в 1937 г. В 1952 г. М. П. Чумаков расшифровал этиологию давно известной врачам термезской или среднеазиатской лихорадки. Он идентифицировал как риккетсию Бернета возбудитель, выделенный из крови больного Т. А. Шифриным в Термезе. Риккетсии в световом микроскопе представляют собой мелкие кокковидные или палочковидные биполярные образования размером 0,25•0,5 и 0,25•1,5 мкм. Они способны проходить через бактериальные фильтры. Как и другие риккетсии они являются облигатными внутриклеточными паразитами, размножаются в цитоплазме. В отличие от других риккетсий — весьма устойчивы во внешней среде, а также к различным физическим и химическим воздействиям. В частности, при нагревании до 90°C они не погибают в течение 1 ч (следовательно, при пастеризации молока они также не погибают, этот факт имеет большое эпидемиологическое значение). В сухих культурах они сохраняются до 5–10 лет, в высушенных фекалиях клещей — 586 дней, долго сохраняются в высохшей моче, крови инфицированных животных, на тканях и т. д. Риккетсии Бернета не растут на питательных средах, их выращивают на культурах клеток, на развивающихся куриных эмбрионах, при заражении лабораторных животных. Наиболее чувствительными являются морские свинки, менее чувствительны — белые мыши и еще менее — белые крысы. Риккетсии чувствительны к антибиотикам тетрациклиновой группы и левомецетину.

Эпидемиология. Лихорадка Ку распространена во многих странах мира. В СССР с 1957 по 1985 гг. ежегодно заболевало лихорадкой Ку от 350 до 1477 человек. В России в 1989–1991 гг. переболело лихорадкой Ку свыше 1800 человек. Из 73 административных единиц болезнь зарегистрирована в 50. Не выявлено заболеваний в северных регионах (Мурманская, Архангельская, Магаданская области и др.), что вероятно объясняется малочисленностью сельскохозяйственных животных. Лихорадка Ку относится к зоонозам с природной очаговостью. Резервуаром возбудителя в природе являются более 60 видов мелких млекопитающих (преимущественно грызунов), около 50 видов птиц и более 70 видов клещей. У клещей инфекция протекает бессимптомно и длительно, у 25 видов клещей установлена трансвариальная передача риккетсий. Кроме трансмиссивного пути возбудитель может передаваться и аэрогенно (вдыхание пыли от высохших испражнений и мочи инфицированных животных). В антропоургических очагах **источником инфекции** являются домашние животные (крупный и мелкий домашний скот и др.). Заражаются они в природных очагах от инфицированных клещей, а также при совместном содержании с больными животными. Лихорадка Ку у животных может протекать хронически с длительным (до 2 лет) выделением бруцелл с молоком, с испражнениями, с околоплодной жидкостью. Все это способствует инфицированию людей, особенно тесно

контактирующих с животными. Заражение человека происходит разными путями: аэрогенным, алиментарным, контактным, трансмиссивным. Преобладают аэрогенный и алиментарный пути передачи. Передачи инфекции от больного человека здоровому не происходит.

Патогенез. В зависимости от путей передачи ворота инфекции могут быть самые различные: органы дыхания, пищеварения, кожа. Ворота инфекции в какой-то степени определяют и клиническое течение. В частности, по разным данным частота пневмоний колеблется от 3–5% до 60–70%. При аэрогенном заражении почти всегда возникают выраженные изменения в органах дыхания, а при алиментарных — это бывает редко. Преобладание того или иного пути инфицирования и определяет пестроту данных, приводимых различными авторами. Независимо от пути инфицирования и местных воспалительных изменений риккетсии всегда попадают в кровь, размножаются в эндотелии сосудов и обуславливают развитие общей интоксикации. На коже в месте внедрения возбудителя первичного аффекта не образуется. Размножение риккетсий Бернета происходит в гистиоцитах и макрофагах ретикулоэндотелиальной системы. Это отличает риккетсии Бернета от других риккетсии, которые размножаются в эндотелии сосудов. Кроме того, риккетсий Бернета могут длительно персистировать в организме человека, что объясняет тенденцию к затяжному и хроническому течению лихорадки Ку у некоторых больных. При этих формах отмечается выраженная аллергическая перестройка. Перенесенное заболевание оставляет после себя стойкий иммунитет.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* при лихорадке Ку, по данным литературы, колеблется от 3 до 32 дней. Однако в опытах на добровольцах (29 человек) он был в пределах от 10 до 17 дней, во время эпидемических вспышек наиболее часто он колебался от 12 до 19 дней. Клинические проявления лихорадки Ку, в отличие от других риккетсиозов, характеризуются выраженным полиморфизмом, что определяется различными путями инфицирования, разной инфицирующей дозой и состоянием макроорганизма. Можно выделить начальный период (первые 3–5 дней), период разгара болезни длительностью 4–8 дней и период реконвалесценции.

Почти всегда болезнь начинается остро с внезапного появления озноба, иногда потрясающего, температура быстро достигает 39–40°C. Появляются сильная диффузная головная боль, общая слабость, разбитость, бессонница, сухой кашель, боли в мышцах, особенно в пояснице, артралгия. Очень характерны болезненность при движении глазами, ретробульбарные боли, боли в глазных яблоках. У части больных бывают головокружение, тошнота и рвота.

При *легких формах* болезнь может начинаться постепенно. Начинается с познабливания, небольшого недомогания, температура повышается незначительно (37,3–38,5°C), в течение первых 5–6 дней или даже в течение всей болезни больные остаются на ногах.

При осмотре больных с первых дней заболевания выявляется гиперемия лица и инъекция сосудов склер, зев гиперемирован за счет расширения сосудов слизистой оболочки, у отдельных больных наблюдается энантема. Иногда появляется герпетическая сыпь. При аускультации выслушивают сухие хрипы, а у части больных и влажные. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечают брадикардию, снижение АД, тоны сердца в начальном периоде чистые, звучные.

В период разгара болезни почти у всех больных температура тела высокая 39–40°C (у 90–95%), а иногда и выше 40°C. Лихорадка может быть постоянного типа, ремиттирующей, неправильной, волнообразной. При больших суточных размахах температурной кривой больных беспокоят ознобы и поты. Длительность лихорадки чаще 1–2 нед, хотя она может длиться до 3 (у 10%), 4 (у 5%) и даже до 5 нед (4%). При затяжном и хроническом течении повышение температуры тела сохраняется 1–2 мес. При современных методах антибиотикотерапии лихорадка обычно не превышает 6–10 дней. Снижение температуры тела происходит путем укороченного лизиса в течение 2–4 дней.

Изменения кожи сводятся в основном к гиперемии лица и шеи, первичного аффекта и экзантемы при лихорадке Ку, как правило, не бывает, хотя у некоторых больных могут быть отдельные элементы сыпи (у 5–10% больных). Элементы сыпи чаще напоминают брюшнотифозные розеола, слегка возвышающиеся над уровнем кожи. Наличие экзантемы не имеет большого диагностического значения, наоборот, заставляет думать не о лихорадке Ку, а о возможности тифо-паратифозных заболеваний. Геморрагических элементов при лихорадке Ку не наблюдается, резистентность сосудистой стенки остается нормальной.

Характерным проявлением болезни является поражение органов дыхания. Частота пневмоний при лихорадке Ку, по наблюдениям различных авторов, варьирует в широких пределах (от 5 до 50% и более). Эти различия объясняются тем, что пневмонии развиваются только при аэрогенном инфицировании, вторичных гематогенных пневмоний не возникает. В связи с этим при эпидемических вспышках, связанных с алиментарным инфицированием (например, с употреблением молока), пневмоний практически не бывает, а единичные случаи воспаления легких (1–5%) бывают обусловлены наслоением вторичной инфекции. Наоборот, при аэрогенном инфицировании, особенно массивными дозами, пневмонии разовьются у половины больных и будут обусловлены не вторичной инфекцией, а риккетсиями Бернета. У части больных поражается не только легочная ткань, но и дыхательные пути (трахеиты, бронхиты). Больные жалуются на мучительный кашель, нередко уже в начальном периоде болезни; вначале он сухой, затем появляется вязкая мокрота. Над легкими выслушиваются вначале сухие, а затем и влажные хрипы. Перкуторно выявляются небольшие участки укорочения, преимущественно над нижними долями легких. Рентгенологически в зоне поражения выявляют усиление прикорневого и бронхиального рисунка, инфильтраты в виде небольших очагов округлой формы. Сегментарные и лобарные пневмонии наблюдаются редко. Могут наблюдаться изменения плевры (боли в боку при дыхании, шум трения плевры, утолщение плевры, шварты, редко выпот в плевральной полости).

Рассасывание воспалительных изменений в легких происходит очень медленно, длительно сохраняются рентгенологические признаки (усиленный рисунок по ходу бронхов и сосудов, увеличение и уплотнение паратрахеальных и трахеобронхиальных лимфатических узлов). Рентгенологические изменения легких при лихорадке Ку не являются строго специфичными, аналогичные изменения отмечаются при легочных формах орнитоза, микоплазмоза и др. Однако они позволяют дифференцировать легочные изменения при лихорадке Ку от бактериальных пневмоний.

Со стороны органов пищеварения отмечается снижение аппетита, у отдельных больных (не более 10%) может быть тошнота и рвота, у некоторых больных отмечается умеренное вздутие живота, болезненность при пальпации без четкой локализации. У большинства больных довольно рано (с 3–4-го дня болезни) выявляется увеличение печени, а в период разгара болезни увеличение отмечается почти у всех больных (85–90%). У отдельных больных появляется субиктеричность склер. С помощью биохимических исследований можно выявить умеренно выраженные нарушения функций печени. Возможность развития острого и хронического гепатита, обусловленного риккетсиями Бернета, вызывает большие сомнения. Также рано (со 2–4-го дня болезни) и часто (у 70–80% больных) выявляется увеличение селезенки. Нормализация размеров печени и селезенки при острых формах лихорадки Ку происходит к 5–7 дню нормальной температуры.

С первых дней появляются изменения центральной нервной системы в виде бессонницы, раздражительности, возбуждения. Ранним признаком являются боли в глазных яблоках, усиливающиеся при движении глазами, болезненность при надавливании на глазные яблоки. Менингиты, менингоэнцефалит, психозы при лихорадке Ку наблюдаются очень редко. В единичных случаях отмечались невриты и полиневриты,

чаще выявляются вегетативно-сосудистые расстройства. При нормализации температуры проявления интоксикации быстро исчезают.

Хронические формы лихорадки Ку до введения в практику антибиотиков развивались у 2–5% больных. Во всех случаях это были вторично хронические формы. В настоящее время хронические формы встречаются значительно реже (у ослабленных лиц, при поздней диагностике, неправильном лечении). Хронические формы продолжались в течение нескольких месяцев, характеризовались субфебрильной температурой, признаками интоксикации, вегетативно-сосудистыми расстройствами. Всегда выявлялась вяло текущая пневмония, нередко они сопровождалась развитием миокардита.

Встречаются легкие, стертые формы лихорадки Ку, но они как правило не выявляются или диагностируются случайно при плановом лабораторном обследовании в очагах инфекции, при возникновении эпидемических вспышек лихорадки Ку. Эти формы в эндемических очагах встречаются довольно часто, о чем свидетельствуют находки специфических антител у 3–6% здоровых лиц, у которых в анамнезе нет указаний о перенесенной лихорадке Ку (или неясных лихорадочных болезнях со сходной симптоматикой).

Осложнения — эндокардиты, гепатиты, энцефалопатии, миокардиты, артриты, заболевания, обусловленные наложением вторичной бактериальной инфекции.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Клиническая диагностика затруднена полиморфизмом симптоматики лихорадки Ку. Необходимо учитывать эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемических очагах, контакт со скотом, употребление сырого молока, уровень заболеваемости лихорадкой Ку и др.). Во время эпидемических вспышек диагностика облегчается и можно выявить даже нетипичные формы болезни. Из клинических проявлений диагностическое значение имеют следующие признаки: острое начало, быстрое повышение температуры тела до высоких цифр, боли в глазных яблоках, гиперемия лица, инъекция сосудов склер, раннее увеличение печени и селезенки, развитие преимущественно интерстициальной пневмонии. Дифференцировать необходимо с гриппом (в первые дни), брюшным тифом, острой формой бруцеллеза, лептоспирозом, острыми пневмониями, орнитозом.

Лабораторным подтверждением диагноза служит выявление специфических антител с помощью различных серологических реакций. Широко используется РСК с риккетсиями Бернета, однако положительной она становится поздно (на 3-й неделе и позже) и позволяет подтвердить диагноз лишь у 70% больных лихорадкой Ку. Более чувствительной является реакция непрямой иммунофлюоресценции, которая становится положительной в более ранние сроки и при сочетанном применении РСК и РНИФ диагноз удается подтвердить у всех больных. Следует учитывать наличие антител к риккетсии Бернета у здоровых лиц, живущих в эндемических очагах, поэтому важно выявить нарастание титров антител. Достоверным подтверждением диагноза является выделение из крови, мочи или мокроты риккетсии Бернета (путем заражения морских свинок). Однако этот метод доступен лишь специализированным лабораториям. Кожно-аллергическая проба для диагностики лихорадки Ку в настоящее время не применяется.

Лечение. В качестве этиотропных препаратов используются *антибиотики тетрациклиновой группы и левомицетин*. Однако эти антибиотики не дают столь быстрого терапевтического эффекта, как это наблюдается при других риккетсиозах, они мало эффективны при осложнениях (эндокардит, гепатит), при хронических формах они не всегда предупреждают рецидивы болезни. Приходится использовать более длительные курсы антибиотикотерапии, комбинации антибиотиков, более широко применять патогенетические методы лечения. Особенно это касается затяжных и хронических форм лихорадки Ку.

Тетрациклин назначают в дозе 0,4–0,6 г 4 раза в день в течение 3 сут (за это время температура обычно снижается до нормы), затем дозу уменьшают до 0,3–0,4 г 4 раза в сутки и продолжают лечение еще в течение 5–7 дней. Общая длительность курса

антибиотикотерапии равняется 8–10 дням. Меньшие дозы антибиотиков и короткий курс этиотропной терапии не предупреждают рецидивов лихорадки Ку, которые могут развиваться как в периоде реконвалесценции, так и в более поздние сроки. Некоторые авторы рекомендуют сочетание антибиотиков, например назначать тетрациклин по 0,3 г 4 раза в сутки с левомицетином (по 0,5 г 4 раза в сутки). При тяжелых формах болезни, а также при отсутствии эффекта в первые 2–3 дня антибиотики следует вводить парентерально. *При непереносимости тетрациклинов* можно применять рифампицин, эритромицин, которые также обладают только риккетсиостатическим действием. Из патогенетических препаратов рекомендуется сочетать антибиотикотерапию с антигистаминными и противовоспалительными препаратами. Использовались амидопирин, бутадиион. Если улучшение не наступает, то можно назначать глюкокортикоидные гормоны, в частности преднизолон (по 30–60 мг/сут), дексаметазон (по 3–4 мг), триамциналон (по 20 мг) или гидрокортизон (по 80–120 мг/сут). Длительность гормональной терапии 5–8 дней. *При хронических формах лихорадки Ку*, сопровождающихся развитием эндокардита, некоторые авторы получали хороший эффект от длительного назначения тетрациклина (по 0,25 г 4 раза в день) с добавлением 2 таблеток бактрима (*Bactrimum*, синонимы: *Co-trimoxazole*, Берлоцид, Бисептол 480, орибакт, ориприм, септрин). Такое лечение должно продолжаться не менее 2 мес. Назначают комплекс витаминов и другие препараты для патогенетического лечения.

Прогноз. При современных методах лечения летальных исходов не наблюдается. Единичные случаи смерти, описанные в литературе, наблюдались у пожилых лиц, у которых помимо лихорадки Ку отмечались различные сопутствующие заболевания и бактериальные осложнения. При хронических формах лихорадки Ку выздоровление наступает через продолжительный срок.

Профилактика и мероприятия в очаге. Разнообразие источников инфекции, резервуаров инфекции и путей передачи очень осложняет проведение профилактических мероприятий. Сам больной лихорадкой Ку опасности для окружающих не представляет, в стационаре не требуется какого-либо особого противоэпидемического режима. Для профилактики заболеваемости людей рекомендуется для ухода за домашними животными, больными лихорадкой Ку, привлекать лиц, которые переболели лихорадкой Ку или были вакцинированы. При работе на животноводческих фермах в эндемичных по лихорадке Ку регионах использовать защитную одежду. Контингенты из групп риска (животноводы, рабочие мясокомбинатов, ветеринары, рабочие по обработке сырья животноводства и др.) должны вакцинироваться (накожно) живой вакциной М-44.

ВОЛЫНСКАЯ ЛИХОРАДКА (FEBRIS VOLINICUS)

Синонимы: траншейная (окопная) лихорадка, 5-дневная лихорадка, болезнь Гиса-Вернера, лихорадка с поражением голени и стопы; *Irene fever* — англ.

Волынская лихорадка — острое риккетсиозное заболевание, характеризующееся внезапным началом, возвратной лихорадкой, сильными болями в ногах, обильной макуло-папулезной экзантемой.

Этиология. Возбудитель — *Rochalimea quintana* (*R. quintana*). Характеризуется свойствами, характерными и для других риккетсий, для лабораторных животных малопатогенна.

Эпидемиология. Заболевание описано в 1915 г. За время первой мировой войны переболело свыше 1 млн, отмечалась заболеваемость и во время второй мировой войны. В настоящее время не регистрируется. **Источник инфекции** — больной человек. **Переносчик** — платяная вошь, заражение человека происходит при укусе инфицированной вши (риккетсии содержатся в слюне и в испражнениях). У некоторых больных риккетсии могут сохраняться в крови длительное время (300–400 дней).

Патогенез. Изучен недостаточно.

Симптомы и течение. *Инкубационный период* 7–17 дней. Болезнь начинается внезапно, с ознобом повышается температура тела, в дальнейшем лихорадка возвратного типа (без этиотропного лечения 3–8 приступов). Беспокоит слабость, сильная головная боль, боли в ногах, пояснице, спине, в глазных яблоках. При осмотре выявляется гиперемия лица, инъекция сосудов склер, первичного аффекта и регионарного лимфаденита нет. Рано появляется обильная макуло-папулезная сыпь — сначала на туловище, затем на конечностях. Отдельные пятна могут сливаться в эритематозные поля.

При обследовании сердечно-сосудистой системы отмечается тахикардия, снижение АД, со стороны органов дыхания без особых изменений. Рано увеличивается печень и селезенка (с 3–4 дня). Болезнь протекает в виде приступов длительностью около 5 дней. У половины больных наблюдался лишь один приступ, у остальных чаще в пределах от 3 до 8 (до введения в практику антибиотикотерапии). Общая длительность болезни обычно равнялась 5–6 нед. При исследовании крови чаще отмечался лейкоцитоз. Болезнь протекала благоприятно, летальных случаев не было.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Для диагностики большое значение имеют эпидемиологические предпосылки (завшивленность, появление случаев волынской лихорадки) и характерная клиническая симптоматика (возвратная лихорадка, боли в ногах, экзантема). Реакция Вейля–Феликса со всеми протейями (ОХ19, ОХ2, ОХк) отрицательная. Специфические диагностикумы в настоящее время не выпускаются.

Лечение. Тетрациклин 0,3–0,4 г 4 раза в день в течение 3–5 дней.

Профилактика и мероприятия в очаге. См. Эпидемический сыпной тиф.

КЛЕЩЕВОЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЙ РИККЕТСИОЗ

Клещевой пароксизмальный риккетсиоз — доброкачественное риккетсиозное заболевание, которое встречалось в 1945–1948 гг. в сельских районах Западной Украины; характеризовалось доброкачественным течением приступообразной лихорадки, не сопровождалось образованием первичного аффекта. В настоящее время нигде не встречается.

Этиология. Возбудитель — *Rickettsia rutchkovskyi*.

Эпидемиология. *Источник инфекции* — рыжая полевка, переносчик — клещ *Ixodes ricinus*.

Патогенез не изучен.

Диагноз и лечение — см. другие риккетсиозы.

ЭРЛИХИОЗ (EHRLICHIOSIS)

Эрлихиоз — острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, общей интоксикацией, головной болью, миалгией и артралгией и появлением сыпи у части больных. Относится к зоонозам.

Этиология. Возбудитель относится к семейству *Rickettsiaceae*, которое включает триб *Rickettsieae* (подразделяется на три рода: 1) риккетсии, 2) рохалимий, 3) коксиеллы и триб эрлихий *Ehrlicheae*. Эрлихии считались патогенными только для некоторых домашних животных (собаки, крупный и мелкий рогатый скот) и только с 1986 г. рассматриваются как причина эрлихиоза человека. В патологии человека имеют значение два вида эрлихий: *Ehrlichia canis* и *E. sennetsu*. Большинство заболеваний человека обусловлено первым видом, хозяином которого являются собаки. Эрлихии, как и риккетсии, являются внутриклеточными паразитами, не растут на искусственных питательных средах, грамотрицательные. Цикл развития эрлихий (в моноцитах) напоминает цикл развития хламидий.

Элементарное тельце (единичная эрлихия) представляет собой кокковидный микроорганизм диаметром около 0,5 мкм. После проникновения в моноцит (путем фагоцитоза) начинается деление, образуется вначале инициальное тельце, которое затем превращается в морулу (скопление элементарных телец внутри клетки). После разрушения клетки микроорганизмы выходят из клетки и могут инфицировать другие, еще не пораженные. Чувствительны к тетрациклину.

Эпидемиология. Эрлихиоз как заболевание человека стал регистрироваться лишь с 1986 г., в последующие 4 года в 18 странах было зарегистрировано свыше 100 случаев заболеваний. Все они связаны с эрлихией, основным хозяином которой являются собаки.

Однако в 1950 г. в Японии Misao Kobayashi из костного мозга больного с симптомами мононуклеоза выделили возбудителя, которого вначале относили к риккетсиям и лишь в 1984 г. возбудитель отнесен к эрлихиям *Ehrlichia sennetsu*. Заболевание, получившее название “лихорадка сеннетцу”, наблюдалось в ограниченном регионе Японии. Всего с 1953 по 1978 гг. наблюдалось 46 случаев. В различных штатах США заболеваемость колеблется в пределах 3,3–5,3 на 100 000 населения в год. Наблюдается с весны до осени, наибольшая заболеваемость приходится на май–июль. Заражение наступает от собак, 63% больных были владельцами собак, 81% больных отмечали нападение клещей, у 74% были укусы клещей. Переносчиком инфекции является клещ *Rhipicephalus sanguineus*.

Патогенез. Воротами инфекции служит кожа в месте укуса клеща, где может быть первичный аффект. По лимфатическим путям эрлихии проникают в кровь; размножение происходит внутриклеточно в эндотелии сосудов, возможно в моноцитах, поражаются различные органы (кожа, печень, центральная нервная система, костный мозг), где развиваются инфекционные гранулемы. После перенесенного заболевания появляются и длительно сохраняются специфические антитела. Иммуитет стойкий. Повторных заболеваний не наблюдалось. Не исключается возможность длительного персистирования эрлихии в организме человека и хроническое течение заболевания (у животных такие формы наблюдаются).

Симптомы и течение. Заболевание начинается остро, по клиническим проявлениям напоминает легкие формы лихорадки Скалистых гор, но значительно реже наблюдается экзантема (у 20%). У больных появляется сильная головная боль, боли в мышцах, общая слабость, у части больных тошнота и рвота, часто беспокоят боли в суставах. С ознобом повышается температура тела (до 38–40°C). При осмотре лицо гиперемировано, сосуды склер инъекцированы, у части больных можно обнаружить первичный аффект (вначале в виде везикулы, затем образуется небольшая язвочка, покрытая темной коркой). Сыпь отмечается лишь у 20% больных, она носит макулопапулезный характер, отдельные элементы сыпи могут сливаться в эритематозные поля. Печень и селезенка увеличены, у отдельных больных может быть субиктеричность склер. При исследовании крови отмечается лейкопения (у 64%), анемия (у 57%), почти у всех больных (92%) выявляется значительная тромбоцитопения, повышается активность АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Учитывают эпидемиологические предпосылки (контакт с собаками, укусы клеща, заболеваемость собак эрлихиозом в данном регионе и др.) и клинические данные (острое начало, миалгия и артралгия, гиперемия лица, первичный аффект, экзантема и особенно данные исследования периферической крови). При назначении тетрациклина температура тела быстро нормализуется (в течение 24–36 ч). Лабораторным подтверждением диагноза служит выявление антител к *E. canis* с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции. Дифференцировать необходимо с лихорадкой Скалистых гор и другими риккетсиозами, болезнью Лайма, туляремией.

Лечение. *Тетрациклин* по 0,3–0,4 г 4 раза в сутки в течение 3–5 дней, можно использовать левомецетин.

Прогноз благоприятный, летальных случаев не было.
Профилактика и мероприятия в очаге — см. Марсельскую лихорадку.