



УЧЕБНИК

ИНФЕКЦИОЗНЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Под редакцией
академика РАН В.Ф. Учайкина,
профессора О.В. Шамшевой

3-е издание



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

УЧЕБНИК

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Под редакцией
академика РАН В.Ф. Учайкина,
профессора О.В. Шамшевой

3-е издание

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России и использованию в образовательных учреждениях высшего профессионального образования для студентов медицинских вузов, обучающихся по инфекционным болезням по специальности «Педиатрия»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2022



Редакторы:

Учайкин Василий Федорович — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Шамшева Ольга Васильевна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Рецензенты:

Баликин Владимир Федорович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России;

Овсянников Дмитрий Юрьевич — д-р мед. наук, зав. кафедрой педиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России.

И74 **Инфекционные болезни у детей : учебник / под. ред В. Ф. Учайкина, О. В. Шамшевой. — 3-е изд. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 920 с. : ил. — DOI: 10.33029/9704-5654-5-IBD-2021-1-920.**

ISBN 978-5-9704-7032-9

В третьем издании учебника изложены основные сведения по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, клинической картине, диагностике, лечению и профилактике основных инфекционных заболеваний у детей. Большое внимание уделено особенностям симптоматики, течения и лечения этих заболеваний у детей первого года жизни и новорожденных. Представлены данные об иммунологической реактивности детей разного возраста. Освещены вопросы профилактики внутрибольничных инфекций и перекрестного инфицирования. Отдельно рассмотрены проблемы вакцинопрофилактики и иммунореабилитации.

Учебник написан в соответствии с программой по инфекционным болезням у детей и предназначен студентам старших курсов медицинских вузов, врачам-интернам, педиатрам, инфекционистам и клиническим докторам.

УДК 616.9+616-053.2

ББК 57.33+55.14

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

© Коллектив авторов, 2021
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2022
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2022

ISBN 978-5-9704-7032-9

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	9
История кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета	10
Предисловие	12
Список сокращений и условных обозначений	13
Глава 1. Введение в инфекционную патологию (В. Ф. Учайкин)	15
Краткие исторические сведения	15
Инфекция и инфекционный процесс	16
Особенности инфекционного процесса у детей	21
Неспецифические факторы гуморальной защиты	22
Специфические иммунные реакции	24
Клиническая характеристика инфекционной болезни	27
Классификация и клинические формы	29
Основные сведения об эпидемиологии инфекционных болезней у детей	32
Источник возбудителей инфекции	32
Механизмы передачи инфекции	34
Восприимчивость населения	38
Принципы и методы диагностики инфекционных болезней (О. Б. Ковалев, О. В. Молочкова)	40
Клинические методы	40
Эпидемиологические методы	41
Лабораторные методы	42
Другие методы	48
Профилактика инфекционных болезней	49
Мероприятия в отношении источника инфекции	50
Мероприятия, направленные на разрыв механизма передачи возбудителя	50
Создание невосприимчивости к инфекционным болезням	52
Профилактика инфекций в детских учреждениях	52
Принципы лечения детей с инфекционными заболеваниями	57
Специфическая этиотропная терапия	57
Неспецифическая патогенетическая терапия	62
Глава 2. Вакцинопрофилактика (О. В. Шамшева, И. В. Коновалов)	65
Теоретические основы вакцинопрофилактики	65
Состав вакцин	69
Классификация вакцин	71
Анатомические места и пути введения вакцин	74
Календарь профилактических прививок	77
Одновременное введение вакцин	78
Совмещение отечественных и зарубежных вакцин	80

Вакцинация с нарушением календаря профилактических прививок	81
Патология поствакцинального периода	84
Вакцинальные реакции	84
Поствакцинальные осложнения	86
Осложнения вследствие ошибок	87
Истинные поствакцинальные осложнения.....	89
Дифференциальная диагностика поствакцинальной патологии	90
Лечение поствакцинальной патологии.....	92
Лечение экстренных состояний.....	93
Профилактика поствакцинальной патологии.....	95
Мониторинг поствакцинальных осложнений.....	97
Социальная защита граждан при возникновении поствакцинальных осложнений	97
Вакцинация детей с отягощенным анамнезом.....	99
Вакцинация подростков и взрослых	101
Тактика вакцинации при особых клинических обстоятельствах	102
Недоношенность	102
Беременность	102
Иммунодефицит	103
Организация прививочной работы	105
Хранение и транспортировка вакцин	106
Глава 3. Основные сведения об инфекционных болезнях.....	108
Инфекции респираторного тракта (<i>О.В. Шамшева, И.В. Полеско</i>).....	108
Острые респираторные вирусные инфекции	109
Грипп.....	109
Парагрипп.....	126
Аденовирусная инфекция	131
Риновирусная инфекция.....	143
Коронавирусная инфекция.....	148
Бокавирусная инфекция	156
Метапневмовирусная инфекция	158
Корь (<i>Н.Н. Зверева, М.А. Сайфуллин</i>)	160
Краснуха (<i>Н.Н. Зверева, М.А. Сайфуллин</i>).....	170
Эпидемический паротит (<i>Н.Н. Зверева, М.А. Сайфуллин</i>).....	177
Энтеровирусные инфекции (<i>А.К. Шакарян</i>)	186
Врожденная энтеровирусная инфекция.....	197
Полиомиелит (<i>А.К. Шакарян</i>).....	198
Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит	208
Заболевания, вызываемые вирусами семейства герпеса.....	211
Герпес простой (<i>И.В. Полеско</i>)	211
Ветряная оспа (<i>Е.В. Новосад, Т.М. Лебедева</i>).....	220
Ветряная оспа у новорожденных и детей раннего возраста	225
Врожденная ветряная оспа.....	225

Опоясывающий герпес (<i>И. В. Полеско, Е. В. Новосад</i>).....	228
Цитомегаловирусная инфекция (<i>Н. Ю. Егорова, Е. В. Новосад</i>)	232
Инфекционный мононуклеоз (<i>Е. В. Новосад, Н. Ю. Егорова</i>).....	246
Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа (<i>Е. В. Новосад, В. В. Белименко</i>).....	259
Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 7-го типа (<i>Е. В. Новосад, В. В. Белименко</i>).....	262
Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (<i>А. Ю. Ртищев, О. В. Шамшева</i>)	264
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (<i>А. Ю. Ртищев</i>)	274
Особенности ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ- инфицированными матерями	281
Вирусные гепатиты	286
Гепатит А (<i>О. В. Молочкова, О. Б. Ковалев</i>).....	288
Гепатит Е (<i>О. Б. Ковалев, В. А. Конев</i>)	300
Гепатит В (<i>В. А. Конев, В. Ф. Баликин</i>)	305
Гепатит дельта (<i>В. А. Конев, В. Ф. Баликин</i>)	322
Гепатит С (<i>О. В. Молочкова, О. Б. Ковалев</i>).....	324
Хронические вирусные гепатиты (<i>С. Б. Чуелов, А. Л. Россина</i>).....	331
Вирусные энцефалиты (<i>А. К. Шакарян</i>).....	342
Клещевой энцефалит.....	342
Комариный вирусный энцефалит	350
Летаргический энцефалит.....	353
Лимфоцитарный хориоменингит	356
Бешенство (<i>А. Ю. Ртищев</i>)	359
Ящур (<i>О. В. Шамшева</i>)	366
Природно-очаговые вирусные лихорадки (<i>М. А. Сайфуллин, Н. Н. Зверева</i>)	370
Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	372
Крымская геморрагическая лихорадка.....	376
Омская геморрагическая лихорадка	379
Лихорадка Западного Нила	381
Лихорадка денге.....	383
Лихорадка Зика.....	387
Желтая лихорадка	388
Болезнь, вызванная вирусом Эбола.....	390
Другие контагиозные вирусные геморрагические лихорадки	393
Риккетсиозы (<i>М. А. Сайфуллин, Н. Н. Зверева</i>)	394
Сыпной тиф	396
Эндемический (крысиный) сыпной тиф.....	399
Риккетсиозы группы клещевых пятнистых лихорадок.....	401
Лихорадка цуцугамуши	403
Ку-лихорадка (<i>М. А. Сайфуллин, Н. Н. Зверева</i>).....	404

Спирохетозы (<i>Р.Ф. Сайфуллин</i>)	407
Возвратные лихорадки	407
Клещевая возвратная лихорадка.....	410
Иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	412
Лептоспироз.....	417
Хламидиозы и хламидофилезы (<i>Ф.С. Харламова</i>).....	422
Респираторный хламидиоз.....	426
Орнитоз.....	431
Трахома	434
Микоплазменная инфекция (<i>Ф.С. Харламова</i>).....	437
Бартонеллезы (<i>Ф.С. Харламова</i>)	448
Острые кишечные инфекции (<i>С.Б. Чуелов, А.Л. Россина</i>).....	455
Принципы терапии острых кишечных инфекций	460
Кишечные инфекции бактериальной этиологии.....	464
Кишечные инфекции, вызванные патогенными энтеробактериями	464
Шигеллез	465
Эшерихиозы	478
Сальмонеллез	498
Брюшной тиф	512
Паратифы А, В, С	527
Холера	529
Кампилобактерная инфекция	539
Вирусные диареи	547
Ротавирусная инфекция.....	547
Норовирусная инфекция	554
Протейная инфекция (<i>С.Б. Чуелов, А.Л. Россина</i>)	558
Клебсиеллезная инфекция (<i>С.Б. Чуелов, А.Л. Россина</i>).....	563
Синегнойная инфекция (<i>С.Б. Чуелов, А.Л. Россина</i>)	569
Клостридиозы и клостридиозидозы (<i>С.Б. Чуелов, А.Л. Россина</i>).....	576
Клостридиозы	576
Клостридиоз перфрингенс.....	577
Ботулизм	583
Столбняк.....	589
Клостридиозидоз диффициле.....	597
Малярия (<i>С.Б. Чуелов, А.Л. Россина</i>)	606
Токсоплазмоз (<i>С.Б. Чуелов, А.Л. Россина</i>)	615
Лейшманиоз (<i>С.Б. Чуелов, А.Л. Россина</i>).....	623
Висцеральный лейшманиоз	624
Кожный лейшманиоз	627
Амебиаз (<i>С.Б. Чуелов, А.Л. Россина</i>)	630
Лямблиоз (<i>С.Б. Чуелов, А.Л. Россина</i>).....	635
Гельминтозы (<i>С.Б. Чуелов, А.Л. Россина</i>)	638
Аскаридоз.....	639

Энтеробиоз.....	644
Трихуроз.....	648
Трихинеллез.....	650
Токсокароз.....	657
Описторхоз.....	662
Менингококковая инфекция (А.Ю. Ртищев).....	668
Стрептококковые инфекции (Л.Н. Гусева, С.Л. Бевза).....	681
Заболевания, вызываемые стрептококками группы А.....	682
Скарлатина.....	684
Стрептококковый тонзиллит (ангина).....	692
Стрептококковый фарингит.....	695
Рожа.....	696
Инвазивные формы инфекций, вызванных стрептококками группы А.....	700
Стафилококковая инфекция (А.Ю. Ртищев).....	704
Пневмококковая инфекция (А.Ю. Ртищев).....	721
Пневмококковая пневмония.....	724
Пневмококковый менингит.....	726
Пневмококковая бактериемия.....	726
Пневмококковый сепсис.....	726
Гемофильная инфекция (А.Ю. Ртищев).....	729
Гемофильная пневмония.....	732
Гемофильный менингит.....	733
Целлюлит (панникулит, воспаление жировой клетчатки).....	733
Острый эпиглоттит (воспаление надгортанника).....	733
Гемофильный сепсис.....	734
Перикардит.....	734
Гнойный артрит.....	734
Дифтерия (Н.А. Гусева, Л.Н. Гусева).....	737
Коклюш (Н.Н. Зверева, М.А. Сайфуллин).....	754
Паракоклюш (Н.Н. Зверева, М.А. Сайфуллин).....	764
Листерия (О.В. Кладова).....	766
Легионеллез (О.В. Кладова).....	773
Иерсиниозная инфекция (О.В. Кладова).....	780
Псевдотуберкулез (экстраинтестинальный иерсиниоз, вызванный <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>).....	783
Кишечный иерсиниоз (энтерит, вызванный <i>Yersinia enterocolitica</i>).....	785
Кишечный иерсиниоз у детей раннего возраста.....	787
Кандидозная инфекция (О.В. Шамшева, Н.С. Карнаева).....	790
Бруцеллез (О.В. Шамшева, Н.С. Карнаева).....	800
Туляремия (С.Б. Чуелов, А.Л. Россина).....	807
Сибирская язва (Н.Н. Зверева).....	814

Глава 4. Неотложные состояния при острых инфекционных заболеваниях у детей (Б.М. Блюхин, И.В. Гаврютина).....	820
Обструкция дыхательных путей	820
Синдром крупа.....	821
Дифтерия зева и гортани (истинный круп)	821
Острый стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп).....	822
Эпиглоттит.....	828
Бактериальный трахеит	831
Обструкция нижних дыхательных путей	832
Синдром острой бронхиальной обструкции.....	832
Острый бронхиолит.....	836
Острая дыхательная недостаточность	837
Шок	846
Приложения	862
Приложение 1	862
Приложение 2	869
Тестовые вопросы.....	875
Предметный указатель	909

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Учайкин Василий Федорович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН

Шамшева Ольга Васильевна, д-р мед. наук, профессор

Баликин Владимир Федорович, д-р мед. наук, профессор

Бевза Светлана Леонидовна, канд. мед. наук, ассистент

Блохин Борис Моисеевич, д-р мед. наук, профессор

Гаврютина Ирина Валерьевна, канд. мед. наук, доцент

Гусева Людмила Натановна, канд. мед. наук, доцент

Гусева Наталья Александровна, канд. мед. наук, доцент

Егорова Наталья Юрьевна, канд. мед. наук, доцент

Белименко Владислав Валерьевич, канд. биол. наук

Зверева Надежда Николаевна, канд. мед. наук, доцент

Карнаева Наргиз Сабировна, канд. мед. наук

Кладова Ольга Викторовна, д-р мед. наук, профессор

Ковалев Олег Борисович, д-р мед. наук, профессор

Конев Владимир Александрович, канд. мед. наук, доцент

Коновалов Иван Вячеславович, канд. мед. наук, доцент

Лебедева Татьяна Михайловна, канд. мед. наук, доцент

Молочкова Оксана Вадимовна, канд. мед. наук, доцент

Новосад Екатерина Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент

Полеско Ирина Васильевна, д-р мед. наук, профессор

Россина Анна Львовна, канд. мед. наук, доцент

Ртищев Алексей Юрьевич, канд. мед. наук, доцент

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович, канд. мед. наук, доцент

Сайфуллин Руслан Фаридович, ассистент

Шакарян Армен Каренович, ассистент

Харламова Флора Семеновна, д-р мед. наук, профессор

Чуелов Сергей Борисович, д-р мед. наук, профессор

ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Кафедра детских инфекционных болезней была образована в нашей стране в 1952 г., и ее первым заведующим стал выдающийся советский педиатр, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР Дмитрий Дмитриевич Лебедев. В 1962 г. Д.Д. Лебедева сменила на этой должности его ученица академик РАМН Нина Ивановна Нисевич. К этому периоду относится ряд достижений кафедры в области инфекционной патологии у детей. Так, под руководством Д.Д. Лебедева впервые был излечен больной туберкулезным менингитом, предложена ранняя диагностика дифтерии (проф. В.С. Казарин), определены новые подходы к ведению больных скарлатиной (М.Х. Исмаилова). Клинической базой кафедры все эти годы была Морозовская детская больница, в которой наряду с терапевтическими и хирургическими отделениями имелись инфекционные: скарлатинозное, дифтерийное, дизентерийное, туберкулезного менингита. Школа Н.И. Нисевич воспитала таких ученых, как В.Ф. Учайкин, А.Г. Боковой, Т.В. Чередниченко, Б.С. Каганов, М.О. Гаспарян, Г.С. Пашкевич, Л.Н. Гусева, Ф.С. Харламова и др. За огромный вклад в дело подготовки высококвалифицированных врачей-специалистов, изучение самых важных проблем детской инфекционной патологии, лечебную и общественную работу Н.И. Нисевич была награждена орденом Ленина, орденом Трудового Красного Знамени, двумя орденами «Знак Почета» и 3 медалями.

С приходом в 1989 г. на должность заведующего кафедрой академика РАН Василия Федоровича Учайкина были образованы академическая группа и проблемная лаборатория по изучению болезней печени и кишечных инфекций. За все время его руководства кафедрой, а это без малого 30 лет, была создана российская школа детских инфекционистов, организованы кафедры детских инфекций по всей стране, во главе которых стоят 19 его учеников, образована Ассоциация педиатров-инфекционистов. С 2002 г. под редакцией Василия Федоровича издается журнал «Детские инфекции». Многие годы В.Ф. Учайкин оставался на посту главного педиатра-инфекциониста Минздрава России, а последние 10 лет был Главным педиатром Главного медицинского управления Управления Делами Президента РФ. За огромный вклад в создание российской школы детских инфекционистов, изучение детской инфектологии и вакцинопрофилактики он был награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» II степени, дважды становился лауреатом премии Совета Министров РФ (1996, 2003) и академической премии имени Н.Ф. Филатова.

В настоящее время кафедра значительно «омолодилась» за счет пополнения молодыми талантливыми специалистами, привнесшими свой вклад в развитие школы детских инфекционистов и сохранившими традиции старой школы. Основные научные направления кафедры — разработка этиопатогенеза, клиники и лечения герпетических гепатитов, инфекционного мононуклеоза, острых респираторных и кишечных инфекций, вакцинопрофилактики, в том числе у детей с нарушенным состоянием здоровья. На кафедре работают 3 сту-

денческих кружка (детских инфекций, вакцинопрофилактики и медицины путешествий), выпускники которых неоднократно завоевывали первые места на студенческой конференции им. Н.И. Пирогова. Ежегодно на кафедру приходят обучаться ординаторы, многие из которых хотят продолжить работу на кафедре детских инфекционных болезней.

Итогом многолетней работы кафедры стало переиздание этого учебника. В его написании участвовали все сотрудники: полностью обновлены разделы по диагностике, лечению и профилактике заболеваний, представленных в книге; дополнены вопросы этиопатогенеза и клинических проявлений инфекционных заболеваний у детей. Новый раздел, написанный под руководством профессора Б.М. Блохина, называется «Неотложные состояния при острых инфекционных заболеваниях у детей».

Надеемся, что учебник по инфекционным болезням и вакцинопрофилактике у детей, дополненный современными данными, станет незаменимым подспорьем вам, дорогие студенты, в изучении такого важного и интересного раздела педиатрии, как детские инфекции.

*Коллектив сотрудников кафедры инфекционных болезней у детей
педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова*

ПРЕДИСЛОВИЕ

XX век ознаменовался выдающимися успехами в борьбе с инфекционными болезнями: ликвидированы натуральная оспа и полиомиелит, доведена до спорадической заболеваемость дифтерией, корью, эпидемическим паротитом, малярией, брюшным тифом; существенно снизилось число случаев скарлатины, менингококковой инфекции, коклюша. Однако, несмотря на достигнутые успехи, инфекционные болезни еще относятся к числу наиболее распространенных. Заметно возросла заболеваемость вирусными гепатитами, острыми респираторными инфекциями; возникла проблема ВИЧ-инфекции, энтеровирусных заболеваний, нерсиниозов, хламидиозов, вирусных поражений желудочно-кишечного тракта. Приобретают все большее значение анаэробные инфекции, заболевания, вызываемые вирусами семейства герпеса, а также условно-патогенными (преимущественно грамотрицательными) микроорганизмами. Дальнейший прогресс в борьбе с инфекционными болезнями будет зависеть как от уровня научных исследований по данной проблеме, так и от качества подготовки врачей первичного звена здравоохранения, их умения правильно и своевременно поставить диагноз, оценить тяжесть болезни, назначить адекватную терапию и провести профилактические мероприятия в очаге инфекции.

В 1-й главе данного учебника («Введение в инфекционную патологию») излагаются общие сведения об инфекционных болезнях, о зависящих от возраста особенностях иммунитета и инфекционного процесса, раскрываются принципы противоэпидемического режима в детских учреждениях, освещаются вопросы профилактики и лечения инфекционных болезней. Во 2-й главе представлены в сжатой форме принципы вакцинопрофилактики в том объеме и в том смысле, которые остро необходимы для врача общей практики. В 3-й главе описаны основные нозологические формы инфекционной патологии с учетом современных данных по эпидемиологии, патогенезу, клинике и течению инфекционных болезней у детей. Особое внимание уделено клинической картине инфекционных болезней у новорожденных и детей 1-го года жизни. Рассмотрены и так называемые новые инфекции (ротавирусный гастроэнтерит, герпетическая инфекция, коронавирусная инфекция и др.), и краевая патология (геморрагические лихорадки, вирусные энцефалиты, лейшманиозы и др.), поскольку педиатрам по окончании медицинского факультета предстоит работать в различных регионах страны. 4-я глава посвящена неотложным состояниям при острых инфекционных заболеваниях у детей.

За время обучения студенты не всегда имеют возможность наблюдать пациентов с отдельными инфекционными болезнями (многие заразившиеся лечатся в домашних условиях), поэтому в учебнике представлены соответствующие цветные фотографии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♦ — торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция

® — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

© — лекарственное средство аннулировано в Российской Федерации

ААД — антибиотик-ассоциированная диарея

АД — артериальное давление

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АРВТ — антиретровирусная терапия

АСТ — аспартатаминотрансфераза

БВРС — ближневосточный респираторный синдром

БОС — бронхообструктивный синдром

Вакцина АДС — анатоксин дифтерийно-столбнячный [Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин)*]

Вакцина АДС-М — анатоксин дифтерийно-столбнячный [Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АДС-М-анатоксин)*]

Вакцина АКДС — вакцина для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша [Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина)*]

Вакцина БЦЖ — вакцина для профилактики туберкулеза [Вакцина туберкулезная (БЦЖ)*]

Вакцина БЦЖ-М — вакцина для профилактики туберкулеза [Вакцина туберкулезная для шадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М)*]

ВАПП — вакциноассоциированный паралитический полиомиелит

ВГЧ — вирус герпеса человека

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ВПГ — вирус простого герпеса

ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр

ГА — гепатит А

ГВ — гепатит В

ГС — гепатит С

ГЕ — гепатит Е

ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ИМ — инфекционный мононуклеоз

ИПВ — инактивированная полиомиелитная вакцина

ИФА — иммуноферментный анализ

ОДН — острая дыхательная недостаточность

- ОКИ — острая кишечная инфекция
ОПВ — оральная полиомиелитная вакцина
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ — острое респираторное заболевание
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РА — реакция агглютинации
РИФ — реакция иммунофлюоресценции
РНГА — реакция непрямой гемагглютинации
РНК — рибонуклеиновая кислота
РПГА — реакция пассивной гемагглютинации
РС — респираторно-синцитиальный
РСК — реакция связывания комплемента
СВ — сердечный выброс
СГА — стрептококк группы А
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
ТОРС — тяжелый острый респираторный синдром
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция
ЦНС — центральная нервная система
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
ЭАЭ — энтероаггративные эшерихии
ЭВИ — энтеровирусная инфекция
ЭГЭ — энтерогеморрагические эшерихии
ЭИЭ — энтероинвазивные эшерихии
ЭКГ — электрокардиография
ЭПЭ — энтеропатогенные эшерихии
ЭТЭ — энтеротоксигенные эшерихии
CDI — *Clostridioides difficile*-инфекция
HAV (hepatitis A virus) — вирус гепатита А
HBV (hepatitis B virus) — вирус гепатита В
HCV (hepatitis C virus) — вирус гепатита С
HDV (hepatitis D virus) — вирус гепатита D

Глава 1

ВВЕДЕНИЕ В ИНФЕКЦИОННУЮ ПАТОЛОГИЮ

Инфекционные болезни (от лат. *infectio* — заражение, загрязнение) — группа заболеваний, вызываемых патогенными или условно-патогенными микроорганизмами, характеризующихся заразностью, наличием инкубационного периода, циклическим разворачиванием клинических симптомов и формированием специфического иммунитета.

КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Инфекционные болезни известны с глубокой древности. Описание клинической картины возвратного тифа, дизентерии, столбняка, рожи, сибирской язвы, эпидемического паротита, вирусного гепатита и других заболеваний можно найти в трудах Гиппократов (460—377 гг. до н.э.); чумы, полиомиелита, малярии — в древнегреческих папирусах (II—IV вв. до н.э.), натуральной оспы — в старинных китайских рукописях (XII в. до н.э.). У разных народов мира инфекционные заболевания описывались как повоальные моровые болезни, поветрия. Названия отражали их массовость, быстрое распространение и высокую летальность.

Первоначально инфекции связывали с миазмами — ядовитыми испарениями, но уже в середине XVI в. возникло и широко распространилось учение о контагиях (Fracastoro D., 1546), согласно которому причиной инфекционных болезней считались живые возбудители — контагии. В XVII—XIX вв. была описана клиническая картина многих детских инфекций. Выделились в самостоятельные нозологические формы корь, скарлатина, ветряная оспа, полиомиелит, коклюш, краснуха и др.

Крупный вклад в изучение инфекционных болезней на этом этапе внесли отечественные ученые: Н.Ф. Филатов, С.Ф. Хотовицкий, С.П. Боткин, Д.Л. Романовский, И.В. Троицкий, Д.С. Самойлович, М.Я. Мудров, Н.П. Васильев, Г.Н. Минх, О.О. Мочутковский, Ф.А. Леш и др.

Подлинного расцвета учение об инфекциях достигло в конце XVIII в., когда были открыты микроорганизмы — возбудители многих инфекционных болезней. Успехи микробиологии способствовали окончательному выделению упомянутого учения в самостоятельную дисциплину, что в свою очередь привело к бурному развитию эпидемиологии, патологической анатомии, росту объема знаний о патогенезе, клинике, диагностике, лечении и профилактике соответствующих заболеваний. На этом этапе такие выдающиеся ученые, как Л. Па-

стер, Р. Кох и И.И. Мечников выполнили основополагающие исследования в области общей и медицинской микробиологии, теории иммунитета и специфической профилактики инфекционных болезней.

Большой вклад в разработку теоретических вопросов инфекционной патологии внесли также отечественные ученые Н.Ф. Гамалея, Д.К. Заболотный, П.Ф. Здродовский, Л.А. Зильбер, Л.В. Громашевский, В.Д. Тимаков, а в решение вопросов патоморфологии и патогенеза — И.В. Давыдовский, М.А. Скворцов, А.И. Абрикосов и др.

Вопросы инфекционной патологии в детском возрасте изучались школами А.А. Колтыпина, М.Г. Данилевича, Д.Д. Лебедева, М.С. Маслова, Н.И. Нисевич.

ИНФЕКЦИЯ И ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Под инфекцией, или инфекционным процессом, понимают взаимодействие микро- и макроорганизма в условиях влияния внешней среды. Однако не каждая встреча макроорганизма с микроорганизмом заканчивается инфекционной болезнью. О ней говорят лишь тогда, когда в результате такого взаимодействия происходит нарушение функции макроорганизма с формированием морфологического субстрата болезни и появлением клинических симптомов. Если инфекционный процесс не приводит к формированию патологического субстрата, появлению клинических симптомов болезни, а в крови нет нарастания титра специфических антител, говорят о *здоровом носительстве*.

Такая форма взаимодействия макро- и микроорганизма отмечается у детей с остаточным специфическим иммунитетом или у лиц с врожденной естественной невосприимчивостью. Близко по сути к здоровому носительству (но не тождественно ему) так называемое *реконвалесцентное носительство*, которое формируется в исходе перенесенного клинически выраженного острого инфекционного процесса.

Своеобразной формой инфекционного процесса является *инаппарантная инфекция*. При этой форме взаимодействия микро- и макроорганизма клинические симптомы полностью отсутствуют, но в тропном органе (или органах) наблюдаются характерные морфологические изменения, а в крови накапливаются специфические антитела. Следовательно, инаппарантную форму болезни можно рассматривать как одно из проявлений инфекционного процесса. Такие формы болезни встречаются практически при всех инфекциях (вирусные гепатиты, дизентерия, сальмонеллез, полиомиелит, дифтерия, коронавирусная инфекция и др.) и играют важную роль в естественной иммунизации населения. Диагностика инаппарантных форм инфекции возможна лишь в очагах инфекционных заболеваний на основании специфических методов исследования (определение специфических IgM-антител, нарастания титра антител, морфологические исследования, аллергические пробы и др.).

Результатом взаимодействия микро- и макроорганизма может быть и так называемая *персистентная (латентная) инфекция*. По своей сути это хроническая инфекционная болезнь с доброкачественным течением. Таковую форму

особенно часто принимают гепатит В (ГВ), герпетическая инфекция, цитомегалия, брюшной тиф, энтеровирусные заболевания, аденовирусная инфекция и др. Актуальным остается изучение персистенции вируса кори, краснухи, паротита.

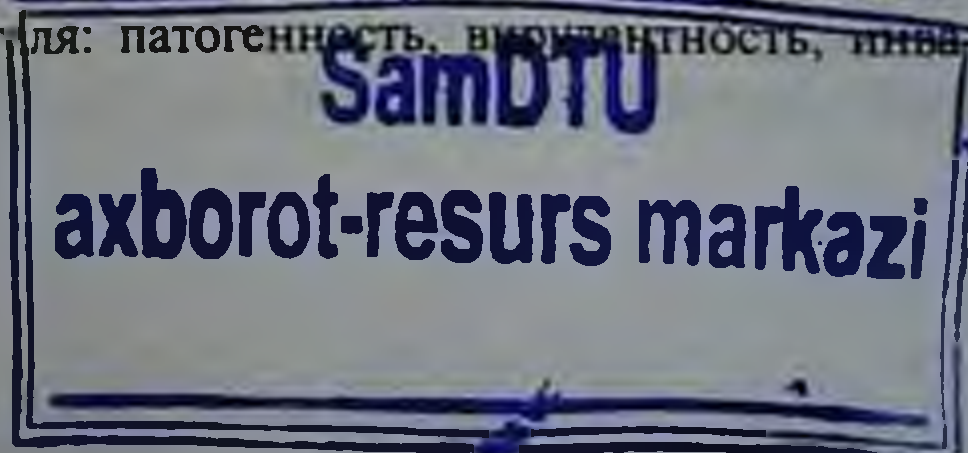
Персистентная инфекция обычно формируется у детей с угнетением клеточного и гуморального иммунитета и возможна в связи с репродукцией дефектных частиц микроорганизмов по типу L-форм. Процесс диссоциации патогенных микроорганизмов с образованием L-форм осуществляется под влиянием защитных иммунокомпетентных систем организма и лекарственных препаратов, особенно антибиотиков. При этом образуются так называемые нетипичные штаммы с глубоко измененными морфологическими, биологическими, антигенными и патогенными свойствами. Однако при благоприятных условиях возможно восстановление их исходных свойств и усиление роли в эпидемическом процессе.

Принципиально иной формой взаимодействия микро- и макроорганизма является *медленная инфекция* — постепенное (в течение многих лет) прогрессирование болезни с тяжелыми органами поражениями и весьма частым неблагоприятным исходом. По типу медленных инфекций протекают подострый склерозирующий панэнцефалит, лимфоцитарный хориоменингит, виллюйский энцефалит, куру и др. Механизм развития таких заболеваний окончательно не установлен. По-видимому, имеют значение аутоиммунные процессы, реализуемые как гиперчувствительность замедленного типа. Разновидность медленной инфекции — заболевания, вызываемые прионами (инфекционными безнуклеиновыми белками): болезнь Крейтцфельдта—Якоба, болезнь куру, синдром Герстманна—Штреусслера и др.

Инфекционный процесс может возникать в результате активации сапрофитирующей симбионтной флоры (*эндогенная инфекция*, или *аутоинфекция*). что обычно наблюдается у детей, ослабленных предшествующими заболеваниями, длительно леченных антибактериальными и цитостатическими препаратами. У детей раннего возраста как аутоинфекция часто протекают кандидозная, стафилококковая, протейная, синегнойная, клебсиеллезная инфекции.

Таким образом, понятия «инфекционный процесс», «инфекционная болезнь», «инфекция» не следует отождествлять, так как инфекционная болезнь является лишь одной из форм инфекционного процесса. *Инфекционной болезнью* называют только тот инфекционный процесс, при котором имеются характерные клинические симптомы, типичный морфологический субстрат и нарастание в крови титра специфических антител.

Любое инфекционное заболевание начинается с внедрения возбудителя. Для того чтобы осуществилось такое внедрение, а затем развилась инфекционная болезнь, необходимо сочетание ряда условий. Важнейшим из них является состояние макроорганизма, зрелость его иммунокомпетентных систем, компенсаторные возможности организма, наличие хронической соматической патологии, в том числе врожденной. Существенное значение имеют и качественные характеристики возбудителя: патогенность, вирулентность, инвазивность и токсигенность.



Патогенность — потенциальная способность микроорганизма вызывать заболевание. Она имеет выраженную специфичность, т.е. один вид микроорганизмов и вирусов вызывает вполне определенные клинические и морфологические изменения в организме.

Вирулентность — степень патогенности. В клинических условиях о вирулентности микроорганизмов судят по тяжести и исходу вызываемого ими заболевания, а в лабораторных — по величине дозы, вызывающей у 50% зараженных экспериментальных животных развитие инфекционного процесса или их гибель (DL_{50}).

Вирулентность определяют специфические компоненты клеточной поверхности микроорганизмов (капсула, оболочечные К-антигены, Vi-антиген и др.), а также генетически обусловленные компоненты бактерий, контролируемые плазмидами — внехромосомными факторами наследственности. Микроорганизмы, образующие капсулы (пневмококки, сибиреязвенные бактерии и др.), вызывают более тяжелое заболевание, чем аналогичные их бескапсульные варианты, а бактерии, содержащие Vi-антиген, более вирулентны и устойчивы к фагоцитозу.

Благодаря изменчивости плазмид происходит постоянная селекция факторов патогенности без изменения их генома. С помощью этого механизма возможно формирование патогенных особей из сапрофитирующих микроорганизмов. Ряд вирусных патогенов способны быстро изменять свою структуру путем мутации и рекомбинации генов, в том числе с вирусами, выявляемыми в естественных животных резервуарах, например вирусы гриппа А, коронавирусы.

Инвазивность, или агрессивность, — способность возбудителя проникать через кожные покровы, слизистые оболочки внутрь органов и клеток. Это свойство микроорганизма образовывать различные ферменты (гиалуронидаза, фибринолизин, коллагеназа, нейраминидаза, дезоксирибонуклеаза и др.), с помощью которых он легко преодолевает естественные барьеры и обеспечивает свою жизнеспособность в условиях постоянного воздействия иммунокомпетентных систем макроорганизма.

Токсигенность — способность микроорганизмов вырабатывать токсичные вещества (экзо- и эндотоксины).

Экзотоксины — продукты метаболизма микроорганизмов, выделяемые в окружающую среду. Экзотоксины являются белковыми веществами, продуцируются в основном грамположительными микроорганизмами — возбудителями дифтерии, столбняка, газовой гангрены, ботулизма, скарлатины, менингококковой инфекции. Действие экзотоксина высокоспецифично, он имеет тропизм к определенным тканям и органам, что в конечном итоге обуславливает характерную клиническую картину заболевания. Так, например, дифтерийный токсин поражает прежде всего мышцу сердца и черепные нервы, токсин столбняка — мотонейроны передних рогов спинного мозга и т.д. Экзотоксины нарушают окислительные процессы в клетках, оказывают некротическое, гемолитическое действие и др. Они высокочувствительны к высоким температурам. При определенных условиях (например, при обработке

формалином) экзотоксины могут терять токсические свойства, но сохранять антигенные — способность при введении в организм образовывать антитоксины. Такие обезвреженные препараты токсинов называют *анатоксинами*. Они широко используются при иммунизации против дифтерии, столбняка, стафилококковой инфекции.

К разновидностям экзотоксинов относят так называемые *токсины частного приложения* (лейкоцидин, лейкотоксин, гемолизин, стрептолизин и др.), вырабатываемые, например, стрептококками и стафилококками, или летальный экзотоксин, продуцируемый сибиреязвенной палочкой, и т.д.

Возбудитель, обладающий патогенными, вирулентными, инвазивными и другими свойствами, проникает в организм через так называемые *ворота инфекции*. Такие входные ворота для каждого возбудителя строго постоянны. Для одних микроорганизмов входными воротами являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей [острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), корь, скарлатина], для других — желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (шигеллез, брюшной тиф, холера), для третьих — кожные покровы (малярия, сыпной тиф). Некоторые микроорганизмы могут проникать в организм как через кожу, так и через слизистые оболочки дыхательных путей или ЖКТ (стрептококки, стафилококки, коринебактерия дифтерии). На месте проникновения возбудителя формируется воспалительный очаг. При так называемых *кровяных инфекциях* в месте входных ворот возбудитель не размножается, а попадает непосредственно в кровь и гематогенным путем достигает тропных органов.

Учение о входных воротах инфекции и формировании местного очага воспаления имеет важное значение для понимания патогенеза, клиники и лечения инфекционного заболевания, так как местный очаг весьма часто определяет специфику и своеобразие патологического процесса, являясь его отличительным признаком.

На внедрение возбудителя организм отвечает сложной системой защитно-приспособительных реакций, направленных на ограничение, элиминацию возбудителя, а в конечном итоге и на полную ликвидацию структурно-функциональных нарушений, возникающих в ходе инфекционного процесса. Исход такого взаимодействия зависит от ряда условий, среди которых наибольшее значение имеет состояние местной защиты (целость кожных покровов и слизистых оболочек, активность секреторных иммуноглобулинов, состояние аутофлоры и др.), а также специфических и неспецифических факторов защиты (клеточный и гуморальный иммунитет, фагоцитоз, система комплемента и интерферона и др.). Важны также массивность инфицирования, патогенность возбудителя, предшествующая сенсбилизация, состояние нервной и эндокринной систем ребенка, его возрастные особенности и характер питания, климатические, физические и химические факторы.

Если система защиты совершенна, инфекционный процесс может прерываться или оставаться локализованным и не сопровождается выраженными клиническими симптомами. В организме, высоковосприимчивом к данному возбудителю, не располагающем развитыми факторами специфической и неспецифической защиты, возбудитель и его токсины во все возрастающем

количестве поступают из очага инфекции в кровь, обуславливая патогенез заболевания по трем линиям: токсической, аллергической и септической. Особенно отчетливо эти линии патогенеза прослеживаются при бактериальных инфекциях.

Токсическая линия патогенеза обусловлена поступлением из местного очага воспаления в кровь экзо- и эндотоксинов. Клинически это проявляется симптомами интоксикации (повышение температуры тела, рвота, ухудшение аппетита и др.) вплоть до появления нейротоксикоза с возможным возникновением гипертермического, судорожного, менингеального синдромов, отека и набухания мозга или развитием инфекционно-токсического шока с острой сердечно-сосудистой недостаточностью вследствие тяжелого поражения коры надпочечников и вегетативной нервной системы.

Развитие *аллергической линии* вызвано изменением чувствительности организма к микробному белку, а также продуктами распада пораженных тканей макроорганизма. Повышенную чувствительность к патогенным микроорганизмам и продуктам их жизнедеятельности называют *инфекционной аллергией*.

Поскольку токсический и аллергический компоненты приводят к резкому снижению всех видов иммунитета, повышению проницаемости мембран и сосудистой стенки, возникают благоприятные условия для инвазии микроорганизмов и реализации *септической линии*. Клинически это проявляется бактериемией (брюшной тиф, менингококковая инфекция, скарлатина, сальмонеллез и др.) с возможным метастазированием и формированием гнойных очагов и сепсиса.

Три линии патогенеза тесно связаны и взаимообусловлены, они отражают единый патогенетический процесс, но в каждом конкретном случае их выраженность неодинакова, что зависит от иммунореактивности, предшествующей сенсibilизации и возраста ребенка. Эти линии патогенеза отчетливо прослеживаются и при вирусных инфекциях, но здесь имеется ряд особенностей, обусловленных внутриклеточным паразитированием вируса. Бурная репликация вирусных нуклеиновых кислот внутри клеток приводит к тяжелым нарушениям метаболизма, присущего клеткам, и к их гибели. При одних инфекциях (ОРВИ, грипп, корь, натуральная оспа, ветряная оспа) результатом массового поражения клеток становится резкое снижение или даже исчезновение их барьерной функции, что облегчает наслоение бактериальной инфекции, при других (вирусные гепатиты) — тяжелые метаболические нарушения. При этом реакция иммунной системы в ответ на инвазию вирусного агента также может составлять значимую часть в патогенезе заболевания. В острой фазе гриппа и COVID-19 может возникать цитокиновый шторм, воздействие которого на макроорганизм зачастую носит даже более агрессивный характер, чем цитопатическое воздействие вирусного агента.

Инфекционные болезни, вызванные риккетсиями, по патогенезу занимают промежуточное положение между вирусными и бактериальными инфекциями. При риккетсиозах происходит поражение сосудистого эндотелия, сопровождающееся расстройством кровообращения и геморрагическими высыпаниями.

Решающее значение в возникновении инфекционного заболевания имеет состояние макроорганизма, в первую очередь зрелость иммунной системы и иммунного реагирования.

Под *иммунной системой*, или иммунитетом, понимают совокупность процессов и механизмов, направленных на сохранение невосприимчивости организма к инфекционным и неинфекционным агентам и веществам, обладающим антигенными свойствами. К органам иммунитета относятся вилочковая железа, селезенка, лимфатические узлы, групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки) и другие лимфатические скопления, лимфоциты костного мозга и периферической крови.

Функция иммунной системы заключается в распознавании генетически чужеродных антигенов и специфическом реагировании на них с последующей нейтрализацией: разрушением и элиминацией. Следовательно, защита человека от микроорганизмов зависит в первую очередь от способности организма давать всегда высокоспецифический иммунный ответ. Однако сопротивляемость макроорганизма инфекции зависит еще и от так называемых *неспецифических факторов защиты*. К ним относятся проницаемость кожных покровов и слизистых оболочек; кислотность желудочного сока; присутствие в крови и других жидких средах организма лизоцима, пропердина, комплемента; активность фагоцитоза и системы интерферона и др.

Зрелость иммунореактивности и неспецифических факторов защиты связана с возрастом ребенка, что определяет особенности инфекционного процесса и инфекционной болезни в различных возрастных группах.

ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ

Детский организм нельзя рассматривать как организм взрослого в миниатюре. Реакция новорожденного на воздействие инфекционного агента принципиально отличается от таковой у детей старшего возраста и у взрослых. Это своеобразие определяется физиологической незрелостью всех компонентов как неспецифической защиты организма, так и специфической реактивности при встрече с инфекционным агентом.

Кожные покровы и слизистые оболочки являются важнейшим барьером на пути возбудителя инфекционной болезни. Они не только обеспечивают механическую защиту от него, но и благодаря своим бактерицидным свойствам способствуют быстрому и эффективному его удалению.

Кожные покровы новорожденных недостаточно защищают их от инфекции, что объясняется тонкостью, сухостью и рыхлостью поверхностного слоя кожи, незрелостью местного иммунитета, несовершенством обменных процессов. Кожные покровы не способны образовывать клеточный барьер вокруг очага инфекции. На месте входных ворот возбудителя преобладают деструктивно-некротические изменения.

Об анатомо-физиологической незрелости кожных покровов новорожденных и детей первых месяцев жизни свидетельствуют отрицательные кожные реакции на внутрикожное введение специфических токсинов (дифтерийного,

стрептококкового и др.) и менее интенсивные, чем у детей старшего возраста, местные реакции при внутрикожной иммунизации вакцинальными препаратами [вакцина для профилактики туберкулеза [Вакцина туберкулезная (БЦЖ)*] (БЦЖ) и др.].

Лимфатические узлы — следующий барьер на пути возбудителя инфекционной болезни. У новорожденных лимфатические узлы недостаточно дифференцированы, имеют рыхлую капсулу, слабо развитые фолликулы, трабекулы, строму, и вместе с тем они хорошо васкуляризированы. Благодаря этому поступающие с током лимфы бактерии почти не задерживаются в синусах и слабо захватываются макрофагами, что объясняет особую легкость развития генерализованных и септических форм инфекции у новорожденных.

Генерализация инфекционного процесса особенно легко наступает в условиях несовершенства *нейроэндокринной регуляции* высокой проницаемости *гематоэнцефалического барьера*. У новорожденных вещество мозга недостаточно дифференцировано и очень хорошо кровоснабжается, а отток крови существенно затруднен из-за незавершенности развития венозной системы. Создаются благоприятные условия для кумулирования токсичных веществ, особенно бактериальных и вирусных токсинов, чем и объясняется довольно частое возникновение у детей раннего возраста токсических форм инфекционных заболеваний.

Неспецифические факторы гуморальной защиты

Эти факторы играют ведущую роль в защитно-приспособительных реакциях новорожденного. Являясь филогенетически более древними, они выполняют основную функцию защиты до созревания более совершенных иммунных механизмов, обеспечивая относительную невосприимчивость новорожденного ко многим инфекционным заболеваниям.

Среди неспецифических факторов защиты важнейшее значение имеет фагоцитоз. Различают 2 фагоцитирующие популяции клеток: циркулирующие в крови гранулоциты (микрофагоциты) и тканевые макрофаги. Микрофагами являются нейтрофилы, а макрофагами — моноциты. Фагоцитарная функция нейтрофилов начинает формироваться уже на 15–25-й неделе внутриутробного развития. Ребенок рождается с достаточно выраженной фагоцитарной активностью лейкоцитов. Однако это касается лишь процесса хемотаксиса, движения и поглощения (3-я фаза), тогда как переваривание поглощенных микроорганизмов (4-я фаза) еще значительно снижено и развивается до уровня, свойственного взрослому, на 6–12-м месяце жизни. Система фагоцитоза может быть генетически дефектна, а кроме того, ряд микроорганизмов (пневмококк, клебсиелла, гемофильная палочка и др.) вообще не подвергается завершеному фагоцитозу. В этих случаях течение болезни может быть особенно тяжелым, с развитием деструктивных процессов или сепсиса.

Комплемент — система сывороточных белков, осуществляющих лизис sensibilizированных антителами клеточных антигенов; обуславливает реакцию

иммунного прилипания, участвует в опсонизации бактерий и вирусов, ускоряя их фагоцитоз.

Известно около 20 белков, составляющих систему комплемента. В их число входит 9 компонентов комплемента и 3 ингибитора. Все компоненты комплемента циркулируют в крови в виде предшественников. Их активация осуществляется с участием антигена и антитела (классический путь) или с помощью пропердинового механизма (альтернативный путь).

Система комплемента усиливает фагоцитоз, обеспечивает элиминацию из организма вирусов и бактерий. Ребенок рождается с низкой активностью системы комплемента (до 50% активности взрослого). Однако уже на 1-м месяце жизни активность системы комплемента быстро возрастает и достигает уровня взрослого человека. Встречаются случаи врожденной недостаточности различных компонентов системы комплемента. У таких детей наблюдаются рецидивирующие гнойные инфекции.

Пропердин — белок сыворотки крови, один из компонентов пропердиновой системы. Совместно с комплементом усиливает фагоцитоз бактерий и других чужеродных частиц, участвует в лизисе клеток и развитии воспалительных реакций. Пропердиновая система, обеспечивающая неспецифическую защиту организма, особенно важна тогда, когда специфические антитела, необходимые для активации комплемента, отсутствуют или их недостаточно. У новорожденного содержание пропердина низкое, но через 1—3 нед оно быстро нарастает, оставаясь высоким на протяжении всего детства.

Лизоцим — фермент, разрушающий мукополисахариды бактериальных оболочек и тем самым создающий антибактериальный барьер в организме. Лизоцим содержится в лейкоцитах, слезной жидкости, слюне, крови, на слизистых оболочках дыхательных путей, кишечника, в грудном молоке, печени, сердце и др. Дети рождаются с высоким содержанием лизоцима, затем его концентрация несколько снижается.

Интерферон — низкомолекулярный белок с противовирусными свойствами, вырабатывается клетками организма, инфицированными вирусом, и продуцируется параллельно с размножением вируса. Наиболее активными индукторами интерферона являются миксо- и энтеровирусы.

Иногда его продуцирование может опережать или, наоборот, отставать от размножения вируса. Интерферон не обладает избирательной противовирусной активностью, а действует практически на все вирусы. Наиболее активными продуцентами интерферона являются лейкоциты.

Противовирусное действие интерферон оказывает на внутриклеточном этапе репродукции вируса. Способность к интерферонообразованию генетически детерминирована и передается по наследству, она существенно зависит от возраста ребенка. Сразу после рождения способность к образованию интерферона относительно низкая, затем она усиливается, достигая максимума к 12—16 годам.

Способность к интерферогенезу существенно меняется при различных неблагоприятных воздействиях: гипер- или гипофункции эндокринных желез, гипотрофии, повторных инфекционных заболеваниях и др. Интерферон

вырабатывают практически все клетки организма, причем его образование начинается уже во входных воротах инфекции. Исход встречи микро- и макроорганизма зависит в определенной степени от активности интерферогенеза уже на ранних этапах инфекционного процесса.

Наряду с оказанием противовирусного действия интерферон подавляет внутриклеточное размножение малярийных плазмодиев, хламидий, риккетсий. Показано, что в присутствии интерферона клетки более устойчивы к действию экзо- и эндотоксинов. Небольшие дозы интерферона стимулируют реакции клеточного иммунитета, а большие, наоборот, тормозят антигеногенез.

Интерферон усиливает фагоцитоз, подавляет трансформацию клеток онкогенными вирусами, тормозит рост опухолевых клеток, повышает цитотоксичность лимфоцитов. У детей 1-го месяца жизни интерферон тормозит дифференцировку нервной ткани.

Слабая способность к образованию интерферона у детей первых месяцев жизни предопределяет их высокую чувствительность к вирусным заболеваниям, особенно к ОРВИ.

Таким образом, существующие представления о полной иммунной реактивности детей первых месяцев жизни не подтверждаются современными исследованиями. Ребенок рождается с относительно высоким содержанием основных факторов неспецифической защиты. Даже у недоношенных детей отмечаются высокие уровни комплемента, лизоцима, фагоцитоза, играющих важную роль в процессе адаптации в раннем постнатальном периоде. Однако в целом качественные показатели неспецифических факторов защиты у новорожденных, особенно у недоношенных и детей первых месяцев жизни, отражают незрелость организма и быстро истощаются. Их созревание происходит постепенно под влиянием различных антигенных стимулов. Разным периодам анатомо-физиологического развития ребенка соответствует конкретный уровень неспецифической защиты, определяющий в конечном итоге иммунологическое реагирование при встрече с возбудителями инфекционного заболевания.

Специфические иммунные реакции

Они связаны в первую очередь с Т- и В-системами иммунитета. Эти клетки совместно с макрофагами осуществляют иммунологическое реагирование главнейших типов, включая выработку антител и накопление сенсibilизированных лимфоцитов, распознающих и элиминирующих чужеродные субстанции.

Процесс созревания Т- и В-систем иммунитета ребенка начинается в ранние периоды внутриутробной жизни. Лимфоциты плода интенсивно размножаются в вилочковой железе, с 12-й недели гестации они уже относительно хорошо реагируют на фитогемагглютинин, т.е. являются функционально активными.

У новорожденных содержание в периферической крови Т- и В-лимфоцитов даже выше, чем у взрослых, но их функциональная способность отличается

незрелостью. Иммунокомпетентности клоны лимфоидных клеток достигают в разное время. Раньше всех появляется способность к иммунологическому реагированию на антигены вирусов, жгутиковый антиген сальмонелл, антиген стафилококков.

В процессе созревания иммунной системы плода имеют значение проникновение некоторого количества различных антигенов через плаценту и внутриутробная подготовка лимфоидных клеток плода к воздействию часто встречающихся бактериальных и вирусных антигенов. Особенно быстрое созревание иммунной системы ребенка происходит после его рождения в связи с массивным микробным обсеменением и многократным увеличением антигенной нагрузки. В этом процессе большую роль играют условно-патогенные бактерии, колонизирующие верхние дыхательные пути и кожные покровы, а особенно интенсивно — ЖКТ.

О состоянии специфического иммунологического реагирования судят по содержанию в сыворотке крови иммуноглобулинов различных классов (G, M, A, E, D).

Имуноглобулин M составляет около 10% всего пула иммуноглобулинов в организме. В его состав входят антитела против грамотрицательных бактерий (эшерихии, клебсиеллы, шигеллы, сальмонеллы и др.), частично — против вирусов, растворимых антигенов и токсинов. Антитела класса IgM не проходят через плаценту, поэтому новорожденный может заболеть дизентерией, сальмонеллезом, респираторной вирусной инфекцией и др.

Антитела, относящиеся к IgM, обладают высокой агглютинирующей активностью и играют важную роль в антимикробном иммунитете. Синтез антител IgM начинается уже в 1-ю неделю жизни ребенка и быстро нарастает, достигая уровня взрослого на 12–24-м месяце жизни.

Имуноглобулин G составляет до 80% всех иммуноглобулинов. В его состав входят очень многие противовирусные антитела (против кори, ОРВИ, вирусного гепатита, оспы и др.), а также противомикробные (против инфекций, вызываемых грамположительной флорой) и противориккетсиозные антитела. Важнейшей особенностью IgG является их способность проходить через человеческую плаценту. Процесс перехода IgG через плаценту особенно активно осуществляется в последние недели беременности, поэтому содержание IgG у недоношенных может быть низким или нулевым. У доношенного ребенка содержание IgG в пуповинной крови соответствует его уровню у матери, если мать была своевременно вакцинирована или ранее перенесла инфекционный процесс. Доношенный новорожденный, как правило, не болеет корью, эпидемическим паротитом, гриппом, дифтерией и др.

Сразу после рождения начинается процесс катаболизма пассивно полученного IgG, его уровень постепенно снижается, достигая минимальных значений на 6–9-м месяце жизни. В этом возрасте ребенок наиболее восприимчив ко многим вирусным и бактериальным инфекциям.

Синтез собственных антител класса IgG обнаруживается уже у внутриутробного плода. Однако после рождения данный процесс блокируется из-за высокого содержания трансплацентарных антител этого класса. По мере ката-

близма трансплацентарных антител нарастает синтез IgG у самого ребенка, достигая уровня взрослого человека на 5–6-м году жизни.

Иммуноглобулин А составляет около 15% всех иммуноглобулинов сыворотки крови. IgA присутствует в женском молозиве, слюне, слезной жидкости, носовом и бронхиальном секретах, а также в слизистой оболочке кишечника. Эти иммуноглобулины играют решающую роль в местном иммунитете, препятствуя инвазии бактерий и вирусов. Поскольку IgA не проходят через плаценту, у ребенка при рождении они почти отсутствуют. Этим можно объяснить особую восприимчивость новорожденных и детей первых месяцев жизни к бактериальным кишечным инфекциям, ОРВИ и различным кожным заболеваниям.

Синтез собственных IgA осуществляется медленно, их следы начинают обнаруживаться с конца 1-й недели, а к концу 1-го года жизни их уровень составляет около 20% уровня взрослого. Максимальное содержание IgA достигается лишь к 10–12 годам. Недостаточность секреторных иммуноглобулинов у новорожденных и детей первых месяцев жизни компенсируется грудным вскармливанием. Молозиво и свежее женское молоко содержат большое количество IgA, а также макрофаги, лимфоциты, ферменты и другие активные иммунокомпетентные субстанции. В связи с этим естественное вскармливание является важнейшим условием профилактики многих инфекционных заболеваний у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

Оценивая динамику нарастания уровней основных классов иммуноглобулинов в организме по мере развития и роста ребенка, можно видеть, что наибольшая иммунологическая незащищенность отмечается в возрасте от 6 мес до 1,5–2 лет: ребенок полностью утрачивает пассивный иммунитет, а способность к выработке собственных антител находится лишь в стадии развития, сильно отставая от таковой взрослого человека. Этим объясняется высокая восприимчивость детей данного возраста к ОРВИ, желудочно-кишечным заболеваниям, другим вирусным и бактериальным инфекциям.

В практической работе необходимо учитывать, что процесс созревания иммунной системы иногда нарушен в связи с внутриутробным инфицированием ребенка. У таких детей синтез иммуноглобулинов начинается до рождения, особенно значительно повышается синтез IgM. Следовательно, высокое содержание IgM у новорожденного следует считать важнейшим признаком врожденной инфекции.

Процесс созревания иммунной системы порой тормозится в результате нарушения питания ребенка, повторных инфекционных заболеваний (вторичный иммунодефицит) или генетически детерминирован (первичный иммунодефицит). Состояние иммунодефицита может проявляться по клеточному, гуморальному и смешанному типу.

При клеточном иммунодефиците дети часто страдают генерализованным кандидозом, цитомегалией, герпетической инфекцией. Многие инфекционные болезни у таких детей принимают длительное рецидивирующее или хроническое течение. Дефицит IgA чреват частыми ОРВИ и кишечными инфекциями. При дефиците IgM нередки тяжелые инфекционные болезни,

вызываемые грамотрицательными бактериями, а при дефиците IgG — грамположительной флорой.

Тотальный иммунодефицит (агаммаглобулинемия), возникающий после исчезновения трансплацентарного (пассивного) иммунитета (т.е. через 6–12 мес после рождения ребенка), характеризуется присоединением генерализованной бактериальной инфекции.

Таким образом, иммунный ответ у новорожденных и детей 1-го года жизни отражает недостаточную зрелость неспецифических факторов защиты, несовершенство иммунореактивности с преимущественным синтезом IgM и почти полным отсутствием секреторных иммуноглобулинов. С одной стороны, это не обеспечивает полноценной защиты от многих бактериальных и вирусных инфекций, а с другой — предопределяет слабый, непродолжительный и мало дифференцированный иммунный ответ на различные антигенные раздражители. Это в конечном итоге существенно отражается на патоморфологических изменениях и клинических проявлениях многих инфекционных заболеваний, определяя атипичность их течения.

Без учета иммунологического реагирования невозможно понять особенности инфекционного процесса в возрастном аспекте. Например, показано, что чем младше ребенок, тем своеобразнее протекают у него скарлатина, корь, брюшной тиф, коклюш, менингококковая инфекция и др. Такое своеобразие в одних случаях объясняется остаточным трансплацентарным иммунитетом, в других — недостаточной зрелостью центральной нервной системы (ЦНС), эндокринной системы и связанной с этим невозможностью отвечать гиперергической реакцией с развитием нейротоксикоза. При многих инфекционных заболеваниях у детей раннего возраста часто возникают серьезные нарушения обмена веществ, что существенно изменяет клинические проявления и утяжеляет прогноз. Нередко инфекционные заболевания в данном возрасте протекают с осложнениями или как микст-инфекция. Приходится учитывать также, что многие вирусные агенты особенно хорошо размножаются в молодых недифференцированных тканях с интенсивным метаболизмом. Показано, что новорожденные животные (мыши, хомяки и др.) высоковосприимчивы ко многим вирусам, риккетсиям и хламидиям. В связи с этим становится понятным весьма частое возникновение эмбрио- и фетопатий при внутриутробном инфицировании плода вирусами краснухи, герпеса, цитомегалии и другими или рождение детей с тяжелой врожденной инфекцией [вирусный гепатит, энтеровирусная инфекция (ЭВИ), корь и др.].

Изучение особенностей инфекционных заболеваний в возрастном аспекте с учетом иммунореактивности и зрелости всех органов и систем является задачей детской инфектологии.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

В развитии острого инфекционного заболевания последовательно сменяются периоды: инкубации, продромы (предвестников), разгара (развития) болезни, спада (угасания) и реконвалесценции (выздоровления).

Инкубационный период начинается с момента внедрения возбудителя в организм и продолжается до появления первых клинических симптомов болезни. Его продолжительность при разных инфекциях колеблется в широких пределах — от нескольких часов (при гриппе) до нескольких месяцев (при вирусном ГВ, некоторых формах малярии, цитомегалии). Однако даже при одной инфекции длительность инкубационного периода нередко бывает различной, что зависит от состояния макроорганизма, его реактивности, предшествующей сенсибилизации, инфицирующей дозы и патогенности возбудителя.

Во время инкубационного периода возбудитель обычно находится в тропном органе, где происходит его размножение. Признаков болезни в этом периоде еще нет, но при специальном исследовании можно обнаружить начальные проявления патологического процесса в виде характерных морфологических изменений, обменных и иммунных сдвигов, циркуляции возбудителя в периферической крови и др.

Продромальный период, или период предвестников, характеризуется появлением первых, во многом еще неопределенных признаков болезни (познабливание, повышение температуры тела, общее недомогание, головная боль и др.) или вообще не свойственных данной инфекции симптомов, например скарлатиноподобной или кореподобной сыпи при ветряной оспе, расстройстве стула при вирусных гепатитах, гриппе, инфекционном мононуклеозе (ИМ).

Симптомы продромального периода обычно возникают в ответ на токсемию, их можно трактовать как первый неспецифический ответ макроорганизма на инфекцию. Выраженность и продолжительность продромального периода зависят от возбудителя инфекционного заболевания, тяжести клинических проявлений, темпа развития патологического процесса. В большинстве случаев период предвестников продолжается около 1–3 сут, но может укорачиваться до нескольких часов или удлиняться до 5–10 дней. При гипертоксических формах продромальный период может вообще отсутствовать.

Период разгара, или развития, болезни сопровождается максимальной выраженностью неспецифических общих симптомов и появлением в определенной последовательности типичных, свойственных данной инфекции признаков болезни (желтуха, кожные высыпания, тенезмы и др.). Часто в периоде максимального развития болезни можно выделить фазу нарастания, разгара и угасания. В периоде разгара происходит дальнейшая перестройка иммунореактивности, следствием чего становится выработка специфических антител и их свободная циркуляция в крови, что знаменует конец разгара и начало угасания болезни.

В *период реконвалесценции* постепенно исчезают все клинические симптомы, восстанавливаются структура и функция пораженных органов. В виде остаточных явлений могут сохраняться симптомы постинфекционной астении: повышенная утомляемость, лабильность сердечно-сосудистой системы, потливость, головная боль или головокружения, общее астеническое состояние. В основе механизма их возникновения лежит выраженная ваготония как проявление 2-й фазы патологического процесса по А.А. Колтыпину.

Параллельно нарастанию титра специфических антител усиливаются процессы специфической сенсибилизации, что определяет неустойчивость организма в отношении различных вредных воздействий, а в ряде случаев формируется состояние анергии. Совокупность этих процессов предопределяет особую чувствительность детей в периоде реконвалесценции к реинфекции и суперинфекции, которые в свою очередь приводят к развитию осложнений.

Классификация и клинические формы

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра инфекционные и паразитарные заболевания включены в 1-й класс (A00–B99), который, в свою очередь, подразделяется на следующие:

- 1) кишечные инфекции (A00–A09);
- 2) туберкулез (A15–A19);
- 3) некоторые бактериальные зоонозы (A20–A28);
- 4) другие бактериальные болезни (A30–A49);
- 5) инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (A50–A64);
- 6) другие болезни, вызываемые спирохетами (A65–A69);
- 7) другие болезни, вызываемые хламидиями (A70–A74);
- 8) риккетсиозы (A75–A79);
- 9) вирусные инфекции центральной нервной системы (A80–A89);
- 10) вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими, и вирусные геморрагические лихорадки (A90–A99);
- 11) вирусные инфекции, характеризующиеся поражениями кожи и слизистых оболочек (B00–B09);
- 12) вирусный гепатит (B15–B19);
- 13) болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (B20–B24);
- 14) другие вирусные болезни (B25–B34);
- 15) микозы (B35–B49);
- 16) протозойные болезни (B50–B64);
- 17) гельминтозы (B65–B83);
- 18) педикулез, акариаз и другие инфекации (B85–B89);
- 19) последствия инфекционных и паразитарных болезней (B90–B94);
- 20) бактериальные, вирусные и другие инфекционные агенты (B95–B97);
- 21) другие инфекционные болезни (B99).

В зависимости от механизма передачи возбудителя инфекционные болезни делят на 4 большие группы.

1. *Кишечные инфекционные болезни* (шигеллезы, эшерихиозы, сальмонеллез, брюшной тиф, холера, полиомиелит, ботулизм, бруцеллез и др.). При них основной локализацией возбудителя в течение всего инфекционного процесса является кишечник.
2. *Инфекционные заболевания дыхательных путей* (грипп, ОРВИ, дифтерия, скарлатина, менингококковая инфекция, паротитная инфекция, туберкулез и др.). В этих случаях возбудитель локализуется в дыхательных пу-

тях — на слизистых оболочках ротоглотки, трахеи, бронхов, альвеол, где образуется местный воспалительный очаг.

3. *Кровяные (трансмиссивные) инфекции* (сыпной тиф, риккетсиозы, чума, туляремия, арбовирусные энцефалиты, геморрагические лихорадки и др.). Возбудитель этих инфекций локализуется в основном в крови и лимфе.

4. *Инфекции наружных покровов* (рожа, трахома, бешенство, листериоз, сибирская язва, ящур, столбняк и др.).

Принятое деление весьма условно, так как при многих инфекционных болезнях механизмы передачи возбудителя различны. Так, например, возбудители чумы, туляремии, арбовирусных энцефалитов, геморрагических лихорадок и других заболеваний способны проникать в организм не только трансмиссивным, но и воздушно-капельным (пылевым) и алиментарным путем. Возбудители дифтерии и скарлатины могут передаваться не только воздушно-капельным путем, но и через кожные покровы; при этом возникает дифтерия кожи или экстрафарингеальная скарлатина и т.д. Несмотря на недостатки, классификация инфекционных болезней по механизму передачи имеет важное значение, она наиболее приемлема для эпидемиологических целей.

Для клинических целей в детской практике инфекционную болезнь характеризуют *типом, тяжестью и течением* (А.А. Колтыпин). Этот принцип можно применить к любому инфекционному заболеванию.

Под *типом* принято понимать выраженность признаков, свойственных данной нозологической форме. К типичным относятся также клинические формы, при которых имеются ведущие симптомы и синдромы, свойственные данному заболеванию, например колитический синдром при шигеллезе, ангина и точечная сыпь при скарлатине, желтуха при вирусном гепатите и т.д.

К атипичным относятся клинические формы, при которых ведущие симптомы болезни выпадают. Среди атипичных наиболее часто встречаются стертые и инаппарантные (субклинические) формы. Атипичными считаются и заболевания, протекающие с чрезмерно выраженными симптомами (гипертоксические и геморрагические формы).

При стертых формах клинические симптомы выражены слабо и быстро проходят.

Инаппарантные формы протекают без клинических симптомов. Они диагностируются обычно в очагах инфекции с помощью лабораторных методов исследования (сероконверсия).

Своеобразной формой инфекционного процесса является *носительство*, когда, несмотря на присутствие в организме возбудителя болезни, полностью отсутствуют не только клинические признаки, но и иммунные сдвиги.

По тяжести клинических проявлений типичные варианты инфекционного заболевания делят на легкие, среднетяжелые и тяжелые. Тяжесть необходимо оценивать на пике заболевания, но не раньше, чем максимально проявятся все клинические симптомы, свойственные данной инфекции. При этом учитывают выраженность общих и местных симптомов. Среди общих симптомов для оценки тяжести инфекционного заболевания основное значение имеют вы-

раженность температурной реакции, общая интоксикация, рвота, адинамия, ухудшение аппетита, головная боль, сердечно-сосудистые и общемозговые нарушения.

К *легким формам* относят случаи заболевания, протекающие со слабо выраженными симптомами интоксикации, неярко выраженными местными изменениями и функциональными сдвигами. При *среднетяжелой форме* симптомы интоксикации выражены умеренно: температура тела 38–39,5 °С, головная боль, слабость, ухудшение аппетита, возможная повторная рвота и др. *Тяжелые формы* характеризуются высокой температурной реакцией, многократной рвотой, изменениями сердечно-сосудистой системы, выраженными местными проявлениями, тяжелыми метаболическими нарушениями и др. Показателями особой тяжести являются гипертермия, судорожный, менингеальный, энцефалический и другие синдромы.

Течение инфекционных заболеваний различают по характеру и длительности. По характеру течение может быть гладким, без обострений, рецидивов и осложнений, или негладким, с обострениями, рецидивами и осложнениями. По длительности течение инфекционной болезни может быть острым, когда процесс заканчивается в течение 1–3 мес, затяжным — с продолжительностью болезни до 4–6 мес и хроническим — более 6 мес.

Под *обострением* понимают усиление клинических симптомов, свойственных данному заболеванию в периоде стихания патологического процесса. *Рецидив* — возврат основного симптомокомплекса после исчезновения клинических проявлений болезни.

Рецидивы и обострения наблюдаются при многих инфекционных заболеваниях, но чаще они встречаются при брюшном тифе, малярии, скарлатине, бруцеллезе, вирусном гепатите и др. Рецидивы обычно протекают легче, чем манифестация болезни.

Обострения и рецидивы возникают тогда, когда в ходе инфекционного процесса не вырабатывается стойкий иммунитет в результате врожденной или приобретенной иммунной недостаточности, снижения общей резистентности организма, реверсий L-форм возбудителя с восстановлением патогенных свойств и др.

Осложнением называют такое патологическое состояние, которое возникает в ходе инфекционного процесса и связано с ним этиологически и патогенетически (специфические осложнения). Например, осложнениями дифтерии являются миокардит, полиневрит, токсический нефроз; скарлатины — гломерулонефрит, лимфаденит и др.; брюшного тифа — кишечное кровотечение, прободной перитонит и т.д. Частота возникновения таких осложнений зависит прежде всего от тяжести заболевания и сроков начала лечения. Имеют значение особенности иммунореактивности, явления сенсibilизации, уход и др.

В практической деятельности к осложнениям относят также различные патологические состояния, которые возникают в результате активации собственной условно-патогенной микробной флоры (аутоинфекция) или экзогенного заражения возбудителем, неродственным возбудителю основного заболевания (перекрестная инфекция). Они носят название *неспецифических осложнений*.

Среди осложнений такого рода у детей особенно часто наблюдаются пневмония, лимфаденит, ангина, пиелит, стоматит и др.

Осложнения в большинстве случаев возникают в условиях стационара при неудовлетворительном соблюдении противоэпидемического режима. Течение инфекционного заболевания при развитии осложнений, рецидивов и обострений существенно замедляется, при этом возможны затяжная и хроническая формы.

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

Непрерывную цепь последовательно возникающих и взаимосвязанных инфекционных заболеваний с клинически выраженными или скрытыми формами, сопровождающихся выходом возбудителя во внешнюю среду в определенных социальных и природных условиях, называют *эпидемическим процессом*. Сущностью эпидемического процесса является взаимодействие возбудителя-паразита и человека-хозяина на популяционном (видовом) уровне. Учение об эпидемическом процессе включает 3 взаимосвязанных раздела:

- 1) факторы (причины и условия его развития);
- 2) механизмы развития;
- 3) проявления.

Если причиной развития эпидемического процесса является взаимодействие возбудителя и организма, то механизмы развития можно понять на основе теории внутренней регуляции (саморегуляции) эпидемического процесса (В.Д. Беляков), механизма передачи возбудителя (Л.В. Громашевский), теории природной очаговости для трансмиссивных и некоторых других инфекционных болезней (Е.Н. Павловский). Проявления эпидемического процесса выражаются заболеваемостью, распределяемой по территории, возрастам, сезонам, полу, а также соотношением групповой и спорадической заболеваемости, многолетней или годовой динамики и др. Для возникновения и непрерывного течения эпидемического процесса необходимо взаимодействие источника возбудителей инфекции, механизма ее передачи и восприимчивого организма.

Источник возбудителей инфекции

Под источником инфекции понимают объект естественного пребывания и размножения возбудителей, из которого они могут тем или иным путем заражать здоровых людей или животных.

По характеру источника инфекции все заразные болезни делят на антропонозы, зоонозы и протозонозы.

Антропонозы (от греч. *anthropos* — человек, *nosos* — болезнь) — инфекционные болезни, возбудители которых способны паразитировать только в организме человека. К ним относятся шигеллезы, брюшной тиф, холера, малярия, сыпной тиф, дифтерия, скарлатина, корь, коклюш, полиомиелит, паротитная инфекция, менингококковая инфекция и др.

Источником инфекции при антропонозах является больной человек или носитель. Значение больного как источника инфекции в разные периоды болезни неодинаково. В инкубационном периоде возбудитель, как правило, находится в первичном очаге или в глубине поражаемого органа, его выделение в окружающую среду ограничено или невозможно. Однако при некоторых инфекциях (корь, скарлатина, шигеллезы, вирусные гепатиты, холера) в конце инкубационного периода выделение возбудителя во внешнюю среду может быть значительным, что представляет большую эпидемическую опасность из-за полного отсутствия клинических симптомов у ребенка.

Заразность больного резко возрастает с начала клинических симптомов и достигает максимума в разгар болезни. При этом массивному рассеиванию возбудителей способствуют, например, чиханье, кашель (ОРВИ, корь, коклюш) или частый жидкий стул (кишечные инфекции).

Особую опасность в качестве источника инфекции представляют больные с атипичными формами болезни. Стертые и субклинические формы зачастую своевременно не диагностируются, такие больные сохраняют активный образ жизни и могут заразить большое количество восприимчивых детей. Значение атипичных форм в эпидемическом процессе особенно велико при вирусных гепатитах, скарлатине, менингококковой инфекции, шигеллезах, дифтерии, полиомиелите, коклюше, гриппе и др.

В периоде реконвалесценции опасность заражения постепенно уменьшается, а затем и полностью исчезает. Окончание заразного периода при многих инфекционных заболеваниях совпадает с клиническим выздоровлением, что можно определить с помощью бактериологических и вирусологических исследований. Однако при некоторых инфекционных болезнях сохраняется длительное *бактерио- и вирусоносительство*.

По продолжительности выделения возбудителей различают *носительство острое* (до 3 мес) и *хроническое* (более 3 мес). Острое носительство часто бывает при шигеллезах, скарлатине, менингококковой инфекции, полиомиелите, а хроническое — при брюшном тифе, бруцеллезе, вирусном гепатите В, герпетической инфекции. Хотя носители выделяют во внешнюю среду меньше возбудителей, чем больные, их эпидемиологическое значение очень велико, так как они считают себя полностью выздоровевшими и не подозревают, какую опасность представляют для окружающих.

Заразительность носителей зависит от их санитарной культуры и санитарно-гигиенических условий, в которых они находятся. Наибольшую опасность представляют дети. Они легко инфицируют окружающую среду, так как еще не обладают достаточными санитарно-гигиеническими навыками и нередко очень активны даже при наличии клинических симптомов инфекционного заболевания.

Реконвалесцентное носительство может продолжаться многие годы, чему способствуют хронические воспалительные очаги при холецистите, холангите, гастродуодените (носительство брюшнотифозных бактерий), при хроническом тонзиллите, аденоидите, синусите (носительство коринебактерий дифтерии) и т.д. Отдельные случаи хронического носительства бывает трудно

разграничить со случаями персистентной инфекции (вирусный ГВ, шигеллезы, сальмонеллез и др.).

Большое эпидемиологическое значение как источник инфекции имеют так называемые *здоровые носители*. Здоровое носительство обычно формируется в очаге инфекционного заболевания и бывает кратковременным. В большинстве случаев его можно трактовать как субклинические (инаппарантные) формы болезни со всеми эпидемиологическими особенностями.

Истинное здоровое носительство, по-видимому, встречается редко. Оно формируется лишь в иммунном организме. Возможность носительства у здоровых неиммунных людей многие авторы подвергают сомнению. Дифференцировать здоровое носительство со скрыто протекающей инаппарантной инфекцией без углубленных иммунологических исследований невозможно, поэтому его значение в эпидемическом процессе можно оценивать обобщенно.

Здоровые и хронические носители являются главным источником возбудителей многих инфекций, в первую очередь скарлатины, дифтерии, полиомиелита, менингококковой инфекции, острых кишечных инфекций (ОКИ) и др.

Инфекции, при которых источником возбудителя являются животные, называются зоонозами (от греч. *zoon* — животное, *nosos* — болезнь). В настоящее время около трети всех зарегистрированных инфекционных болезней относится к зоонозам. Животные могут заражать человека, будучи больными или носителями. Наиболее опасны для людей домашние животные и грызуны. Различают зоонозы домашних и синантропных (живущих вблизи человека) животных и зоонозы синантропных (диких) животных, имеющие природную очаговость. Инфицирование детей (фелиноз, токсоплазмоз, ящур, риккетсиозы, вирусные энцефалиты, бруцеллез) от домашних и синантропных животных происходит при уходе за ними, реже — при употреблении пищевых продуктов от больных животных. Заражение от диких животных чаще происходит через укусы кровососущих членистоногих (клещи, комары), реже — при случайных контактах с павшими грызунами, при употреблении мяса зараженных животных и инфицированной воды. Больной с зоонозной инфекцией не становится в большинстве случаев источником инфекции и, следовательно, является биологическим тупиком для возбудителей этих заболеваний. Если резервуаром инфекции служат факторы окружающей среды (земля, вода и пр.), говорят о сапронозах. Типичные сапронозы — легионеллез, мелиноз, листериоз и др.

Особую группу инфекционных заболеваний составляют протозоозы (малярия, лейшманиоз, токсоплазмоз), при которых источником инфекции являются животные и человек.

Механизмы передачи инфекции

Каждая инфекционная болезнь имеет свой путь передачи возбудителя. Он сформировался в процессе длительной эволюции и его можно трактовать как способ, при помощи которого возбудитель перемещается из зараженного организма в восприимчивый. Это основной механизм сохранения возбудителя как вида.

Различают 3 фазы перемещения возбудителя из одного организма в другой:

- ▶ выделение инфекции из резервуара во внешнюю среду;
- ▶ пребывание во внешней среде;
- ▶ внедрение в новый организм.

Механизм передачи заразного начала всегда осуществляется по этому универсальному пути, но в деталях он разнообразен, что определяется специфичностью первичной локализации возбудителя. Так, например, при локализации на слизистых оболочках дыхательных путей возбудитель может выделяться лишь с выдыхаемым воздухом, в котором он находится в составе аэрозолей (при кори, гриппе, ОРВИ, скарлатине, коклюше), тогда как при поражении ЖКТ он выделяется почти исключительно с испражнениями и рвотными массами (при холере, шигеллезе, сальмонеллезе). Если возбудитель находится в крови, его естественным переносчиком, а в отдельных случаях и передатчиком являются кровососущие членистоногие (при риккетсиозах, туляремии, арбовирусных энцефалитах и др.). Специфическая локализация возбудителя на кожных покровах обуславливает контактный механизм передачи (лейшманиоз, простой герпес и др.).

В соответствии с первичной локализацией возбудителя в организме различают 4 типа механизмов передачи:

- ▶ воздушно-капельный;
- ▶ фекально-оральный;
- ▶ трансмиссивный;
- ▶ контактно-бытовой.

Воздушно-капельный и пылевой (аэрозольный) путь — наиболее распространенный и чрезвычайно быстрый способ передачи инфекционных заболеваний. Таким путем передаются многие как вирусные, так и бактериальные инфекции. Катаральное состояние слизистых оболочек дыхательных путей способствует распространению возбудителя. При разговоре, крике, плаче и особенно при чиханье и кашле с капельками слизи выделяется огромное количество возбудителя. Мощность воздушно-капельного пути передачи зависит от размера аэрозольных частиц. Крупные аэрозольные частицы (100–200 мкм) способны рассеиваться на расстоянии 2–3 м и быстро оседать вокруг больного, а мелкие (1–10 мкм), хотя и пролетают при выдохе не более 1 м, могут долго находиться во взвешенном состоянии и, кроме того, перемещаться на большие расстояния благодаря броуновскому движению и электрическому заряду. Заражение восприимчивого человека происходит при вдыхании воздуха со взвешенными капельками слизи, содержащими возбудитель болезни. При таком пути передачи наибольшее количество возбудителя концентрируется в непосредственной близости от источника инфекции; по мере удаления от него концентрация возбудителя быстро снижается, но все же нередко бывает достаточной для возникновения заболевания, особенно если возбудитель обладает выраженной патогенностью, а организм ребенка высоковосприимчив. Так, например, известны случаи передачи кори, ветряной оспы, гриппа на большие расстояния — через лестничные клетки, вентиляционные ходы, открытые помещения и коридоры.

Эффективность воздушно-капельного пути передачи зависит от выживаемости возбудителя в окружающей среде. Многие микроорганизмы при высыхании аэрозолей быстро погибают (вирусы кори, ветряной оспы, гриппа), другие устойчивы и могут сохранять патогенные свойства в составе пыли в течение нескольких суток. Заражение ребенка может произойти во время уборки помещения, при игре с запыленными игрушками и т.д. *Пылевой путь* передачи возбудителя возможен при дифтерии, скарлатине, сальмонеллезе, эшерихиозе и др. Его значение в передаче инфекции недооценивается. *Фекально-оральный, или алиментарный, путь* передачи характерен для кишечных инфекций как бактериальной, так и вирусной этиологии. При этом способе передача возбудителя происходит через пищевые продукты, воду, загрязненные руки, мух, различные предметы обихода.

Пищевой путь передачи возбудителя является основным при шигеллезе, сальмонеллезе, стафилококковом энтероколите, кишечных инфекциях, вызываемых грамотрицательными условно-патогенными микроорганизмами (клебселлы, протей, кампилобактер, синегнойная палочка, шитробактер), несколько реже этим путем передаются возбудители полиомиелита, туляремии, бруцеллеза, ящура. Пищевым путем возможна передача возбудителя при скарлатине, дифтерии, часто — при гепатите А, иерсиниозе, ЭВИ, ротавирусном гастроэнтерите и др.

Человек порой заражается при употреблении мяса и молока больных животных, если эти продукты предварительно не подвергаются достаточной термической обработке. Таким путем передаются сальмонеллез, туляремия, сибирская язва, ящур, бруцеллез.

Загрязнение продуктов питания происходит на разных этапах их переработки и реализации (при контакте с содержимым кишечника забитых животных-бактерионосителей, через руки персонала, посуду, оборудование и т.д.), что обычно связано с нарушениями технологического процесса и ветеринарно-санитарных правил.

Заражение детей чаще происходит через молоко и молочные продукты (сметана, сливки, мороженое, крем). Молочные вспышки характеризуются быстрым нарастанием заболеваемости, массовостью и поражением преимущественно детских коллективов.

Водный путь передачи играет большую роль в заражении брюшным тифом и паратифами, шигеллезом Флекснера, туляремией, лептоспирозом, гепатитом А (ГА), холерой. Возбудители в воде сохраняют не только патогенные свойства, но и способность к размножению.

Наибольшую эпидемическую опасность представляют закрытые водоемы (мелкие озера, пруды, запущенные колодцы). При водных вспышках быстро нарастает заболеваемость среди людей, пользующихся водой из одного источника.

Контактно-бытовой путь передачи реализуется при непосредственном общении (прямой контакт) или через зараженные предметы окружающей среды (непрямой контакт).

Посредством прямого контакта можно заразиться дифтерией, скарлатиной, сифилисом, герпетической инфекцией (при поцелуе), чесоткой, бруцеллезом, рожей.

Через предметы домашнего обихода (полотенце, посуда, белье, игрушки) часто передаются возбудители шигеллеза, брюшного тифа. Такой путь передачи возможен также при дифтерии, скарлатине, туберкулезе, но маловероятен из-за нестойкости возбудителя при кори, гриппе, ОРВИ.

Дети часто заражаются через грязные руки. Больной или носитель руками, загрязненными фекалиями, инфицирует дверные ручки, перила, стены помещений и т.д. Здоровый ребенок, дотрагиваясь до этих предметов, в свою очередь инфицирует руки, а потом заносит возбудитель в рот.

Почва как фактор передачи инфекции имеет самостоятельное значение при анаэробных раневых инфекциях (газовая гангрена, сибирская язва, столбняк). Возбудители болезни попадают в почву с выделениями людей и животных. В почве они образуют споры и в таком виде сохраняют жизнеспособность в течение многих лет. Заболевание возникает лишь тогда, когда споры попадают на раневую поверхность (столбняк, газовая гангрена) или в пищевые продукты (ботулизм). Значение почвы как фактора передачи инфекции возрастает в связи с тем, что она служит местом обитания и размножения мух, мышей, крыс, а также местом созревания яиц многих гельминтов.

Трансмиссивный путь передачи осуществляется живыми переносчиками, являющимися часто биологическими хозяевами возбудителей и реже — механическими переносчиками.

Живых переносчиков делят на *специфических* и *неспецифических*. К специфическим относят кровососущих членистоногих: блох, вшей, комаров, москитов, клещей и др. Они обеспечивают передачу строго определенной инфекции. В их организме возбудители размножаются или проходят половой цикл развития. Передача инфекции осуществляется при укусе или втирании содержимого раздавленного переносчика в скарифицированную кожу. Таким способом посредством блох передается чума, вшей — сыпной тиф, комаров — малярия, москитов — лихорадка паппатачи, лейшманиоз, клещей — арбовирусные энцефалиты, возвратный тиф и др. Неспецифические переносчики передают возбудителя в том виде, в каком его получили (механические переносчики). Например, мухи на лапках и теле переносят возбудителей ОКИ, вирус гепатита А (ВГА, Hepatitis A Virus, HAV), палочку брюшного тифа и паратифов. Эпидемиологическое значение механического пути передачи инфекции относительно невелико.

Трансплацентарный (внутриутробный) путь — передача возбудителя болезни через плаценту от матери плоду. У матери инфекция может протекать в явной или скрытой форме по типу здорового носительства. Особенно актуальна трансплацентарная передача вирусных инфекций. Доказана возможность внутриутробной передачи вирусов краснухи, цитомегалии, кори, ветряной оспы, эпидемического паротита, вируса гепатита В (ВГВ, Hepatitis B Virus, HBV), энтеровирусов. Бактериальные инфекции таким путем зачастую передаются при листериозе, эшерихиозе, лептоспирозе, стафилококкозе, стрептококкозе, а протозойные — при токсоплазмозе, лейшманиозе и малярии.

Исход внутриутробного заражения плода зависит от сроков инфицирования беременной. При заражении в первые 3 мес беременности может наступить гибель эмбриона (выкидыш) или родиться ребенок с пороками развития (эмбриопатия). При заражении после 3 мес беременности также возможны внутриутробная гибель плода или рождение ребенка с признаками врожденной инфекции. Внутриутробная инфекция представляет опасность в связи с тяжестью течения, высокой летальностью и большой вероятностью распространения в родильном доме или отделении для недоношенных.

Восприимчивость населения

Эпидемический процесс возникает и поддерживается только при наличии 3 компонентов: источника инфекции, механизма ее передачи и восприимчивого к данному заболеванию населения. Восприимчивость населения к конкретному инфекционному заболеванию выражают *индексом* восприимчивости. Это отношение числа заболевших к числу контактных, не заболевших данной инфекцией. Индекс восприимчивости выражается десятичной дробью или в процентах. При кори этот показатель приближается к 1, или 100%, при дифтерии он составляет 0,2, или 20%, при вирусном ГА — 0,4–0,6, или 40–60%, и т.д. Восприимчивость организма к инфекционным заболеваниям зависит от иммунитета, т.е. «способа защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности» (Р.В. Петров).

Различают естественный, или видовой (врожденный), приобретенный (активный) и пассивный иммунитет.

Естественным, или врожденным, иммунитетом называют такую невосприимчивость, которая обусловлена всей совокупностью биологических особенностей, присущих тому или другому виду живых существ и приобретенных ими в процессе эволюции.

Естественный иммунитет — генетически закрепленный признак организма. Таким иммунитетом можно объяснить невосприимчивость человека ко многим инфекциям, встречающимся у животных. В свою очередь животные невосприимчивы к возбудителям кори, скарлатины, брюшного тифа, менингококковой инфекции и др. Видовая невосприимчивость детерминирована аллельной парой генов. Так, например, у жителей некоторых районов Африки, где широко распространена малярия, обнаружен особый ген, который вызывает у них синтез аномального серповидно-клеточного гемоглобина. Лица, гетерозиготные по данному гену, малярией не болеют.

Приобретенный иммунитет формируется в процессе индивидуального развития организма в течение жизни. Такой иммунитет всегда специфичен. Он возникает в результате перенесенного заболевания (постинфекционный) или при иммунизации организма вакцинальными препаратами (поствакцинальный). Эти виды иммунитета можно назвать активно приобретенным иммунитетом.

Постинфекционный иммунитет порой сохраняется в течение всей жизни (после кори, полиомиелита, ветряной оспы и др.), но нередко бывает кратковременным (после ОКИ, ОРВИ и др.).

Активный поствакцинальный иммунитет сохраняется в течение 5–10 лет (у привитых против кори, дифтерии, столбняка, полиомиелита) или нескольких месяцев (у привитых против гриппа, шигеллеза, брюшного тифа). При своевременной ревакцинации он может поддерживаться всю жизнь.

Пассивный иммунитет возникает в результате введения в восприимчивый организм готовых антител, например специфических иммуноглобулинов (противокоревой, противогриппозный, антистафилококковый и др.) или сыворотки, плазмы и крови переболевших. Пассивный иммунитет сохраняется в течение 2–3 нед, его длительность определяется сроками распада белков-антител. Разновидностью пассивного иммунитета можно считать *трансплацентарный иммунитет*. Он возникает в результате передачи готовых антител от матери плоду через плаценту. Трансплацентарный барьер преодолевают только антитела класса IgG. Продолжительность трансплацентарного иммунитета — около 3–6 мес.

Невосприимчивость организма зависит также от местного, антимикробного, антитоксического, гуморального, клеточного иммунитета. Однако такое деление чисто условно, оно имеет больше дидактическое, чем биологическое значение. Все перечисленные выше виды иммунитета определяют индивидуальную невосприимчивость к инфекционным заболеваниям.

Социальный (коллективный) иммунитет определяет уровень невосприимчивости всего населения, или общества, к различным инфекционным болезням. Такая невосприимчивость создается с помощью специфической профилактики и комплекса защитных мероприятий, т.е. социальных факторов, включающих совокупность условий жизни населения: включая соответствие нормам жилищ, плотность застройки, коммунальное благоустройство (водопровод, канализация, очистка), материальное благосостояние, уровень культуры, характер питания, миграционные процессы, характер и условия труда, учебы, развитие медико-санитарного дела, организацию медицинского обслуживания детей и др. Очень важное значение для профилактики болезней имеет поддержание хорошего санитарного состояния мест общественного питания (столовых, буфетов, закусочных, кафе), в том числе пунктов детского питания в школах, детских садах, особенно в летнее время в выездных детских садах и лагерях для школьников, на дачах, в санаториях и т.п.

Повышать или снижать активность эпидемического процесса могут также климат и сезонность, воздействующие на источник инфекции, а еще факторы передачи возбудителей и восприимчивость организма людей.

Многим инфекционным заболеваниям свойственна природная очаговость. Она характеризуется тем, что возбудитель, специфический переносчик (членистоногие) и хозяин (теплокровное животное) долгое время существуют независимо от человека. Географическое распределение многих инфекций строго ограничено зоной обитания паразита-переносчика. Так, например, зоной распространения клещевого энцефалита являются таежные районы Дальнего Востока, Урала, Северного Казахстана, что определяется ареалом обитания иксодовых клещей, а зона распространения малярии соответствует активности комаров рода *Anopheles* и т.д.

Существенно влияет на эпидемический процесс *климат*. Известна большая группа так называемых болезней жарких стран (малярия, желтая лихорадка, лейшманиоз и др.). Некоторые инфекционные болезни (скарлатина, грипп, ОРВИ) встречаются преимущественно в странах с умеренным или холодным климатом. В одних случаях такое различие определяется зоной обитания переносчиков, в других решающее значение имеет холодовой фактор, предрасполагающий, например, к особенно частому возникновению инфекционных заболеваний дыхательных путей, рото- и носоглотки.

Заболеваемость многими инфекциями имеет *сезонность*. Так, максимальный подъем заболеваемости воздушно-капельными инфекциями отмечается осенью, персистиозом, бруцеллезом — весной, арбовирусными энцефалитами, малярией, геморрагическими лихорадками — летом.

Причиной сезонных подъемов в одних случаях становится биологическая активность переносчиков (вирусные энцефалиты, малярия), в других — резкое возрастание контактов с источником инфекции (бруцеллез), в третьих — изменение пищевого режима (шигеллезы, сальмонеллез и др.), в четвертых — снижение местной иммунной защиты (грипп, дифтерия, скарлатина и др.). Естественно, что действие предрасполагающих факторов не бывает изолированным. Например, высокую заболеваемость воздушно-капельными инфекциями в холодное время года можно объяснить не только снижением иммунитета, но и резким увеличением контактов в закрытых помещениях, изменением питания и др.

Многим инфекциям свойственны периодически возникающие эпидемические подъемы заболеваемости (*периодичность*), в 3—10 раз превышающей спорадическую заболеваемость в данной местности. Так, в естественных условиях эпидемические подъемы заболеваемости корью отмечаются через каждые 2—4 года, скарлатиной — через 4—5 лет, дифтерией — через 5—10 лет, коклюшем — через 2—3 года и т.д.

Периодичность эпидемических подъемов объясняется колебаниями уровня коллективного иммунитета. За время эпидемического подъема увеличивается количество людей с соответствующей иммунной защитой. В конечном итоге наступает такой период, когда дальнейшее распространение инфекции становится невозможным из-за отсутствия восприимчивых к данной инфекции лиц, и заболеваемость быстро снижается до уровня спорадической, свойственной данной местности.

ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Диагноз инфекционной болезни устанавливают на основании совокупности результатов клинических, эпидемиологических и лабораторных методов исследования.

Клинические методы

Клинические методы являются основными в диагностике большинства инфекционных болезней. В первую очередь уточняют анамнестические данные

путем опроса родителей и ребенка. Необходимо установить характер начала заболевания, выраженность температурной реакции, состояние аппетита, наличие рвоты, катаральных явлений, головной боли, расстройства стула, болей в животе и др. Среди всего многообразия клинических симптомов важно выделить ведущие, опорные и наводящие.

Ведущие признаки имеют решающее значение для диагностики, так как встречаются только при одном каком-либо заболевании. Так, например, симптом Филатова–Коплика отмечается только при кори, звездчатая геморрагическая сыпь — при менингококкемии, опистотонус — при столбняке. Вместе с тем отсутствие патогномичного признака не исключает диагноза данного заболевания: симптом Филатова–Коплика может не наблюдаться при митигированной кори, а сыпь при менингококкемии может быть не звездчатой, а в виде точечной геморрагии или пятнисто-папулезной, мелкоточечной, розеолезной и т.д.

Опорные признаки хотя и характерны для определенного заболевания, но бывают и при некоторых других болезнях. Так, появление темной мочи и обесцвеченного кала в сочетании с иктеричностью кожных покровов и склер указывает на вирусный гепатит, но точно такое же сочетание встречается при механической желтухе и при гепатитах другой этиологии. Опорными симптомами можно считать: точечную сыпь — при скарлатине, колитический синдром — при дизентерии, увеличение затылочных лимфатических узлов — при краснухе, розеолезную сыпь — при брюшном тифе, увеличение заднешейных лимфатических узлов — при ИМ. Особенно большое диагностическое значение приобретают опорные признаки в сочетании с другими симптомами с учетом их взаимосвязи и последовательности появления. Увеличение заднешейных лимфатических узлов хотя и типично для ИМ, но может встречаться при лимфогранулематозе, лейкозе и других заболеваниях, поэтому диагностическое значение этого симптома резко возрастает, если он сочетается с появлением ангины, увеличением печени и селезенки.

Наводящие признаки имеют относительное диагностическое значение, так как бывают при многих инфекционных заболеваниях. Так, повторная рвота, катаральные явления, жидкий стул и другие симптомы встречаются при многих инфекционных заболеваниях, но все же, например, при повторной рвоте следует в первую очередь предполагать ОКИ или менингит, а при выраженных катаральных явлениях — ОРВИ.

Для клинической диагностики особенно важно выделить ведущий клинический синдром (катаральный, кишечный, менингоэнцефалитический, желтушный), определить время его появления и динамику развертывания.

Эпидемиологические методы

Это прежде всего тщательный сбор сведений о контактах с инфекционными больными, о перенесенных инфекционных болезнях и профилактических прививках. Важное диагностическое значение имеет не только пребывание ребенка непосредственно в очаге инфекционного заболевания (корь, дифтерия, полиомиелит, скарлатина и др.), но и учет общей эпидемиологической ситу-

ации в регионе (например, эпидемия гриппа, подъем заболеваемости скарлатиной, ветряной оспой, случаи холеры) или пребывание ребенка в природном очаге какой-либо инфекции [малярии, листериоза, геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС)].

Важно учитывать принадлежность ребенка к группе повышенного риска в отношении той или иной инфекционной болезни. Так, например, дети раннего возраста особенно подвержены заболеванию ОРВИ, эшерихиозом, сальмонеллезом; у детей, леченных внутривенными вливаниями препаратов крови (плазма, цельная кровь), высок риск заболевания ГВ.

Для диагностики инфекционных заболеваний у новорожденных большое значение имеют вынашивание беременности, состояние родовых путей, заболевания у матери. При инфекционном заболевании у матери особенно важно учитывать срок беременности, способность возбудителя болезни проникать через плаценту и оказывать тератогенное действие.

Лабораторные методы

Лабораторные методы играют весьма важную роль в подтверждении диагноза большинства инфекционных заболеваний (эшерихиозов, сальмонеллеза, полиомиелита, малярии, орнитоза), хотя остаются вспомогательными при диагностике кори, скарлатины, ветряной оспы и некоторых других заболеваний.

Среди многочисленных методов лабораторной диагностики инфекционных болезней особенно важны методы обнаружения возбудителя (*бактериоскопический и бактериологический*) и выявления (нарастания) титра специфических антител в динамике заболевания (*серологический*).

Бактериоскопический и бактериологический методы. Материалом для бактериоскопического и бактериологического исследований служат различные выделения больного (смывы из ротоглотки и носоглотки, кал, моча, слюна, мокрота, желчь, рвотные массы), а также кровь, спинномозговая жидкость, содержимое пустул, афт, язв, биопсийный и секционный материал.

Для обнаружения возбудителя проводят непосредственное микроскопирование материала от больного (при малярии, лептоспирозе, менингококковой инфекции, лямблиозе, возвратном тифе, амебиазе и др.). Для изучения микроорганизмов размером не менее 0,2 мкм применяют *световую микроскопию*, для более мелких (вирусы) — *электронную*. Разновидностями микроскопии являются фазово-контрастная, темнопольная, люминесцентная. При люминесцентной микроскопии микроорганизмы окрашивают флюоресцирующими красителями, этот метод широко используется для бактериоскопии возбудителей туберкулеза, дифтерии, внутриклеточных включений при вирусных инфекциях (натуральной оспе, герпетических, аденовирусной, кори и др.).

Основным методом обнаружения бактерий является *бактериологический* — посев клинического материала на селективные среды. Широко используется метод гемокультуры (посев крови) при брюшном тифе, паратифах, менингококкемии, лептоспирозе, септических состояниях, а также при заболева-

ниях, вызываемых условно-патогенной флорой. Обнаружение возбудителя в этих случаях указывает на этиологию заболевания. Высокоинформативно также обнаружение возбудителя в посевах из ротоглотки/носоглотки (при дифтерии), спинномозговой жидкости (при менингококковом менингите, сальмонеллезе), содержимом пузырьков (при ветряной и натуральной оспе), карбункуле (при сибирской язве), лимфатическом узле (при туляремии, чуме). Однако обнаружение в фекалиях сальмонелл, холерного вибриона, стафилококка и других возбудителей или в слизи из ротоглотки/носоглотки коринебактерии дифтерии, β -гемолитического стрептококка, менингококка, вируса полиомиелита, аденовирусов не является абсолютным доказательством наличия соответствующей болезни, так как может быть и при носительстве возбудителей этих инфекций.

Для определения конечных продуктов метаболизма бактерий применяют *газожидкостную хроматографию*, чаще — для определения короткоцепочечных жирных кислот, образуемых облигатными анаэробами при утилизации глюкозы, так как каждый вид этих бактерий образует разные летучие жирные кислоты и в разных концентрациях. Газожидкостную хроматографию применяют и для количественного определения длинноцепочечных жирных кислот наружной мембраны и других компонентов клеточной стенки бактерий и грибов, для чего разработаны специальные компьютерные программы. Это один из лучших методов идентификации микроорганизмов по фенотипическим признакам, так как позволяет идентифицировать возбудителей уже через несколько часов после посева.

При вирусных инфекциях для выделения возбудителя *культивируют вирусы* в организме лабораторных животных, в развивающихся куриных эмбрионах и культурах клеток (тканей). Последующую индикацию вирусов проводят на основе выявления:

- ▶ *цитопатогенного действия вирусов* (видимые морфологические изменения клеток в результате внутриклеточной репродукции вируса);
- ▶ *внутриклеточных включений* при специальном окрашивании [скопление вирионов или их компонентов в цитоплазме (вирус натуральной оспы) или в ядре клеток (вирусы герпеса, аденовирусы)];
- ▶ *образования бляшек* (участков разрушенных вирусами клеток в виде «негативных» колоний, один вирион образует потомство в виде одной бляшки);
- ▶ *реакции гемагглютинации* [способность вирусов вызывать склеивание (агглютинацию) эритроцитов за счет вирусных гликопротеиновых шипов — гемагглютининов];
- ▶ *реакции гемадсорбции* (способность инфицированной вирусами культуры клеток адсорбировать эритроциты на своей поверхности);
- ▶ *«цветной» реакции* (при продукции вирусов в культуре клетки гибнут и среда сохраняет свой первоначальный цвет).

Однако процессы выделения и идентификации вирусов весьма трудоемки и требуют много времени, поэтому широкого распространения в повседневной работе они не получили и используются преимущественно в научных исследованиях.

Для идентификации простейших основным методом является *микроскопическое исследование* кала или содержимого абсцессов органов с окрашиванием мазков для дифференциации цист и трофозоитов.

Для выявления титра антител применяют *серологические методы*: реакцию *непрямой гемагглютинации (РНГА)*, *иммуноферментный анализ (ИФА)*, *реакцию связывания компонента (РСК)* и др.

Для выявления микозов, вызываемых грибами, применяют *микроскопический, микологический* (посев культуры на питательные среды), *серологический и биологический* (заражая лабораторных животных) методы диагностики.

Серологические методы диагностики. *Серологические методы* основаны на иммунной реакции антиген—антитело, определяемых в сыворотке крови и других жидкостях. Серологические исследования применяют как для обнаружения в сыворотке больного антител против антигенов возбудителя, так и для выявления антигенов микроорганизмов, вирусов, тканевых и опухолевых, групп крови и др.

Для выявления антител или антигенов применяют следующие серологические методы: *реакцию агглютинации (РА)*, *РНГА*, *реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА)*, *коагглютинации*, *Кумбса*, *торможения гемагглютинации*, *преципитации*, *нейтрализации*, *РСК*, *иммунофлюоресценции (РИФ)*, *ИФА*, *радиоиммунный анализ*, *иммуноблоттинг* и др.

РА используется для определения неизвестных антител с помощью известного антигена (О-, Н-диагностикум) или для установления вида микроорганизма с помощью известных антител (агглютинирующей сыворотки). *РА* широко применяется для диагностики брюшного тифа, персиниоза, бруцеллеза, туляремии и др.

РНГА (РПГА) по чувствительности превышает *РА*, что достигается использованием эритроцитов, на поверхности которых сорбируются антигены (бактериальные или вирусные) — антигенный эритроцитарный диагностикум или антитела — антительный эритроцитарный диагностикум.

РНГА широко используют для диагностики гриппа, аденовирусной инфекции, брюшного тифа, паратифов, шигеллезов, сальмонеллеза, вирусных энцефалитов, вирусного ГВ и др. Реакцию с антительным эритроцитарным диагностикумом называют *РНГА*. Например, используя эритроцитарный антительный ботулинический диагностикум, можно обнаружить ботулинический токсин.

Реакция торможения гемагглютинации основана на способности гемагглютининов некоторых вирусов (кишечные вирусы, вирус гриппа, арбовирусы и др.) склеивать эритроциты — вызывать агглютинацию. Реакция основана на предотвращении (торможении) иммунной сывороткой гемагглютинации эритроцитов вирусами. Реакция торможения гемагглютинации — основной метод серодиагностики кори, краснухи, паротитной инфекции, гриппа, клещевого энцефалита и других вирусных инфекций, возбудители которых обладают гемагглютинирующими свойствами.

Реакция преципитации — осаждение комплекса антигена с антителами в виде помутнения — преципитата. Применяют различные разновидности

преципитации в пробирках, полужидких гелях агара или агарозы (метод иммунодиффузии, иммуноэлектрофорез, метод радиальной иммунодиффузии и др.). Реакция иммунодиффузии используется для выявления как антигенов, так и антител. Эту реакцию используют для диагностики гриппа, ГВ, определения стафилококкового токсина, токсигенности коринебактерий дифтерии и др. Разновидности метода — радиоиммунофорез и иммуноэлектрофорез. В последние годы принцип иммунодиффузии широко применяют для отдельного определения специфических IgM и IgG в сыворотке крови. Метод позволяет одновременно устанавливать титры антител и их принадлежность к определенному классу иммуноглобулинов.

РСК позволяет титровать антигены или антитела по степени фиксации комплекта комплексом антиген–антитело. Реакция широко применяется для диагностики риккетсиозных, вирусных инфекций, сифилиса (реакция Вассермана).

Реакция нейтрализации основана на способности антител нейтрализовать бактериальные токсины и вирусные антигены. Широко используется для обнаружения и титрования антистрептолизина, антистафилолизина, дифтерийного токсина, для обнаружения практически всех известных вирусов. Результаты реакции учитывают *in vitro* или по биологическому эффекту (при использовании лабораторных животных).

Радиоиммунный анализ, или метод, основан на применении радиоизотопной метки антигенов или антител. Обычно используют твердофазовый вариант радиоиммунного анализа, при котором антигены или антитела (в зависимости от задачи исследования) адсорбируются на твердом носителе (целлюлоза, полистиролы и др.). Сущность метода заключается в определении количества известного меченого антигена (или антитела) до и после его контакта с гомологичными антителами (или антигенами). Если антиген или антитело соответствует меченому антигену (антителу) и использованным в опыте антителам (антигену), часть или все активные центры антител (антигенов) блокируются этим неизвестным антигеном (антителом), и добавленный затем меченый антиген (антитело) остается несвязанным или связанным лишь частично, что и регистрируется радиометрически. Радиоиммунный анализ — самый чувствительный в настоящее время метод определения антигенов и антител. Его используют для диагностики ГА и ГВ, многих бактериальных, риккетсиозных, протозойных и других заболеваний.

ИФА основан на использовании антител, конъюгированных с ферментами (чаще с пероксидазой и щелочной фосфатазой). Особенно широко применяют разновидность ИФА — иммуносорбцию на твердом носителе (целлюлоза, различные пластмассы и др.), обладающем способностью сорбировать различные антигены и антитела.

ИФА — наиболее перспективный метод диагностики практически всех вирусных, бактериальных и других инфекций. В настоящее время метод широко используют для определения антигенов вируса гепатитов А, В, С, D, G, диагностики кори, краснухи, цитомегалии, герпетической инфекции и многих других.

Серологические методы исследования широко применяют для диагностики практически всех инфекционных заболеваний. Эти методы просты, чувствительны и доступны для практических лабораторий. Однако существенным недостатком серологической диагностики является ее ретроспективный характер, так как для точного подтверждения диагноза необходимо установить нарастание титра специфических антител в динамике заболевания, для чего первую сыворотку обычно берут в начале болезни, а вторую — через 7–14 сут и позже. Исключение составляет ИФА, с помощью которого можно отдельно определять антитела классов IgM и IgG. Обнаружение в сыворотке крови антител класса IgM указывает на активно текущую инфекцию, тогда как выявление антител класса IgG свидетельствует о прошедшем заболевании.

Новый высокий уровень ИФА — *хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах*. Люминесценция — это эмиссия света при возвращении электрона на свою орбиту с меньшим уровнем энергии. А хемилюминесценция — «возбуждение» путем химических/электрохимических реакций. В отличие от ИФА при хемилюминесцентном иммуноанализе на микрочастицах в качестве рабочей поверхности (твердой фазы) используются не полистироловые планшеты или шарики, на которых протекает взаимодействие антигенов и антител, а парамагнитные частицы, покрытые антителами, имеющие большую площадь соприкосновения. Усиливает взаимодействие специальный магнит. В качестве конъюгата — акридиновая метка. В конечной стадии реакции вместо ферментной метки используется реакция хемилюминесценции. Такая технология используется, например, в современных автоматических анализаторах, таких как «Architect».

Иммуноблоттинг — высокочувствительный метод выявления белков, основан на сочетании электрофореза и ИФА или радиоиммунного анализа. Антигены возбудителя разделяют с помощью электрофореза в геле, затем переносят их на активированную бумагу или мембрану (различные фирмы выпускают полоски с «блотами» антигенов), на полоски наносят сыворотку больного и сыворотку против иммуноглобулинов человека, меченную ферментом, т.е. проявляют с помощью ИФА. Иммуноблоттинг широко используют для диагностики ВИЧ-инфекции и др.

Для экспресс-диагностики многих инфекционных заболеваний (грипп, ОРВИ, эшерихиозы, сальмонеллез и др.) применяют *иммунофлюоресцентный метод*. Он основан на явлении люминесценции при определении реакции антиген–антитело, происходящей на поверхности клеток или срезах ткани. Есть 3 модификации метода: прямой, непрямой, непрямой с комплементом.

Прямой метод. На взятый от больного материал, содержащий антиген, наносят специфическую люминесцирующую сыворотку (антитело). После реакции препарат промывают и изучают под люминесцентным микроскопом.

Непрямой метод. Материал, содержащий искомый антиген, обрабатывают специфической немеченой сывороткой, несвязавшиеся белки отмывают и наносят люминесцирующую сыворотку к глобулинам немеченой сыворотки. В этом случае в качестве антигенов выступают связанные препаратом

антитела первой сыворотки — немеченой. Преимущество непрямого метода заключается в большей его чувствительности по сравнению с прямым методом и возможности применения ограниченного набора люминесцирующих антител.

Непрямой метод с комплементом. Суть этой модификации состоит в применении меченой антикомплемментарной сыворотки, которая присоединяется к комплексу комплекса антиген—антитело.

Метод иммунофлюоресценции можно считать универсальным, сочетающим в себе точный морфологический анализ с высокой специфичностью и разрешающей способностью. Метод прост, высокочувствителен и позволяет получить положительный результат через несколько часов от начала исследования. С помощью этого метода можно идентифицировать практически любое антигенное вещество вирусной, бактериальной или другой природы. Он используется для обнаружения бактерий, простейших, риккетсий, вирусов в чистых и смешанных культурах, препаратах-отпечатках, срезах органов и тканей.

Также в качестве экспресс-метода используется иммунохроматографический анализ или метод.

Иммунохроматографический анализ — метод, основанный на разделении частиц методом парной связки и реакции между антигеном и соответствующим ему антителом в биологических материалах (моча, слюна, цельная кровь, сыворотка или плазма крови и т.п.). Данный вид анализа проводится с помощью специальных экспресс-тестов, тест-полосок или тест-кассет.

При погружении теста в кровь она начинает мигрировать вдоль полоски по принципу тонкослойной хроматографии. Вместе с ней движется жидкая фаза тест-полоски, содержащая антитела с красителем. Если в этой жидкости присутствует исследуемый антиген, то происходит его связывание как с первым типом антител, так и со вторым. При этом происходит накопление антител с красителем вокруг антител. При положительном результате визуальное накопление антител с красителем проявляется в виде окрашивания тест-полоски (тестовая полоса). Свободные антитела с красителем мигрируют далее вдоль полоски и неизбежно взаимодействуют с вторичными антителами в контрольной зоне, где и наблюдается вторая окрашенная (контрольная) полоса. В этом случае окрашены 2 полоски — тестовая и контрольная.

В экспресс-тестах (например, для определения антигенов ОРВИ — гриппа, парагриппа, аденовирусной и RS-вируса) используются три варианта антител:

- 1) подвижные моноклональные антитела к исследуемому антигену или антителу, конъюгированные с коллоидным золотом — красителем, который можно легко идентифицировать даже в самых малых концентрациях. Они нанесены вблизи участка погружения тест-полоски в кровь;
- 2) поликлональные антитела к исследуемому антигену или антителу, иммобилизованные только в тест-зоне полоски;
- 3) вторичные антитела к моноклональным антителам, иммобилизованные только в контрольной зоне тест-полоски.

Взаимодействие (и окрашенная полоса) в контрольной зоне должно проявляться всегда, если анализ проведен правильно, независимо от присутствия/

отсутствия исследуемого антигена в исследуемом субстрате. При отрицательном результате окрашивается только I полоска — контрольная.

Палимеразная цепная реакция (ПЦР). Решающий шаг в диагностике инфекционных болезней был сделан в 1983 г., когда американский биохимик Кэрри Мюллес предложил принципиально новый метод, основанный на использовании ПЦР и позволяющий определить специфические участки дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) среди миллиардов других элементов. Теоретически стало возможно обнаружить единичные молекулы ДНК и рибонуклеиновой кислоты (РНК) возбудителя в любом образце биологического материала. Высочайшая чувствительность, высокая специфичность (при строгом соблюдении изоляции и стерильности на всех этапах) и быстрота получения результата (примерно через 3 ч) обеспечили скорое внедрение метода в практику. С его помощью диагностируют практически все широко распространенные инфекционные заболевания. Основой ПЦР является амплификация — значительное увеличение малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты ДНК и РНК в биологическом материале. ПЦР также широко используется для диагностики наследственных заболеваний.

Другие методы

Морфологические методы применяют преимущественно в гепатологии для установления стадии патологического процесса в случае формирования хронического гепатита.

Из *инструментальных методов* исследования в некоторой степени распространены ректороманоскопия — для диагностики шигеллезов и других острых кишечных заболеваний, а также реогепатография и эхогепатография — для диагностики хронических заболеваний печени и билиарной системы.

В последние годы распространение получил неинвазивный метод оценки фиброза печени, заменяющий пункционную биопсию печени — *фибросканирование (эластометрия)*. Эластометрия печени проводится на аппарате «Фиброскан» и измеряет скорость прохождения и вибрации звуковых волн через печень. Чем выше степень фиброза, тем с большей скоростью волны проходят через нее. Единица измерения — килопаскаль (кПа). Высокое значение здесь характеризует большую жесткость печеночных тканей.

Фибросканирование происходит в показательном пределе от 2,5 до 75 кПа. У людей со здоровой печенью этот показатель ниже 6 кПа. У больных с хроническим гепатитом, с превышением результата эластометрии выше 6 кПа и до 12–13 кПа, имеет место фиброз печени различной степени выраженности, что соответствует фиброзу F1–F3 по шкале Metavir. По эластографии превышение 14 кПа более чем в 90% случаев диагностирует цирроз (F4).

Эластография, как востребованный метод исследования, обладает следующими преимуществами:

- 1) неинвазивное вмешательство. Датчик фиброскана прикрепляется к коже и, снимая показания, выводит результаты на экран;
- 2) оперативность (выполнение процедуры занимает 20 мин);

- 3) эластометрия имеет преимущество по сравнению с ультразвуковым исследованием (УЗИ) печени;
- 4) высокий уровень информативности (фибросканирование практически не уступает биопсии печени).

Тем не менее этот метод имеет и недостатки: при высокой активности процесса в печени [значимо повышены уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)] результат некорректный; слабая чувствительность на первых стадиях фиброза; некротический процесс оценить невозможно; лишний вес в организме дает неточный результат.

Для решения конкретных диагностических задач широко используют электроэнцефалографию, лапароскопию, электрокардиографию (ЭКГ), рентгенологические, радиологические и другие методы исследования.

Применение комплекса диагностических методов существенно облегчает диагностику инфекционных болезней. С помощью современных высокочувствительных методов обнаружения антигенов и антител можно практически всегда точно и своевременно установить этиологию инфекционной болезни. Однако в практической работе использование всего комплекса лабораторных, инструментальных и других методов диагностики не всегда возможно и, кроме того, они пока остаются громоздкими, малочувствительными и часто ретроспективными. Отрицательный результат лабораторного исследования не может полностью исключать предполагаемый диагноз, а положительный не всегда может быть абсолютным доказательством конкретного инфекционного заболевания.

Следует подчеркнуть, что при обосновании диагноза инфекционной болезни все методы лабораторной диагностики считаются дополнительными. Диагноз инфекционного заболевания устанавливают в первую очередь на основании клинико-эпидемиологических данных, основное значение имеет клинический симптомокомплекс болезни.

Список литературы

1. Методические указания «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005. 48 с.
2. Шаповалова Е.Н., Пирогов А.В. Хроматографические методы анализа: методическое пособие. М., 2007. 109 с.

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Профилактика — это система мероприятий, направленных на предупреждение возникновения инфекционных болезней среди населения. Она включает проведение не только медицинских, но и общегосударственных мероприятий: вакцинопрофилактику, оздоровление внешней среды и т.д.

Немаловажное значение в предупреждении или ограничении распространения инфекционных заболеваний имеют санитарное просвещение и повышение санитарно-гигиенической культуры населения. Специальные профилактические мероприятия должны проводиться в отношении всех 3 зве-

ньюв эпидемического процесса: источника инфекции, механизмов передачи (путей передачи) и восприимчивости организма.

Мероприятия в отношении источника инфекции

Поскольку основным источником инфекции является больной, необходима его ранняя изоляция от коллектива. Это зависит как от своевременного обращения больного к врачу, так и от правильного диагноза, который не всегда просто установить. Ранней изоляции (срок зависит от вида инфекции) подлежат не только дети с явными признаками инфекционной болезни, но и все дети с подозрением на нее. Нужно правильно определять, необходима ли госпитализация или возможно лечить инфекционного больного в домашних условиях. Своевременно проводимое лечение обеспечивает быстрое выздоровление и эрадикацию возбудителя.

Госпитализации подлежат не все инфекционные больные, а только те, кто представляет опасность для окружающих (пациенты с дифтерией, брюшным тифом, холерой и др.). При многих инфекционных болезнях (скарлатина, корь, ветряная оспа, коклюш и др.) изолируют и лечат больных на дому, а госпитализируют только по медицинским показаниям (тяжелая форма инфекции) или при невозможности изолировать ребенка дома и организовать за ним соответствующий уход.

Все случаи инфекционных болезней подлежат обязательной регистрации санитарно-эпидемиологической станцией, экстренное извещение с данными о каждом пациенте составляется и направляется туда незамедлительно. О заболевших и контактировавших с больными обязательно информируют детские учреждения, которые те посещают.

Источником инфекции, как известно, могут быть и здоровые бактерионосители. Их выявление и санация весьма трудны, но вполне реальны, особенно в детском коллективе. При появлении больного в детском коллективе бактериологическому обследованию и клиническому наблюдению подлежат все дети, контактировавшие с заболевшим, а также весь обслуживающий персонал. Выявленные здоровые носители, дети или обслуживающий персонал со стертыми, инapparантными формами инфекций также подлежат изоляции, обследованию, а при необходимости и лечению.

Мероприятия, направленные на разрыв механизма передачи возбудителя

Мероприятия, направленные на разрыв механизма (пути) передачи возбудителя, зависят от особенностей распространения конкретного инфекционного заболевания. Так, при кишечных инфекциях в связи с фекально-оральным механизмом их передачи здоровый человек может заразиться при употреблении продуктов питания или воды, инфицированных возбудителем, выделяемым с испражнениями больным или бактерионосителем. Эпидемические пищевые и особенно водные вспышки проявляются множеством заболеваний, возникших практически одновременно.

Противоэпидемические мероприятия при этом сводятся главным образом к предупреждению загрязнения пищевых продуктов на всех этапах заготовки, переработки, транспортировки, хранения. Важное значение в профилактике кишечных инфекций имеют контроль за состоянием школьных столовых, буфетов, пищеблоков детских учреждений, а также общесанитарные мероприятия и коммунальное благоустройство городов и сел (строительство водопроводов, канализации, очистных сооружений и другие виды деятельности, осуществляемые в общегосударственном масштабе).

Большую роль в возникновении и распространении кишечных инфекций среди детей играет контактный путь передачи инфекции через загрязненные руки, игрушки, предметы ухода. При передаче инфекции воздушно-капельным путем (корь, ветрянка, краснуха, паротитная инфекция, стрептококковая инфекция, дифтерия, коклюш, вирусные респираторные заболевания) основным профилактическим мероприятием становится быстрая изоляция заболевших. Очень важно не допускать скученности в детских учреждениях, следить за аэрацией помещений, применять ртутно-кварцевые лампы для дезинфекции воздуха.

При кровяных инфекциях возбудитель локализуется в кровеносной, лимфатической системе или во внутренних органах, и передача инфекции осуществляется с помощью кровососущих членистоногих или при переливании инфицированной крови, а также при медицинских манипуляциях, сопровождающихся нарушением целостности кожи (особенно часто — при проводимых с помощью игл). Противоэпидемические мероприятия в этих случаях направлены на уничтожение переносчиков различными инсектицидами, обязательное централизованное автоклавирование медицинского инструментария и тщательное обследование доноров крови.

При инфекциях наружных покровов механизм передачи многообразен и сложен. Поскольку в детских учреждениях при таких заболеваниях, как пиодермии, заражение в основном происходит через бытовые предметы, воздействие на механизм передачи инфекции сводится к строгому контролю за индивидуальным пользованием предметами обихода. Однако некоторые заболевания передаются при прямом контакте без участия факторов внешней среды (бешенство, содоку, раневые инфекции).

Таким образом, установление механизма передачи и пресечение путей распространения инфекции занимают большое место в комплексе противоэпидемических мероприятий. Объекты внешней среды, которые участвуют в передаче инфекции, уничтожают путем дезинфекции, дезинсекции и дератизации (уничтожение грызунов).

Текущая дезинфекция проводится при появлении инфекции в семье, детском учреждении до госпитализации больного, а при лечении больного на дому — до выздоровления.

Заключительная дезинфекция проводится в очагах тех инфекций, возбудители которых устойчивы к внешней среде (брюшной тиф, вирусный ГА, дифтерия, полиомиелит и др.). Она осуществляется после госпитализации больного или после выздоровления, если больной не был госпитализирован.

При заболеваниях, вызванных нестойким во внешней среде возбудителем (корь, коклюш, ветряная оспа и др.), ни текущей, ни заключительной дезинфекции не требуется. Достаточно хорошего проветривания помещения и влажной уборки.

Профилактическая дезинфекция не связана с эпидемическими очагами. Она проводится систематически в местах скопления людей (детские учреждения, поликлиники, общественные столовые, вокзалы и др.). Это ежедневная влажная уборка с помощью 0,5% осветленного раствора хлорной извести, хлорирование питьевой воды, кипячение посуды, игрушек и др. В лечебно-профилактических и детских учреждениях обеззараживают воздух, облучая его ультрафиолетовыми и ртутно-кварцевыми лампами.

Создание невосприимчивости к инфекционным болезням

Создание или повышение невосприимчивости к инфекционным болезням предполагает повышение неспецифической резистентности путем пассивной или активной иммунизации. Для повышения неспецифической резистентности организма ребенка нужны полноценное витаминизированное питание, закалывающие процедуры, физическая тренировка, правильный режим дня, прогулки на свежем воздухе, лечение хронических очагов инфекции.

Пассивная иммунизация проводится специфическими иммуноглобулинами и иммунными сыворотками с целью экстренной профилактики. Действие гамма-глобулиновой профилактики — не более 2–3 нед. В настоящее время человеческий гамма-глобулин применяется редко, только у детей и у лиц, имеющих в данный момент противопоказания для активной иммунизации.

В борьбе с инфекционными болезнями необходимо проводить одновременно весь комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении всех 3 звеньев эпидемического процесса.

Профилактика инфекций в детских учреждениях

Все дети с рождения и до 15 лет находятся под наблюдением врачей детской поликлиники, которые осуществляют как профилактическую, так и лечебную работу. Контакт с инфекционными больными в поликлинике должен быть исключен. Лечебное учреждение могут посещать только здоровые дети и дети с неинфекционными заболеваниями. Все больные с лихорадкой и дети с инфекционными болезнями наблюдаются, а нередко и лечатся в домашних условиях. Чтобы инфекционный больной не попал в поликлинику, при входе в нее обязательно должен быть фильтр, где работает опытная медсестра. Она осматривает кожу, зев каждого входящего ребенка, а при необходимости измеряет температуру. При малейшем подозрении на инфекцию детей направляют в бокс-изолятор с отдельным выходом на улицу, где их осматривает врач и при инфекционном заболевании направляет в больницу или домой. После осмотра бокс дезинфицируют, проветривают, делают влажную уборку.

С целью *профилактики заносов инфекции в поликлинику* важно регулировать и поток посетителей, для чего составляют четкое расписание приемов специ-

алистами, посещения для профилактических осмотров и прививок. Кабинет здорового ребенка, где принимаются грудные дети, должен быть максимально изолирован от других кабинетов.

Профилактика заносов инфекционных болезней в детские учреждения и ограничение их распространения требуют специальных мероприятий, будущее проведение которых следует учитывать еще при строительстве детского учреждения. В современных яслях, домах ребенка, детских садах должны быть отдельные изолированные помещения для каждой группы, обязательно с отдельным входом. В приемной, где проводится осмотр детей, нужен бокс с выходом на улицу. В боксе осматривают ребенка с подозрением на инфекционное заболевание, а оттуда его отправляют домой или в больницу. Каждой группе детского сада необходимы отдельные раздевалка, игровая комната, столовая, закрытая веранда, туалетная с горшечной, душевая (желательно с мойкой для ног), площадка для прогулок, изолятор для временного (до прихода матери) содержания там заболевшего ребенка.

В домах ребенка и детских санаториях надо иметь изолятор (из расчета 10% полезной площади для детей младшего возраста и 2% — для детей старшего возраста), а в нем (в зависимости от численности детей данного учреждения) — 2—3 индивидуальных (мельцеровских) бокса. В изолятор помещают детей с легкими инфекционными заболеваниями, не нуждающихся в стационарном лечении, детей с подозрением на инфекцию до установления диагноза или реконвалесцентов для дополнительного наблюдения.

При направлении ребенка в детское учреждение участковый врач проводит тщательный осмотр и назначает лабораторные исследования, а затем выдает соответствующую справку. Требуется также справка от эпидемиолога об отсутствии контакта с инфекционным больным в последние 3 нед.

При ежедневном приеме ребенка в детское учреждение медсестра тщательно осматривает его кожу и слизистые оболочки полости рта, зева и измеряет температуру тела, выясняет у матери, имеются ли заболевания в семье, квартире. Эта процедура, а также информация из санитарно-эпидемиологической станции и поликлиники о контакте ребенка с инфекционным больным играют большую роль в профилактике заносов инфекции в детское учреждение.

Дети, имевшие контакт с инфекционным больным, не принимаются в детское учреждение в течение максимального инкубационного периода той или иной инфекционной болезни.

Большое значение в профилактике заносов инфекции в детское учреждение имеет санитарно-просветительная работа с родителями, а еще большее — с персоналом, непосредственно общающимся с детьми, и с персоналом пищеблока.

При приеме на работу в детское учреждение каждый сотрудник обязательно проходит медицинский осмотр и лабораторное обследование, после чего представляет соответствующую справку. В последующем медицинский осмотр и лабораторное обследование персонала должны проводиться регулярно.

При заносе инфекции в детское учреждение принимают меры по пресечению распространения заболевания. Выявленного больного изолируют. Сво-

свременная изоляция особенно важна при воздушно-капельных инфекциях. Группа, в которой выявлен больной, подлежит карантину на срок инкубационного периода. В этот период новых детей, не болевших данной инфекцией, не принимают; не переводят детей и персонал из группы в группу. В течение всего карантина всех контактных детей обязательно осматривают, а при необходимости подвергают бактериологическому обследованию (например, при менингококковой инфекции, кишечных инфекциях, дифтерии) с целью выявления и изоляции бактерионосителей. При некоторых инфекциях (например, корь, ГА) детям, не болевшим и ранее не привитым, срочно проводят активную иммунизацию. При противопоказаниях к активной иммунизации детям в возрасте до 4 лет для профилактики вводят специфические иммуноглобулины. При возникновении ОРВИ контактным детям проводят профилактику препаратами интерферона путем закапывания его в нос не менее 5 раз в сутки в течение всей вспышки (2—3 нед).

При возникновении в коллективе инфекции, вызванной возбудителем, стойким во внешней среде, проводится дезинфекция всех предметов обстановки, игрушек. Строгое выполнение профилактических мероприятий наряду с повышением специфической невосприимчивости ребенка к инфекции, а также с усилением неспецифических факторов защиты обеспечит надежный заслон для возникновения и распространения инфекционных болезней среди детей.

Профилактика внутрибольничных нозокомиальных (от греч. *nosokomeo* — ухаживать за больным, *nosocomium* — госпиталь) инфекций — одна из важнейших задач детской больницы любого профиля, так как присоединение инфекции отягощает течение основного заболевания, становится причиной осложнений, затягивания реконвалесценции, а иногда и летального исхода.

Причиной внутрибольничных заболеваний могут быть как внебольничные заражения, когда больной поступает в больницу в инкубационном периоде инфекционного заболевания (заносы), так и внутрибольничные. Наиболее часто внутрибольничными инфекциями становятся инфекции с воздушно-капельным путем передачи (ОРВИ, ветряная оспа, краснуха, корь и др.).

Для профилактики заносов инфекции при направлении детей в больницу врач поликлиники, а затем приемного отделения выясняет возможные контакты ребенка с инфекционными больными и проводит тщательный осмотр. При малейшем подозрении на инфекцию пациента помещают в бокс, при явной инфекции — в соответствующее специализированное отделение (скарлатинозное, кишечное, гепатитное и т.д.), при смешанной инфекции — только в бокс.

Таким образом, приемное отделение детской больницы должно состоять из отдельных боксов. От четкой работы приемного отделения и квалификации врачей зависит эпидемиологическое благополучие больницы. При заносе в отделение инфекции срочно принимают меры, направленные на предупреждение ее распространения. В этом отношении ведущую роль играют ранняя диагностика и изоляция заболевшего. Важное значение для профилактики некоторых инфекций (корь, вирусный ГА) имеет своевременное введение имму-

ноглобулина как средства пассивной иммунизации. В отделении или палате, где был случай инфекционного заболевания, устанавливают карантин.

Новых детей, не болевших данным инфекционным заболеванием, в отделение (палату) не помещают.

Если в отделении (палате) мало контактировавших с инфекционным больным детей, не перенесших эту инфекцию, их следует перевести в бокс, и тогда карантин в отделении не устанавливают.

Борьба с распространением внутрибольничных респираторных вирусных инфекций весьма затруднительна, особенно в отделениях для детей раннего возраста ввиду их высокой восприимчивости. При приеме важно выявить такое заболевание и не допустить поступления больного в общее отделение.

М.Г. Данилевич значительно расширил понятие «внутрибольничная инфекция» и рекомендовал включать в эту группу перекрестную инфекцию, суперинфекцию и реинфекцию.

Перекрестная инфекция также является результатом внутрибольничного инфицирования, только при ней возникают не самостоятельные нозологические формы болезни, а различные осложнения (тонзиллит, отит, лимфаденит, пневмония и др.). Установлено, что эти осложнения вызываются не той микрофлорой, что основное заболевание, а другой, полученной преимущественно экзогенным путем от других больных или от персонала.

В перекрестном инфицировании велика роль пневмококков, стафилококков, стрептококков, а в последние годы возросла активность условно-патогенных микроорганизмов (клебсиелла, протей, энтерококк, синегнойная палочка и другие, полирезистентные к широко применяемым антибиотикам). Перекрестная инфекция в стационаре очень опасна для новорожденных, особенно недоношенных, а также для детей после хирургических вмешательств и др.

Профилактика перекрестной инфекции весьма сложна и не всегда эффективна. В основном она сводится к строгому соблюдению санитарно-гигиенических правил, недопущению перегрузки отделения, раннему выявлению детей с гнойными осложнениями и их своевременному лечению антибиотиками.

Суперинфекция — это заражение возбудителем того же вида (рода), который вызвал основную болезнь, но другими его сероварами.

Для профилактики суперинфекции большое значение имеет одновременное заполнение палаты, а в ряде случаев и поголовная санация больных антибиотиком или химиопрепаратами. Особенно эффективна эта мера профилактики при скарлатине. При дизентерии больных следует госпитализировать в диагностическую палату, пока не установлен возбудитель, а затем размещать в палатах соответственно виду возбудителя.

Значительно меньший эффект от одновременного заполнения палат отмечается при ОРВИ, особенно в отделениях для детей раннего возраста. Воздушно-капельный путь распространения заболевания, трудность его клинической и лабораторной диагностики и поголовная восприимчивость детей раннего возраста способствуют быстрому возникновению перекрестной инфекции, суперинфекции и реинфекции.

Реинфекция — это заражение тем же видом и типом возбудителя, которым вызвано основное заболевание. Она может быть причиной рецидива или обострения болезни. При этом очень легко возникают осложнения, связанные с экзогенным инфицированием какой-либо патогенной или условно-патогенной бактериальной флорой (стафилококк, стрептококк, кишечная инфекция и др.), либо вызванные усилением патогенных свойств собственной условно-патогенной флоры, т.е. аутоинфицированием. Реинфекция чаще возникает у детей раннего возраста, у которых выработка специфического иммунитета запаздывает или он недостаточно напряженный. В возникновении реинфекции играет роль и раннее применение антибиотиков, под влиянием которых возбудитель быстро исчезает, а слабое кратковременное воздействие антигена на организм не способствует выработке напряженного иммунитета.

Самой важной мерой профилактики внутрибольничного заражения являются правильный прием и размещение больных. Детей не только с инфекционными, но и с другими заболеваниями принимают в больницу в индивидуальном мельцеровском боксе с отдельным входом с улицы, чтобы ребенок не контактировал с другими больными. Прием инфекционных больных осуществляется также в мельцеровских боксах, оборудованных для каждого вида инфекции (бокс для приема больных кишечными инфекциями, для приема больных вирусным гепатитом, ОРВИ и др.).

Современная больница для детей раннего возраста должна состоять из полубоксов или маленьких палат на 1–2 больных, в каждой из них необходим свой санузел (унитаз, ванна, умывальник). Дети одной палаты не контактируют с детьми другой палаты. Все процедуры, кормление, туалет проводят в палате. Ребенка выносят из палаты только для тех процедур (рентгенологическое исследование, функциональные методы исследования и др.), которые в палате выполнить не всегда возможно. Отделениям для грудных детей и новорожденных следует быть полностью полубоксированными. Только в таких условиях при строгом соблюдении санитарно-гигиенического режима можно гарантировать отсутствие внутрибольничного инфицирования.

Детей с одноклассными инфекционными заболеваниями (скарлатина, менингококковая инфекция, дизентерия, вирусный гепатит) можно госпитализировать в общие небольшие палаты (не более 2–4 человек) при условии их одновременного помещения туда и изоляции от больных из других палат. Детей (особенно раннего возраста) с корью, коклюшем, ангиной следует госпитализировать только в боксы или полубоксы, поскольку ОРЗ и ангины имеют разную этиологию, а при кори и коклюше велика опасность перекрестной инфекции, неизбежно приводящей к возникновению пневмонии, отита или другого осложнения. Этим больным необходимо тщательно оберегать и от внутрибольничного заражения другой инфекцией.

Детей раннего возраста (особенно 1-го года жизни) с кишечными инфекциями также не следует госпитализировать в общие отделения, так как при приеме больного без предварительного бактериологического обследования трудно установить этиологию кишечной инфекции.

Независимо от вида помещения (боксы, полубоксы, общие палаты) для профилактики внутрибольничного заражения необходимо тщательно соблюдать санитарно-профилактический и противоэпидемический режим в любой детской больнице, особенно в инфекционных отделениях (гигиеническое содержание больных, влажная уборка, проветривание помещений, ультрафиолетовое облучение палат, индивидуальные предметы ухода за больными, кипячение посуды, текущая дезинфекция предметов ухода, санитарная культура обслуживания больных, систематическое медицинское обследование персонала и др.). Все это предупреждает возникновение внутрибольничных заражений.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Лечение таких детей должно быть комплексным, одновременно влияющим на все факторы, участвующие в инфекционном процессе, т.е. обеспечивающим ликвидацию возбудителя и его токсинов (специфическая терапия), нормализацию нарушенных функций органов и систем (патогенетическая терапия), повышение специфической и неспецифической сопротивляемости организма. При этом учитывают индивидуальные особенности каждого больного (возраст, сопутствующие заболевания и др.), динамику развития его болезни и др.

М.Я. Мудров утверждал: «Врачевание не состоит в лечении болезни; врачевание состоит в лечении самого больного». Данное положение остается незыблемым правилом в современной медицине. В большей степени это относится к ребенку, поскольку каждый период его роста и развития имеет свои особенности реактивности. Весьма важным условием эффективного лечения является раннее начало, а также правильное питание, режим и уход, которые нередко определяют исход заболевания. Лечение инфекционных больных должно проводиться в условиях, исключающих перекрестное инфицирование.

Специфическая этиотропная терапия

Специфическая терапия, направленная на устранение возбудителя болезни и обезвреживание продуктов его жизнедеятельности (токсины), осуществляется с помощью химических, серологических, вакцинальных препаратов и специфических фагов.

Химиотерапия — лечение препаратами, направленными на обезвреживание возбудителя болезни. К химиотерапевтическим средствам относятся препараты растительного происхождения (например, противомаларийные), синтетические (сульфаниламиды), антибиотики как природного, так и полусинтетического происхождения, а также группа противовирусных препаратов.

Сульфаниламидные препараты. Сульфаниламиды действуют бактериостатически, подавляя жизнедеятельность и прекращая размножение микроор-

ганизмов. Иногда их применяют для лечения больных пневмонией, гнойным менингитом (менингококковой и пневмококковой этиологии), дизентерией, скарлатиной, рожей, а также больных гонореей. Среди побочных токсических и аллергических эффектов сульфаниламидов известно угнетение гемопоэза, витаминобразования в кишечнике и др. Тем не менее и в настоящее время некоторые сульфаниламиды [сульфадимидин (Сульфадимезин[®]), сульфамонетоксин, сульфаэтидол (Этазол-натрий[®]), фталилсульфатиазол (Фталазол[®]), ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (Бисептол[®]), сульфапиридазин[®] и др.] широко применяются в терапевтической практике, иногда в сочетании с антибиотиками.

Высокой антимикробной активностью обладают производные нитрофурана [фуразолидон, фурадонин, нитрофурал (Фурацилин[®])]. Они эффективны в отношении многих грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, а также некоторых простейших. При кишечных инфекциях с успехом применяют производные хинолинового ряда (8-оксихинолина) — мексазу[®], мексаформ[®] и др.

Антибиотики (от греч. *anti* — против, *bios* — жизнь) — специфические химические вещества микробного, животного или растительного происхождения.

Многие антибиотики получены полусинтетическим путем, а некоторые из них [хлорамфеникол (Левомецетин[®])] синтетические. Действуют бактериостатически или бактерицидно на определенные виды микроорганизмов, подавляют активность ферментных процессов в микробной клетке.

После открытия и применения антибиотиков в борьбе с инфекционными болезнями началась новая эра в медицине. Антибиотики позволяют излечивать детей от заболеваний, которые ранее считались смертельными: например, от туберкулезного менингита, при котором стрептомицин дает поразительные результаты. В прежние годы диагноз «туберкулезный менингит» был равнозначен смертному приговору.

Широкое использование антибиотиков позволило в исторически короткий срок резко снизить летальность, уменьшить количество осложнений и тяжелых последствий. Раннее применение пенициллина при скарлатине в условиях, исключающих возможность перекрестной инфекции, привело не только к полной ликвидации летальных исходов, но и к резкому сокращению гнойных осложнений.

Выбор антибиотика определяется видом возбудителя, так как антибиотики действуют специфически в отношении определенных возбудителей. Очень важно своевременно уточнить этиологию и тяжесть заболевания, чтобы подобрать адекватный антибиотик, определить дозу и метод введения. Правильно подобранный антибиотик, принимаемый пациентом на ранних сроках заболевания и в достаточной дозе, быстро (в течение 2–3 дней) дает терапевтический эффект, сокращая длительность болезни, модифицируя клинические проявления и способствуя abortивному течению.

Антибиотики следует назначать не только в начале, но и в разгаре болезни. При позднем их применении рассчитывают на полную санацию организма от возбудителя. При обострении или осложнении, обусловленном наслоением

новой инфекции или реинфекции, приходится прибегать к повторному назначению антибиотика. Возможно одновременное применение 2 или 3 антибиотиков или антибиотика и сульфаниламидного препарата (например, для лечения туберкулеза). При этом необходимо учитывать синергическое действие, когда бактериостатический и терапевтический эффекты комбинации препаратов суммируются и проявляются при меньших дозах, чем в случае раздельного приема препаратов.

Диапазон применения антибиотиков не ограничивается бактериальными инфекциями. Антибиотики широко используют и при вирусных инфекциях. При этом антибиотики не являются этиотропными средствами, так как не влияют на возбудитель. Их применение обосновано патогенетически и направлено на подавление патогенной и условно-патогенной флоры, активизирующейся под влиянием вирусной инфекции, в результате чего у детей раннего возраста многие вирусные заболевания с первых дней развиваются как смешанная вирусно-бактериальная инфекция. Например, своевременное назначение антибиотиков при кори не только облегчает гнойные осложнения, но и полностью ликвидирует некоторые из них (нома, мастоидит). Эффективное лечение осложнений кори способствовало почти полной ликвидации летальности при этой инфекции. То же можно сказать и о гриппе, других ОРВИ, тяжесть и исход которых в большинстве случаев определяются присоединившимися бактериальными осложнениями (пневмония, круп и др.).

Клинические показания к применению антибиотиков для этих целей не всегда легко определить, и нередко в практической работе их назначают без достаточных оснований («на всякий случай»), как бы с профилактической целью, при любой ОРВИ. Это иногда наносит большой вред ребенку, так как действие антибиотиков может сопровождаться различными патологическими реакциями, нередко весьма серьезными.

Побочные отрицательные явления и осложнения, возникающие в связи с нерациональным применением антибиотиков, имеют разный генез.

Прямое токсическое действие антибиотика. Известно явление стрептомицина и гентамицина на слуховой нерв (вплоть до необратимой глухоты) и вестибулярный аппарат, токсическое действие хлорамфеникола (Левомицетин[®]) на костномозговое кроветворение и лейкопоз (агранулоцитоз, апластическое состояние). Антибиотики группы аминогликозидов (гентамицин, канамицин и др.) могут давать нефротоксический эффект. Тетрациклиновые препараты вызывают стоматиты, глосситы, диспепсические расстройства, неблагоприятно действуют на развитие костей и зубов. Особенно токсичен хлортетрацилин[®], который в педиатрической практике применять не рекомендуется.

Токсические реакции чаще возникают при назначении больших доз антибиотиков длительными курсами, а также при нарушении выделительной функции почек и дезинтоксикационной способности печени. При появлении токсических реакций данный антибиотик немедленно отменяется. Помимо истинных токсических реакций, обусловленных самим антибиотиком, возможна интоксикация в результате усиленного распада микроорганизмов и освобождения при этом эндотоксина. Такие реакции бывают, например, при

лечении менингококковой инфекции большими дозами бензилпенициллина (Бензилпенициллина калиевой соли кристаллической⁴⁰).

Аллергические реакции могут проявляться синдромом сывороточной болезни, различными кожными высыпаниями, зудом, приступами удушья, коллаптоидным состоянием, отеком Квинке, ринитом, глосситом, конъюнктивитом и др. Редко возникают опасные для жизни реакции: анафилактический шок, ангионевротический отек гортани.

Анафилактический шок — наиболее тяжелая аллергическая реакция немедленного типа. Развивается очень быстро. Иногда анафилактическому шоку предшествуют продромальные явления: зуд, высыпания на коже, крапивница, ангионевротический отек, рвота, понос. Смерть от анафилактического шока порой наступает в первые минуты и часы после введения антибиотика.

Анафилактический отек (отек Квинке) может быть локальным (отек губ, век, лица, половых органов) или распространяться на гортань, трахею, легкие.

Синдром сывороточной болезни возникает немедленно, если ребенок был sensibilized, или через 1 нед от начала лечения и (реже) на 2–5-й неделе после прекращения лечения антибиотиками.

Ранними симптомами сывороточной болезни являются набухание лимфатических узлов, кожные высыпания, артралгии, повышение температуры тела и др. Редко в месте введения антибиотика отмечается воспалительно-некротическая реакция (феномен Артюса).

Дисбактериоз — нарушение биоценоза кишечника. Антибиотики, подавляя чувствительную к ним нормальную микрофлору, создают благоприятные условия для роста антибиотикорезистентных микроорганизмов: стафилококков, протей, синегнойной палочки, клебсиеллы и др. При этом может снижаться общее количество кишечных палочек или нарушаются их ферментативные свойства, уменьшается количество бифидум- и лактобактерий.

Частота побочных реакций при антибиотикотерапии, по данным разных авторов, варьирует от 0,5 до 60%, что, вероятно, можно объяснить разными принципами их регистрации. В одних случаях учитывают только тяжелые реакции, в других — все, включая самые незначительные. Частота и характер побочных явлений неодинаковы у детей разного возраста, при разных инфекциях, а также при разной тяжести заболевания. Так, у детей раннего возраста, особенно отягощенных предшествующими заболеваниями, они встречаются значительно чаще, чем у детей старшего возраста.

Аллергические реакции чаще отмечаются у детей старшего возраста; дисбактериоз, генерализованный кандидоз, стафилококковая эндогенная и другие инфекции — преимущественно у детей 1-го года жизни.

Для предупреждения побочных явлений и осложнений, связанных с антибиотикотерапией, следует прежде всего тщательно собрать сведения о реакциях на применение антибиотиков и других лекарственных препаратов в прошлом, а также об аллергических заболеваниях. В истории развития ребенка и на титульном листе истории болезни должна быть отметка «Аллергия» с указанием вызывающих ее лекарственных препаратов. В дальнейшем необходимо воздерживаться от их назначения. В случаях крайней необходимости

(тяжесть болезни) антибиотики следует вводить вместе со стероидными гормонами и антигистаминными препаратами. Необходимо избегать ненужных сочетаний антибиотиков и тем более смешивать в одном шприце 2 препарата и более.

Не рекомендуется начинать лечение с антибиотиков резерва, лучше использовать средние лечебные дозы и только по особым клиническим показаниям (менингококковая инфекция и др.) применять максимальные дозы. Во всех случаях при назначении антибиотиков необходимо четко обосновать показания и выбор препарата.

Неэффективность антибиотикотерапии и побочные реакции обычно отмечаются при нерациональном применении антибиотиков, особенно если их назначают вне комплекса патогенетической терапии (дезинтоксикационной, регидратационной, противоаллергической, витаминной, терапии с помощью лечебного питания и др.). Весьма удачно характеризовал антибиотики Г.П. Руднев: «Антибиотики могучие, но не всемогущие». Они не могут заменить всего комплекса лечебных мероприятий.

Серотерапия — лечение сыворотками иммунизированных животных или иммунных людей. Лечебные сыворотки могут быть антитоксическими и антибактериальными. Антитоксические сыворотки получают путем иммунизации лошадей соответствующим токсином или анатоксином, в результате чего в их крови образуется специфический антитоксин. Специфические антитоксические сыворотки применяются для лечения больных дифтерией, столбняком, ботулизмом и газовой гангреной.

При раннем введении антитоксические сыворотки весьма эффективны. Они нейтрализуют только токсин, свободно циркулирующий в крови. Дозу сыворотки выражают в антитоксических единицах.

Введение антитоксических сывороток может сопровождаться побочными явлениями в виде сывороточной болезни или анафилактического шока. В настоящее время эти осложнения возникают редко, так как применяются сыворотки, максимально освобожденные от балластных белков путем диализа и ферментативной обработки (сыворотки «Диаферм»). С целью профилактики анафилактического шока сыворотку вводят по методу Безредки.

К серотерапии относится и применение иммуноглобулинов, приготовленных из нормальной сыворотки человека или из сыворотки предварительно иммунизированных людей (иммуноглобулин человека нормальный). Препарат применяют для профилактики кори, гриппа, коклюша, ГА, менингококковой инфекции и др. Кроме того, используются иммуноглобулин человека противостолбнячный, иммуноглобулин против клещевого энцефалита, иммуноглобулин человека против ГВ, варицелла-зостер, иммуноглобулин человека противоаллергический и др.

Имуноглобулины для внутривенного введения представляют собой широкий спектр высокоочищенных антител, преимущественно IgG, от нескольких тысяч доноров. Благодаря этому они обладают нейтрализующей активностью против многих бактерий, вирусов, грибов и простейших. Применяются для лечения тяжелых форм инфекционных заболеваний. В педиатрической практике

используют иммуноглобулины как отечественного (имбио), так и зарубежного производства [иммуноглобулин человека нормальный (Октагам[®], Интраглобин[®], Пентаглобин[®] и др.)]. Для достижения этиотропного эффекта назначают высокие дозы — из расчета 400 мг/кг и выше — до 2 г/кг на курс лечения.

Фаготерапия основана на лизисе бактерий. Фаг — это вирус, поражающий бактерии. Он строго специфичен в отношении определенного вида микроорганизмов. В настоящее время имеется тенденция к более широкому применению фаготерапии. Используют стафилококковый, дизентерийный, сальмонеллезный, колипротейный фаги и др.

Вакцинотерапия в педиатрической практике не нашла широкого применения. Имеется опыт применения вакцины БЦЖ с целью иммунокоррекции при хроническом ГВ.

Неспецифическая патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия — это совокупность терапевтических мероприятий, направленных на нормализацию нарушенных функций различных органов и систем, нормализацию измененной реактивности макроорганизма, восстановление защитных, компенсаторных и общебиологических функций. Она должна строиться на основе современного учения о патогенезе инфекционной болезни и осуществляться с учетом периода, фазы и тяжести патологического процесса. С учетом токсической линии патогенеза при всех инфекционных заболеваниях имеют значение энтеросорбенты [фильтрум, повидон (Энтеродез[®]), смектит диоктаэдрический (Смекта[®]) и др.], способные поглощать из многокомпонентных растворов эндо- и экзотоксины, фиксировать на своей поверхности возбудителей бактериальной и вирусной природы, выключая их таким образом из патологического процесса.

Эфферентная терапия основана на усилении пассивного или активного выведения из организма токсических веществ, ксенобиотиков, продуктов метаболизма, а также возбудителей инфекционных заболеваний (эфферентную терапию можно относить и к этиопатогенетическим методам лечения). Используются инвазивные (гемосорбция, лимфосорбция, гемодиализ и т.д.) и неинвазивные (энтеросорбция) методы эфферентной терапии. Энтеросорбция — наиболее физиологичный метод детоксикации. Эффективность энтеросорбции существенно увеличивается в случае раннего ее применения. Необходимо учесть, что для длительного применения предпочтительнее использовать селективные сорбенты, не связывающие секреторный IgA, обладающие органической, выраженной гидрофобной поверхностью (не повреждают слизистую оболочку). Инвазивные методы целесообразно сочетать с энтеросорбцией, комбинация этих методов обеспечивает потенцирование эффекта дезинтоксикационной терапии.

Инфузионная терапия. У детей, особенно раннего возраста, при инфекционных болезнях, сопровождающихся токсикозом, быстро наступают глубокие нарушения водного и электролитного баланса.

В зависимости от характера нарушения водно-электролитного баланса инфузионная терапия может быть:

- ▶ регидратационной — при обезвоживании;
- ▶ дегидратационной — при отеке и набухании вещества головного мозга и паренхиматозных органов;
- ▶ корректирующей электролитный баланс и кислотно-основное состояние.

Для проведения регидратационной терапии определяют количество необходимой жидкости (дефицит жидкости + суточная возрастная потребность + продолжающиеся патологические потери). При эксикозе I—II степени проводят оральную регидратацию глюкозо-солевыми растворами [декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Регидрон[®]), глюкосолан, гастролит и др.] в 2 этапа. На I-м этапе (6 ч) количество жидкости рассчитывают по формуле:

$$m \times p \times 10,$$

где m — масса тела ребенка, кг; p — дефицит массы тела по причине обезвоживания, %; 10 — коэффициент пропорциональности.

При эксикозе III степени проводят внутривенную регидратацию. Капельно вводят растворы ориентировочно из расчета: детям до 1 года 150–200 мл/(кг×сут), от 1 года до 2 лет — 120–150 мл/(кг×сут), старше 2 лет — 80–100 мл/(кг×сут). Сначала вводят коллоидные препараты [5–10% раствор альбумина человека (Альбумина[®]) или синтетические плазмозаменители — Декстран (ср. мол.масса 50 000–70 000) (Полиглюкин[®]), калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид + повидон-12,6 тыс. (Гемодез[®]), неокомпенсан[®] из расчета 10 мл/кг и др.] в количестве, равном 1/3 суточной потребности. Остальные 2/3 необходимой жидкости восполняют глюкозо-солевыми, кристаллоидными растворами [1,5% раствор меглюмина натрия сукцинатреамберината (Реамберин[®])].

Коррекцию водного и электролитного баланса, а также кислотно-основного состояния проводят под контролем результатов лабораторных исследований (определение гематокрита, гемоглобина, концентрации натрия, калия, хлоридов в плазме и показателей кислотно-основного состояния).

Для снятия явлений токсикоза целесообразно применение азоксимера бромида (Полиоксидония[®]), который, помимо иммуномодулирующих свойств, обладает выраженным антитоксическим и антиоксидантным действием.

Кортикостероидная терапия. Поскольку инфекционное заболевание обязательно сопровождается интоксикацией и аллергическими реакциями, применение стероидных гормонов в терапии инфекционных болезней можно считать патогенетически обоснованным.

Показаниями для назначения глюкокортикостероидов в комплексной терапии кишечных инфекций являются резко выраженный токсикоз, нейротоксикоз с гипертермией, потерей сознания, судорогами; токсикоз с эксикозом II—III степени при отсутствии эффекта от инфузионной терапии в течение 1–2 дней. Преднизолон в этих случаях назначают в дозе 1–2 мг/кг. Длительность курса лечения гормонами при кишечных токсикозах — 3–4 дня и не более 5–6 дней.

Абсолютным показанием для применения стероидных гормонов в комплексной терапии являются вирусные и поствакцинальные энцефалиты, в генезе которых большую роль играют аллергия и аутоиммунные реакции.

Иммуномодулирующая терапия. Рецидивирующие, длительно или тяжело текущие и плохо поддающиеся стандартным методам лечения инфекционные заболевания являются показанием для введения в комплексную терапию иммуномодулирующих препаратов [азоксимера бромид (Полиоксидоний[®]), глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид[®]), тимуса экстракт (Тактивин[®]), треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валлил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат (Гепон[®]) и др.].

Глава 2

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

Вакцинопрофилактика — искусственное воспроизведение иммунного ответа путем введения специфического антигена с целью создания невосприимчивости к инфекции.

Введение метода вакцинации в практику связано с именем английского врача Э. Дженнера (1749—1823), который после ряда экспериментов 14 мая 1796 г. провел первую вакцинацию. Он ввел содержимое пустулы на руке доильщицы коров Сары Нелмс мальчику Джеймсу Фиппсу, у которого развилась характерная реакция (головная боль, пустула) и наступило выздоровление к 10-му дню. Спустя 1,5 мес (1 июля) мальчик был заражен материалом оспы человека; реакция на заражение у него отсутствовала, что указывало на защищенность от натуральной оспы. Таким образом, человечество получило могучее средство в борьбе с болезнью: было наглядно показано, что заражение человека оспой коров формирует иммунитет к последующему его заражению натуральной оспой. Приводим даты внедрения в практику наиболее распространенных вакцин:

- ▶ натуральная оспа — 1798 г.;
- ▶ бешенство — 1885 г.;
- ▶ брюшной тиф — 1896 г.;
- ▶ холера — 1896 г.;
- ▶ чума — 1897 г.;
- ▶ дифтерия — 1923 г.;
- ▶ цельноклеточная коклюшная — 1926 г.;
- ▶ туберкулез (БЦЖ) — 1927 г.;
- ▶ желтая лихорадка — 1927 г.;
- ▶ столбняк — 1927 г.;
- ▶ желтая лихорадка — 1935 г.;
- ▶ живая гриппозная вакцина — 1936 г.;
- ▶ клещевой энцефалит — 1939 г.;
- ▶ бруцеллез — 1951 г.;
- ▶ полиомиелит (инактивированная вакцина) — 1955 г.;
- ▶ полиомиелит (живая вакцина) — 1962 г.;
- ▶ корь — 1963 г.;
- ▶ эпидемический паротит — 1967 г.;

- ▶ краснуха — 1969 г.;
- ▶ корь—краснуха—паротит — 1971 г.;
- ▶ менингит А и С — 1972 г.;
- ▶ вакцина для профилактики пневмококковых инфекций — 1976 г.;
- ▶ трехвалентная инактивированная гриппозная вакцина — 1978 г.;
- ▶ ацеллюлярная коклюшная — 1981 г.;
- ▶ ГВ (плазменная вакцина) — 1981 г.;
- ▶ ветряная оспа — опоясывающий герпес (варицелла-зостер) — 1984 г.;
- ▶ ГВ (рекомбинантная вакцина) — 1986 г.;
- ▶ вакцина гемофильная тип b конъюгированная [Вакцина для профилактики инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b (Акт-ХИБ[®])] — 1990 г.;
- ▶ ГА — 1992 г.;
- ▶ вакцина для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша [Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина)*] (АКДС) + инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ) + вакцина гемофильная тип b конъюгированная — 1993 г.;
- ▶ АКДС (a) — ацеллюлярная — 1994 г.;
- ▶ ГА + ГВ — 1996 г.;
- ▶ АКДС + ГВ — 1997 г.;
- ▶ АКДС (a) + вакцина гемофильная тип b конъюгированная; АКДС (a) + ГВ — 1997 г.;
- ▶ АКДС (a) + ИПВ + вакцина гемофильная тип b конъюгированная — 1997 г.;
- ▶ АКДС (a) + ИПВ + вакцина гемофильная тип b конъюгированная + ГВ — 1997 г.;
- ▶ аАКДС-М (ацеллюлярная) для ревакцинации — 2005 г.;
- ▶ менингококковая конъюгированная тетравалентная вакцина А, С, W-135, Y — 2005 г.;
- ▶ ротавирусная инфекция (пентавалентная живая) — 2006 г.;
- ▶ вакцина против ВПЧ (квадριвалентная) — 2006 г.;
- ▶ вакцина против опоясывающего герпеса Зостер (живая) — 2006 г.;
- ▶ ротавирусная инфекция (моновалентная живая) — 2008 г.;
- ▶ квадριвалентная инактивированная гриппозная вакцина — 2012 г.;
- ▶ вакцина против ВПЧ (девятивалентная) — 2014 г.;
- ▶ менингококковая вакцина В — 2015 г.;
- ▶ вакцина против опоясывающего герпеса Зостер (живая рекомбинантная) — 2018 г.

Создание вакцин стало возможным в результате достижений иммунологии в разработке теоретических основ вакцинопрофилактики. Начало было положено в 1891 г., когда Луи Пастер сделал гениальное открытие, доказавшее, что если понизить ядовитость микроорганизма, то он превращается в средство защиты от болезни, которую вызывает. Однако еще до открытия Луи Пастера в 1884 г. И.И. Мечников сделал доклад с обобщением своих исследований, подтверждавших, что фагоциты способны «пожирать» микроорганизмы. На-

конец, в 1901 г. немецкий врач, микробиолог и биохимик Пауль Эрлих создал теорию образования антител. Согласно этой теории, у клеток имеются рецепторы, способные специфически распознавать антигены и связывать их.

В ответ на введение антигена — вакцины в организме закономерно происходит последовательная поэтапная активация иммунной системы в следующем порядке:

- ▶ захват антигена макрофагами;
- ▶ презентация информации об антигене макрофагами Т-лимфоцитам;
- ▶ пролиферация и дифференцировка Т-клеток с появлением регуляторных хелперов и супрессоров, цитотоксических Т-клеток, клеток памяти;
- ▶ активация В-клеток с превращением их в плазматические антителопродуцирующие клетки;
- ▶ формирование иммунной памяти;
- ▶ продукция специфических антител;
- ▶ снижение уровня антител.

При введении вакцины развивается иммунная реакция, в которой условно можно выделить 3 фазы.

- ▶ 1-я фаза охватывает время с момента введения антигена до формирования антител — продуцирующих клеток. Продолжительность этой фазы составляет несколько суток.
- ▶ 2-я фаза (фаза роста) — это собственно продукция антител и иммунокомпетентных клеток в крови вплоть до максимального уровня в соответствии с силой антигенного раздражителя. Продолжительность данной фазы бывает различной — от 4 дней до 4 нед, что важно для проведения постэкспозиционной профилактики. Так, быстрое повышение уровня антител в ответ на введение вакцин против кори и ветряной оспы позволяет использовать их для профилактики этих инфекций в течение первых 3 дней после контакта, при этом достигается 90% защитный эффект. При других инфекциях, когда период нарастания уровня антител до защитного превышает инкубационный период болезни, постэкспозиционная профилактика оказывается неэффективной. Например, при коклюше фаза роста продолжается 2 нед.
- ▶ После достижения наивысшей интенсивности иммунного ответа начинается 3-я фаза, когда концентрация антител в крови снижается сначала быстро, а затем медленно, в течение многих месяцев (шигеллез, сальмонеллез и др.) или многих лет (корь, эпидемический паротит и др.).

Имеются существенные различия в иммунной реакции на введение живых и инактивированных вакцин, на первичное и повторное введение вакцинных антигенов. При первичном введении (вакцинация) живой вирусной вакцины в неиммунном организме вакцинный штамм возбудителя попадает в тропный орган, где происходит его репродукция с последующим выходом в свободную циркуляцию и включением цепи иммунных реакций, идентичных таковым при естественной инфекции. В связи с этим реакция на введение живых вакцин особенно часто возникает по истечении как бы инкубационного периода и проявляется ослабленным симптомокомплексом естествен-

ной инфекции (увеличение затылочных лимфатических узлов после введения вакцины для профилактики краснухи, околоушных слюнных желез после введения вакцины для профилактики паротита и т.д.). Иммунный ответ в этом случае обуславливает появление в крови антител класса IgM с последующим переключением на синтез антител класса IgG. В ходе такого взаимодействия формируются и клетки иммунной памяти, отвечающей за иммунитет. При первом введении инактивированных вакцин [АКДС, анатоксин дифтерийно-столбнячный [Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин)*] (АДС)] также развивается первичный иммунный ответ, но с низкой и непродолжительной продукцией антител при формировании клеток памяти, что требует повторного введения препарата. Инактивированные вакцины обычно вводят трехкратно с интервалом 1–2 мес и с ревакцинацией через 1 год после последней вакцинации. При этом формируется гуморальный иммунитет. Впоследствии ревакцинацию можно проводить с уменьшенной антигенной нагрузкой [анатоксин дифтерийно-столбнячный [Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АДС-М-анатоксин)*] (АДС-М)] или ацеллюлярную коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину с уменьшенным количеством антигенов (аАКДС-М), в результате чего развивается так называемый бустерный эффект за счет включения клеток памяти.

Живые вирусные вакцины, действие которых рассчитано на размножение вируса в организме привитого, создают стойкий иммунитет уже после первого введения. Повторная вакцинация позволяет привить от инфекций тех лиц, у которых 1-я доза вакцины по той или иной причине не привела к выработке иммунитета.

Возможно, что ревакцинирующую дозу ввели ребенку, у которого сохранился достаточный уровень специфических антител после вакцинации, или ребенку с утерянным иммунитетом, но с сохранившимися клетками памяти. Первичная доза вакцины может оказаться некачественной, что нередко бывает при несоблюдении «холодовой цепи» или по другим причинам (гибель вакцинного штамма, отсутствие репликации в тропном органе и др.). Также повторная вакцинация позволяет сформировать стойкий иммунитет, если первая доза была введена ребенку до 1 года жизни по эпидемическим показаниям (например, в очаге коревой инфекции).

Надо полагать, что при 1-м варианте ревакцинирующую дозу вируса инактивируют циркулирующие в крови антитела и, вероятнее всего, не произойдет усиления специфического антителообразования или иммунный ответ будет слабым из-за его возможной стимуляции иммунными комплексами.

При 2-м варианте (ревакцинация ребенка с утерянным иммунитетом, но с клетками памяти) 2-я доза вакцины приведет к быстрому и высокоэффективному иммунному ответу.

В последнем случае у ребенка отсутствует не только иммунитет, но и клетки памяти, поэтому введение ревакцинирующей дозы вызовет цепь последовательных иммунных реакций, как при первой встрече с этим антигеном. Иммунная система ребенка адекватно отвечает и на одновременное введение

нескольких антигенов, при этом продукция антител происходит так же, как при раздельном их введении. Более того, некоторые вакцины при одновременном введении способны оказывать адъювантное действие, т.е. усиливать иммунный ответ на другие антигены (например, адъювантное действие оказывает коклюшный антиген). Наконец, доказана безопасность ассоциированных вакцин. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает возможным одновременное введение всех вакцин, необходимых ребенку по возрасту.

Приобретенный антиинфекционный иммунитет является типоспецифическим, т.е. предохраняет от заболеваний, вызываемых конкретными видами микроорганизмов. Он может быть анитоксическим, антибактериальным, противовирусным к грибам, паразитам и гельминтам.

Различают естественный (врожденный) и искусственный, активный и пассивный иммунитет после перенесенных заболеваний, искусственный после вакцинации. Антитела класса IgG, передаваемые от матери плоду, обеспечивают пассивно приобретенный естественный иммунитет у детей 1-го года жизни. С материнским молоком ребенок получает также секреторные IgA и IgM.

Пассивно приобретенный искусственный иммунитет возникает в результате введения готовых антител в виде специфических иммуноглобулинов (противокоревой, противогриппозный, антистафилококковый и др.) или после введения сыворотки, плазмы и крови переболевших.

Пассивный иммунитет развивается быстрее, чем активный, что приобретает особое значение при постэкспозиционной профилактике ряда инфекций (ГВ, кори, ветряной оспы и др.), в том числе у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию.

Состав вакцин

К вакцинам относятся препараты, получаемые из бактерий, вирусов, грибов, простейших, а также продуктов их жизнедеятельности, предназначенные для активной иммунизации с целью профилактики и терапии инфекционных, грибковых и паразитарных болезней.

В состав вакцин, помимо антигенов, обеспечивающих развитие специфической невосприимчивости, входят вещества, вносимые в препарат с целью обеспечения стабильности его антигенных свойств (стабилизаторы), для поддержания стерильности (консерванты) и повышения иммуногенности (адъюванты).

В качестве *стабилизаторов* используются исключительно вещества, на которые имеются фармакопейные статьи: сахароза, лактоза, альбумин человека, натрия глутамат. Их присутствие в препарате не влияет на его реактогенность.

Назначение *консервантов* — химических веществ, обладающих бактерицидными свойствами, — состоит в сохранении стерильности инактивированных вакцин. Стерильность может быть нарушена в результате образования микротрещин в ампулах, несоблюдения правил хранения препарата во вскрытой ампуле (флаконе) при проведении вакцинации. ВОЗ рекомендует использование консервантов прежде всего для сорбированных вакцин, а также препаратов,

выпускаемых в многодозовой расфасовке. Наиболее распространенным консервантом как в России, так и за рубежом является мертиолят (тиомерсал), представляющий собой органическую соль ртути, не содержащую, естественно, свободной ртути. Мертиолята в препаратах АКДС-вакцины, анатоксинов, вакцине для профилактики вирусного гепатита В и других сорбированных препаратах не более 50 мкг в 1 дозе. Требования к его качеству и методы контроля в нашей стране не отличаются от таковых в США, Великобритании, Франции, Германии, Канаде и других странах.

По результатам постоянного мониторинга безопасности мертиолят-содержащих вакцин с 1930-х гг. по настоящее время, ВОЗ отмечает полную их безопасность. Мертиолят, попадая в организм, метаболизируется в этилртуть, которая активно выводится в неизменном состоянии с мочой. Период полувыведения этилртути у новорожденных, в том числе недоношенных, составляет 3–7 дней. Через 30 дней после прививки уровень соединений ртути в крови возвращается к уровню до вакцинации. Результаты исследований показали, что отказ от вакцин, содержащих тиомерсал, не повлиял на частоту случаев аутизма, который выдвигался в качестве довода некоторыми сторонниками применения вакцин, не содержащих тиомерсал.

Поскольку мертиолят неблагоприятно влияет на антигены инактивированных полиовирусов, в зарубежных препаратах ИПВ в качестве консерванта используют 2-феноксиэтанол.

В качестве *адъювантов* чаще используют алюминия гидроксид или алюминия фосфат.

Добавление иммуноадъюванта в вакцины необходимо для достижения эффективного иммунного ответа на вакцинные антигены. В основе механизма действия иммуноадъювантов лежит создание депо антигена, замедление его всасывания. Они также стимулируют Т-клеточный ответ и продукцию антител. Первыми эффективными иммуноадъювантами, применяющимися в вакцинах, с 1930-х гг. являются гидроксид алюминия и гидроксифосфат алюминия. Они усиливают воспалительный ответ в месте введения вакцины, тем самым стимулируя иммунокомпетентные клетки, транспортирующие антигены вакцины в лимфоузлы. Известно, что мощнейшими стимуляторами цитокинового ответа, активации Th1/Th2 иммунитета являются липополисахариды бактериальных клеток. На основании этого были разработаны имитаторы подобных веществ в виде адъювантов для вакцин, содержащие монофосфорил-липиды (AS04, RC529). Другим способом усиления иммунного ответа является введение в вакцины различных соединений масло–вода, наиболее часто используемый — сквален, входит в состав противогриппозных адъювантных вакцин в виде веществ MF59, AS03. Также иммунный ответ на инактивированные вакцины стимулируется добавлением в них липосом в качестве адъювантов. К числу других стимуляторов антителообразования можно отнести иммуноадъювант азоксимера бромид (Полиоксидоний[®]), который входит в состав инактивированной вакцины для профилактики гриппа, Гриппол (Вакцина гриппозная тривалентная полимер-субъединичная жидкая[®]). Введение в вакцину иммуномодулятора азоксимера бромида позволяет

в 3 раза снизить количество основного антигена гемагглютинина в вакцинирующей дозе. Вследствие наличия в вакцине полиоксидония вакцина не только защищает привитых от гриппозной инфекции, но и существенно снижает заболеваемость ОРЗ.

Официальная позиция ВОЗ по рекомендациям к производству гриппозных вакцин включает использование адъювантов, которые позволяют достигать иммуногенности даже с уменьшением дозы антигенов.

Перспективными адъювантами при энтеральной иммунизации являются холерный токсин и лабильный токсин *E. coli*, стимулирующие образование секреторных IgA-антител. Использование адъювантов позволяет снизить антигенную нагрузку в вакцине и тем самым уменьшить ее реактогенность.

Кроме того, вакцина включает вещества, соответствующие технологии производства (гетерологичные белки субстрата культивирования, антибиотики, вносимые в культуру клеток при производстве вирусных вакцин, компоненты питательной среды, вещества, используемые для инактивации). Современные методы очистки вакцин от этих балластных примесей позволяют свести их содержание к минимуму, регламентируемому нормативной документацией. Так, по требованиям ВОЗ, содержание гетерологичного белка в парентерально вводимых вакцинах не должно превышать 0,5 мкг в 1 прививочной дозе, а содержание антибиотиков (канамицина или мономицина) в вакцине для профилактики кори, вакцине для профилактики паротита и вакцине для профилактики краснухи не превышает 10 ЕД в прививочной дозе. При производстве вирусных вакцин запрещено использовать антибиотики с выраженными сенсibiliзирующими или токсическими свойствами (пенициллин и его производные, стрептомицин, тетрациклины). При производстве бактериальных вакцин антибиотики вообще не используются.

Указания на аллергические реакции немедленного типа на вещества, входящие в состав конкретного препарата (сведения о них содержатся во вводной части инструкции по применению), в анамнезе прививаемого являются противопоказанием к его использованию.

Классификация вакцин

Все вакцины делят на инактивированные и живые.

Различают следующие инактивированные вакцины.

Цельноклеточные (корпускулярные) вакцины представляют собой микроорганизмы, инактивированные путем химического (обработка формалином, ацетоном, спиртом) или физического (нагревание, ультрафиолетовое облучение и др.) воздействия или комбинацией нескольких факторов. Такие вакцины обладают полным набором иммунитетформирующих антигенов, включая реактогенные липиды. Примерами цельноклеточных вакцин являются коклюшная (компонент АКДС), вакцина для профилактики брюшного тифа, вакцина для профилактики лептоспироза, гриппозные цельновирсионные и ряд других препаратов. Помимо цельноклеточных, в практике используют дезинтегрированные или расщепленные препараты (сплит-вакцины), в которых структурные компоненты вириона разъединены с помощью детергентов, а также удален

липидный слой. Дезинтегрированными вакцинами являются вакцины против гриппа Ваксигрип[®], Флюарикс[®], Бегривак[®] и др.

К последнему поколению можно отнести субъединичные вирусные вакцины, содержащие отдельные структурные компоненты вируса, например субъединичные гриппозные вакцины [вакцина для профилактики гриппа инактивированная + азоксимера бромид (Гриппол (Вакцина гриппозная тривалентная полимер-субъединичная жидкая[®])] и «Инфлювак», состоящие из очищенных поверхностных антигенов гемагглютинина и нейраминидазы. Субъединичные вакцины отличает низкая реактогенность.

Химические вакцины представляют собой извлеченные из микробной клетки антигенные компоненты, обладающие протективной активностью и обеспечивающие развитие надежного иммунитета. Для их приготовления используют различные физико-химические методики. Такими вакцинами являются вакцина для профилактики менингококковых инфекций (Полисахаридная менингококковая вакцина А+С[®]), вакцина гемофильная тип b конъюгированная, вакцина для профилактики пневмококковых инфекций, вакцина для профилактики брюшного тифа — Vi-антиген брюшнотифозных бактерий и др. Поскольку бактериальные полисахариды — это тимуснезависимые антигены, для формирования Т-клеточной иммунной памяти используется их конъюгация с белковым носителем (менингококковым, анатоксином дифтерийным, анатоксином столбнячным) или с белком самого микроорганизма (например, наружной оболочкой пневмококка). Химические вакцины имеют относительно низкую реактогенность.

Рекомбинантные вакцины. Для их производства применяют рекомбинантную технологию. Участок гена микроорганизма, кодирующий синтез протективного антигена, встраивают в ДНК клеток-продуцентов (дрожжи, эшерихии коли и др.), которые, размножаясь, продуцируют данный антиген. Протективный белок выделяют из клеток-продуцентов путем разрушения последних и подвергают очистке с помощью физических и химических методов. В результате полученный препарат освобождается от ДНК клеток-продуцентов и содержит лишь их следовое количество.

Для создания полноценного иммунитета обычно необходимо двукратное или трехкратное введение инактивированных вакцин. Развивающийся после этого иммунитет относительно кратковременный, для поддержания его на высоком уровне требуются ревакцинации.

Анатоксиновые вакцины представляют собой бактериальные экзотоксины, обезвреженные длительным воздействием формалина при повышенной температуре. Такая технология получения анатоксинов сохраняет их антигенные и иммуногенные свойства и делает невозможной реверсию их токсичности. В процессе производства анатоксины подвергаются очистке от балластных веществ (питательной среды, других продуктов метаболизма и распада микробной клетки) и концентрации. Эти процедуры снижают их реактогенность и позволяют использовать для иммунизации небольшие объемы препаратов.

Анатоксины выпускают в виде монопрепаратов (анатоксин дифтерийный, анатоксин столбнячный, анатоксин стафилококковый и др.) и ассоциирован-

ных препаратов [анатоксин дифтерийно-столбнячный, анатоксин ботулинический (Трианатоксин очищенный адсорбированный*)].

В последние годы разработан препарат коклюшного анатоксина, который в ряде зарубежных стран вошел в число компонентов бесклеточной коклюшной вакцины. В России коклюшный анатоксин рекомендован к практическому применению в виде монопрепарата для вакцинации доноров, чья сыворотка (плазма) используется для изготовления коклюшного анитоксического иммуноглобулина человека, предназначенного для лечения тяжелых форм коклюша. Для достижения напряженного анитоксического иммунитета препараты анатоксинов вводят, как правило, дважды с последующей ревакцинацией. Их профилактическая эффективность достигает 95–100% и сохраняется в течение нескольких лет. Анатоксины обеспечивают сохранение в организме привитого стойкой иммунной памяти, при их повторном введении людям, полноценно привитым 10 лет назад и более, происходит быстрое образование специфических антител в высоких титрах. Анатоксины имеют относительно низкую реактогенность, что позволяет свести к минимуму перечень противопоказаний.

Живые вакцины изготавливаются на основе аттенуированных штаммов вирусов и бактерий со стойко закрепленной авирулентностью. Будучи лишенными способности вызывать инфекционную болезнь, они сохраняют способность к размножению в организме вакцинированного. Развивающаяся вследствие этого вакцинная инфекция протекает у большинства привитых без выраженных клинических симптомов, но приводит к формированию, как правило, прочного и длительного иммунитета к патогенным штаммам микроорганизмов. Вакцинные штаммы, применяемые в производстве живых вакцин, получают путем выделения аттенуированных мутантов от больных (вакцинный штамм вируса паротита Джерил Линн) или из внешней среды путем селекции вакцинных клонов (штамм СТИ сибирской язвы) и длительного пассирования в организме экспериментальных животных и куриных эмбрионах (штамм 17D вируса желтой лихорадки).

Живые вакцины имеют ряд преимуществ перед инактивированными. Живые вакцины создают прочный и длительный иммунитет, по напряженности приближающийся к постинфекционному. Так, после однократного введения вакцины для профилактики кори, вакцины для профилактики краснухи и вакцины для профилактики паротита продолжительность иммунитета достигает 20 лет, вакцины для профилактики желтой лихорадки — 10 и более лет и т.д. Этим определяются и значительные интервалы между первой и последующей прививками данными препаратами. К недостаткам живых вакцин можно отнести их высокую реактогенность и более широкий спектр противопоказаний.

Живые вакцины, за исключением вакцин для профилактики полиомиелита и ротавирусной инфекции, выпускаются в сухом лиофилизированном виде, что обеспечивает достаточно длительный (более 1 года) срок годности. В отличие от инактивированных живые вакцины не содержат консерванта, но в них может сохраняться незначительное количество антибиотиков.

Как живые, так и инактивированные вакцины чаще используют в виде монопрепаратов.

Комплексные (ассоциированные) вакцины обычно разработаны на основе существующих монопрепаратов. Использование ассоциированных вакцин сокращает число визитов к врачу, необходимое при отдельной иммунизации, обеспечивают более высокий (на 20%) охват детей прививками в декретированные сроки. Помимо этого, при использовании ассоциированных препаратов в значительной степени снижаются травмирование ребенка и нагрузка на медицинский персонал.

Наиболее известными ассоциированными препаратами, выпускаемыми в России, являются АКДС-вакцина, БиВак полио (вакцина полиомиелитная пероральная, двухвалентная, живая аттенуированная 1, 3 типов), менингококковая А+С вакцина, а также АДС- и АДС-М анатоксины, вакцина для профилактики вирусного гепатита В, дифтерии и столбняка [Бубо-М (вакцина комбинированная гепатита В и анатоксина дифтерийно-столбнячного с уменьшенным содержанием антигенов адсорбированная жидкая)*], вакцина для профилактики вирусного гепатита В, дифтерии, коклюша и столбняка (Бубо-Кок*).

Среди зарубежных, зарегистрированных в России ассоциированных вакцин, широко применяются такие препараты, как Пентаксим* (вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b конъюгированная), выпускается в России (Нанолек), и Инфанрикс Гекса (помимо вышеуказанных компонентов, содержит также Гепатит В-компонент, тем самым полностью соответствуя схеме вакцинации, предусмотренной национальным календарем профилактических прививок России, выпускается совместным предприятием ООО «СмитКляйн Бичем — Биомед»). Проведенные исследования показывают, что использование комплексных вакцин допустимо даже в случае, если отдельные ее компоненты (гепатит В) вводятся дополнительно три и более раз, с учетом вакцинации в родильном доме и на 2-м месяце жизни. Подобная схема полностью безопасна и не создает дополнительной иммунной нагрузки.

Форсифицированные вакцины представляют собой конъюгацию иммунизирующего антигена с синтетическим носителем, многократно усиливающим иммунный ответ. Первым удачным примером такой вакцины является отечественная вакцина для профилактики гриппа инактивированная + азоксимера бромид [Гриппол (Вакцина гриппозная тривалентная полимер-субъединичная жидкая*)]. Это позволило снизить в 3 раза дозу гемагглютининов в каждом из 3 вакцинных штаммов по сравнению с таковой в зарубежных аналогах, повысить стабильность и активность антигенов.

В России производится более 40 видов вакцин. Практически все вакцины соответствуют требованиям ВОЗ.

Анатомические места и пути введения вакцин

Наиболее предпочтителен прием вакцин внутрь. Однако оральная иммунизация используется редко, преимущественно для профилактики тех забо-

леваний, при которых ЖКТ является тропным органом для возбудителя при естественной инфекции. Внутрь дают вакцину для профилактики полиомиелита Сэбина, вакцину для профилактики холеры, вакцину для профилактики брюшного тифа, вакцину для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентную, живую и некоторые другие. Значительно чаще препараты вводят парентерально: внутримышечно и подкожно, а также, как исключение, внутрикожно и накожно.

Метод иммунизации определяется реактогенностью и иммуногенностью вакцины. Очевидно, что высокореактогенные вакцины можно вводить только внутрикожно или даже накожно [вакцина для профилактики бруцеллеза, вакцина для профилактики туляремии, вакцина для профилактики чумы (Вакцина чумная живая*) и др.], тогда как слабореактогенные и низкоиммуногенные (вакцина для профилактики вирусного гепатита В, полисахаридная менингококковая В, АДС-М и др.) рекомендуется вводить внутримышечно, поскольку в этом случае быстрое распределение и усвоение иммунизирующего антигена обеспечивает более высокий иммунный ответ и, кроме того, при внутримышечном введении местная реакция бывает менее выраженной, чем при подкожном.

Живые вакцины (вакцина для профилактики кори, вакцина для профилактики паротита, вакцина для профилактики краснухи, вакцина для профилактики желтой лихорадки) предпочтительно вводить подкожно хотя бы потому, что этот путь менее болезненный и более безопасный. Васкуляризация и распределение иммунокомпетентных клеток в подкожной жировой клетчатке обеспечивают наиболее адекватный иммунный ответ на введение аттенуированных живых вакцин. Допускается и внутримышечное введение, однако категорически запрещается введение живых вакцин в системный кровоток.

При внутримышечном введении вакцины нужно исключить вероятность повреждения нервов и кровеносных сосудов. Современными инструкциями по применению отечественных сорбированных вакцин (АКДС, АДС, АДС-М, ГВ) местом внутримышечного введения является переднебоковая область верхней части бедра у детей первых 1,5–2 лет жизни. Ацеллюлярные коклюшные вакцины у детей старшего возраста допускается вводить в латеральную область средней дельтовидной мышцы плеча.

В настоящее время накоплен обширный фактический материал, показывающий, что введение любых иммунных препаратов в ягодичную мышцу чревато опасностью повреждения седалищного нерва с возникновением длительно сохраняющейся мышечной слабости, контрактуры, провисания стопы и замедления роста ноги на стороне повреждения. Возможны повреждения и других нервов, иннервирующих ягодичную область или проходящих через нее (верхний ягодичный нерв, задний бедренный кожный, половой и нижний ягодичный нервы), в результате небрежного выполнения манипуляции или в случае их аномального расположения. Отказ от введения вакцины в ягодицу мотивируется еще и тем, что у новорожденных и детей раннего возраста ягодичная область состоит преимущественно из жировой ткани, а четырехглавая мышца бедра хорошо развита с первых месяцев жизни, кроме того, в переднебоковой

области бедра нет важных нервов и кровеносных сосудов. Однако инъекция в среднебоковую область бедра может привести к попаданию вакцины близко к сосудисто-нервному пучку.

У детей старше 2–3 лет предпочтительнее вводить вакцину в дельтовидную мышцу (посредине между латеральным концом ости лопатки и дельтовидной бугристостью). Инъекций в трехглавую мышцу необходимо избегать из-за возможности травмирования лучевого, плечевого и локтевого нервов, а также глубокой артерии плеча. Иногда нарушение графика вакцинации требует одновременного введения нескольких вакцин. Как правило, их вводят в разные участки тела (в 2 плеча и 2 бедра). При необходимости введения более 4 вакцин одновременно допускается введение двух вакцин в одну часть тела (плечо или бедро), на расстоянии между инъекциями не менее 3 см (в зависимости от возраста ребенка и мышечной массы участка тела). Таким образом вводятся наименее реактогенные вакцины (противогриппозная, инактивированная полиомиелитная, вакцина против гепатита В).

Оптимальные способы применения конкретных зарубежных вакцин указаны в инструкции, прилагаемой к каждой упаковке вакцины. Эти рекомендации основаны на результатах клинических испытаний, в ходе которых была установлена максимальная эффективность иммунизации при указанном введении вакцины. Вместе с тем данные рекомендации не могут быть строго обязательными. Необходим индивидуальный подход к каждому ребенку в зависимости от количества инъекционного материала и размера мышцы, а также с учетом желания родителей и самого вакцинируемого.

Внутрикожные инъекции обычно делают в область наружной поверхности плеча (вакцина БЦЖ, БЦЖ-М) или внутренней поверхности предплечья. Накожная вакцинация часто применяется для введения живых вакцин против особо опасных инфекций (туляремия, чума, Ку-лихорадка).

Для вакцинации используют одноразовые шприцы и иглы. Осложнений, связанных непосредственно с инъекцией, как правило, не бывает, но все же при внутримышечных введениях возможны бактериальные абсцессы, внутримышечные кровоизлияния, кожные пигментации, тканевые некрозы, повреждения нерва и др. Технически неправильное внутрикожное введение вакцины БЦЖ способно вызвать холодные абсцессы, гранулему или некроз.

Важен размер иглы, которая определяет глубину введения препарата. Более длинная игла требуется при собирании кожи в складку и, наоборот, более короткая — при натягивании кожи. Большой диаметр иглы обеспечивает большую площадь всасывания и распространения вакцины, снижая, таким образом, риск появления гиперемии и отека в месте инъекции. Это особенно важно при оценке физического развития детей первых лет жизни, у которых может значительно различаться объем жировой ткани. У детей повышенного питания для внутримышечных инъекций необходимо использовать более длинные иглы для исключения подкожного введения вакцины (например, АКДС). При введении вакцины иногда бывает обморок, поэтому прививаемый должен лежать или сидеть. Кроме того, после введения вакцины ребенок остается под наблюдением в течение 30 мин на предмет оказания экстренной

помощи в случае возникновения анафилактической реакции. Сведения о прививке заносят в сертификат с указанием серии вакцины, даты введения, характера реакции.

КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Календарь профилактических прививок (см. Приложение), или график иммунизации, — это инструктивно закрепленная возрастная последовательность прививок, обязательных в данной стране. В России обязательными являются прививки против 12 инфекций: гепатита В, туберкулеза, пневмококковой инфекции, гемофильной инфекции, дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи и гриппа. В других странах перечень обязательных прививок может быть другим. Так, например, в США, кроме указанных, обязательны прививки против гепатита А, менингококковой инфекции, вируса папилломы человека, ротавирусной инфекции, но не обязательны прививки против туберкулеза.

При построении графика профилактических прививок в расчет берутся способность организма к полноценному иммунному ответу и достижение защиты ребенка от конкретного инфекционного заболевания в определенном возрасте. Необходимость защитить детей от ряда инфекций требует декретировать сроки проведения прививок с учетом возможности даже относительно низкого иммунного ответа. Так, например, известно, что введение вакцины АКДС и вакцины для профилактики полиомиелита в раннем младенческом возрасте вызывает меньший иммунный ответ, чем введение в более поздние сроки, но почти во всех странах мира вакцинация против этих инфекций начинается с 2-месячного возраста, а в некоторых развивающихся странах вакцинацию против полиомиелита начинают сразу после рождения. Эти факторы также напрямую влияют на количество доз вводимой вакцины в календаре прививок. Так, например, схема введения коклюш-содержащих вакцин 2+1 (двукратная вакцинация с ревакцинацией через 12 мес), используемая в некоторых странах, предполагает необходимость более длительного интервала между первыми двумя дозами (2 и более месяцев), что потенциально может быть опасным с точки зрения возможной встречи недопривитого ребенка с коклюшной палочкой.

Согласно отечественному календарю профилактических прививок, живые вакцины (корь, паротит, краснуха) рекомендуется вводить начиная с 12-месячного возраста. Более раннее введение этих вакцин нежелательно, поскольку есть опасность нейтрализации вакцинного вируса антителами, полученными от матери трансплацентарно.

Однако если мать неиммунна против этих инфекций, то ее ребенок может быть вакцинирован и в более ранние сроки (использование коревой вакцины у детей 6—8 мес). После введения живых вакцин, как известно, формируется иммунитет, поскольку ребенок переносит активную вакциноассоциированную инфекцию, и вводить повторные дозы при вакцинации как бы нет необходимости. Однако контрольные исследования показали, что у ряда детей в ходе

такой иммунизации вообще не формируется иммунитет, поэтому в календарях практически всех стран рекомендуется повторная прививка, но уже не столько с целью повышения иммунитета, сколько в расчете на серонегативных. Так, в связи с эпидемической ситуацией по кори в ряде стран вакцина против кори может быть введена детям с 6-месячного возраста, однако впоследствии они дополнительно вакцинируются еще два раза. В связи с этим по нашему календарю вакцина против эпидемического паротита, краснухи и кори вводится двукратно — в 12 мес и 6 лет. Возраст повторной иммунизации в 6 лет связан не столько с иммунологическими аспектами, требующими минимального интервала между двумя дозами живых вакцин в 6–10 нед, а с организационными процессами. Охват второй прививкой против кори, краснухи и эпидемического паротита в 6-летнем возрасте позволяет допривить практически все детское население перед плановым поступлением в школу.

В отличие от живых вакцин инактивированные вакцины вызывают менее напряженный иммунный ответ, поэтому для эффективности защиты их вводят несколько раз, а ревакцинацию делают на протяжении всей жизни (АДС-М, аАКДС-М, гриппозные вакцины).

Отдельного рассмотрения заслуживает вакцинация против туберкулеза. Дело в том, что заболеваемость туберкулезом зависит главным образом от социальных факторов, поэтому массовая вакцинация против этой инфекции в ряде стран не считается обязательной и не внесена в календарь прививок. В развитых странах вакцинацию против туберкулеза проводят только в группах риска. В нашей стране согласно принятому календарю вакцинируют всех детей в периоде новорожденности (3–7-й день жизни). Ревакцинация проводится неинфицированным детям в возрасте 7 лет при отрицательной туберкулиновой пробе Манту.

Одновременное введение вакцин

Одновременное введение всех вакцин, положенных по возрасту, безопасно и эффективно. В бюллетене Американской академии педиатрии сообщается, что одновременное введение вакцин против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи, ГВ и гемофильной инфекции типа b (9 компонентов) дает иммунологический эффект, аналогичный таковому при отдельной вакцинации. Частота побочных реакций не увеличивается. Есть мнение, что можно одновременно вводить до 15 компонентов вакцин и более. Естественно, это существенно облегчает соблюдение календаря профилактических прививок даже при его расширении.

По отечественному календарю, вакцину АКДС разрешается сочетать с полиомиелитной вакциной (ИПВ или оральной полиомиелитной вакциной (ОПВ), вакциной для профилактики вирусного гепатита В. Нет возражений и против одновременного введения вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи и ГВ.

Если повторная явка ребенка невозможна или нужно восстановить календарь профилактических прививок у ребенка, ранее не вакцинированного (особенно в случае его выезда за пределы страны), ВОЗ рекомендует вводить

одновременно все вакцины в соответствии с возрастом, включая АКДС, ИПВ, ОПВ, тривакцину против кори, краснухи, паротита и ГВ.

В настоящее время во многих странах применяют различные комбинированные вакцины, среди которых заслуживают особого внимания следующие:

- ▶ АКДС + вакцина гемофильная тип b конъюгированная + ГВ + ИПВ;
- ▶ аАКДС-Геп В + Нib (вакцина против дифтерии, столбняка, гепатита В, коклюша бесклеточная адсорбированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b, конъюгированная);
- ▶ КПК (корь, паротит, краснуха);
- ▶ КПК (корь, паротит, краснуха) + ветряная оспа.

В табл. 2.1 приведены сочетания вакцин, разрешенные к одномоментному (в 1-й день) применению в РФ.

Таблица 2.1. Допустимые сочетания вакцин при их одномоментном введении

Препарат	Допустимое сочетание
Вакцина для профилактики туберкулеза, БЦЖ. Вакцина туберкулезная для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М [*])	Вакцина для профилактики вирусного гепатита В (в разные дни)
Живая вакцина для профилактики полиомиелита	АКДС, АДС, АДС-М, анатоксин дифтерийный [Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АД-М-анатоксин) [*]], вакцина для профилактики вирусного гепатита В
АКДС	Вакцина для профилактики полиомиелита, вакцина для профилактики вирусного гепатита В
АДС, АДС-М, анатоксин дифтерийный [Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АД-М-анатоксин) [*]]	Вакцина для профилактики полиомиелита, химическая сорбированная вакцина для профилактики брюшного тифа, вакцина для профилактики вирусного гепатита В, вакцина для профилактики желтой лихорадки
Вакцина для профилактики кори	Вакцина для профилактики вирусного гепатита В
Вакцина для профилактики паротита	Вакцина для профилактики вирусного гепатита В
Вакцина для профилактики вирусного гепатита В	БЦЖ, БЦЖ-М, АКДС, вакцина для профилактики полиомиелита, вакцина для профилактики кори, вакцина для профилактики паротита, АДС, АДС-М, анатоксин дифтерийный [Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АД-М-анатоксин) [*]]
Вакцина для профилактики бешенства	Анатоксин столбнячный
Вакцина для профилактики бруцеллеза (Вакцина бруцеллезная живая [*])	Вакцина для профилактики Ку-лихорадки, вакцина для профилактики чумы и вакцина для профилактики туляремии
Химическая сорбированная вакцина для профилактики брюшного тифа	АДС-М, анатоксин дифтерийный [Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АД-М-анатоксин) [*]]
Вакцина гемофильная тип b конъюгированная	АКДС-вакцина, АДС-анатоксин

Окончание табл. 2.1

Препарат	Допустимое сочетание
Вакцина для профилактики желтой лихорадки	Вакцина для профилактики холеры (старше 15 лет). АДС. АДС-М анатоксины
Вакцина для профилактики Ку-лихорадки	Вакцина для профилактики бруцеллеза
Вакцина для профилактики туляремии	Вакцина для профилактики чумы (все возрасты), вакцина для профилактики бруцеллеза (взрослые)
Вакцина для профилактики холеры	Вакцина для профилактики желтой лихорадки (старше 15 лет)
Вакцина для профилактики чумы	Вакцина для профилактики бруцеллеза и вакцина для профилактики туляремии

При проведении одномоментных прививок должны быть учтены противопоказания к каждому из препаратов.

Совмещение отечественных и зарубежных вакцин

Отечественные вакцины АКДС, ОПВ, ИПВ, вакцина для профилактики кори, вакцина для профилактики паротита, вакцина для профилактики вирусного гепатита В, БЦЖ полностью соответствуют международному стандарту как по иммуногенности, так и по безопасности, что многократно подтверждалось международными организациями, контролирующими их качество. Как в отечественных, так и в зарубежных вакцинах главным компонентом является иммунизирующий антиген. В отечественной вакцине АКДС иммунизирующий антиген представлен убитыми коклюшными бактериями, анатоксином дифтерийным и анатоксином столбнячным. В качестве консерванта эти вакцины содержат минимальное количество мертиолята, а в качестве адсорбента — алюминия гидроксид. Несущественные различия между препаратами отечественного и зарубежного производства в основном касаются количества иммунизирующих антигенов. Отечественные и зарубежные технологии изготовления живых вакцин против полиомиелита, кори, эпидемического паротита также не имеют принципиальных различий.

Во всех образцах отечественных и зарубежных живых вакцин в качестве иммунизирующего компонента выступают ослабленные вирусы. Различны лишь штаммы-изоляты, а также клеточные субстраты для культивирования вакцинного вируса. Так, например, по отечественной технологии, для выращивания вирусов кори и паротита используется эмбриональная культура фибробластов японских перепелов, тогда как в зарубежных аналогах — культура фибробластов куриного эмбриона. Эти технологические различия не могут иметь отношения к качеству вакцинного штамма вируса, но их необходимо учитывать при прогнозировании реакций и осложнений. Так, если у пациента имеется аллергия к овальбумину (белку куриных яиц), то ему противопоказаны живые вакцины против кори и паротита зарубежного производства, а вакцинация должна проводиться отечественными вакцинами.

Нет существенных различий и в качестве отечественных вакцин против ГВ (комбиотех[®], ДНК рекомбинантная НПО «Вирион» и др.) и зарубежных ана-

логов [вакцина для профилактики вирусного гепатита В (Энджерикс В[®]) — Бельгия, НВ-VAX — США и вакцина для профилактики вирусного гепатита В (Эувакс В[®]) В — Южная Корея, вакцина для профилактики вирусного гепатита В (Шанвак-В[®]) — Индия и др.]. Во всех этих вакцинах иммунизирующий антиген представлен поверхностным антигеном вируса ГВ, который получают рекомбинантным путем (участок гена вируса ГВ, кодирующий НВsAg, встраивается в ДНК дрожжевой клетки). Различия между этими вакцинами выявляются лишь в степени очистки получаемого рекомбинантным путем НВsAg, что определяет их реактогенность.

Отечественная вакцина БЦЖ и ее зарубежные аналоги представляют собой микобактерии туберкулеза Кальметта—Герена (микобактерии туберкулеза бычьего типа). Хотя существуют некоторые антигенные различия, до настоящего времени не удалось выявить существенных различий в протективной активности используемых вакцинных штаммов. Выявляемые различия штаммов микроорганизмов, используемых для изготовления вакцин, не меняют формирующегося иммунитета (антитоксический, антимикробный и др.) и не сказываются на протективной активности. Таким образом, нет принципиальных возражений против использования отечественных и зарубежных вакцин для специфической профилактики той или иной инфекции. Вакцинацию, начатую отечественными препаратами, можно продолжать зарубежными вакцинами и наоборот. Например, взаимозаменяемы вакцины против дифтерии, столбняка, полиомиелита и коклюша [АКДС + полиомиелит и вакцина Пентаксим для профилактики дифтерии, коклюша бесклеточная, полиомиелита, столбняка, гемофильной инфекции типа b], живые вакцина для профилактики полиомиелита, ИПВ, вакцины против ГВ, ГА, вакцины против кори, паротита (как тривакцины, так и моновакцины), гриппа. При необходимости вакцинацию, начатую отечественным препаратом АКДС, можно продолжить вакциной Пентаксим и наоборот. Также можно применять зарубежные вакцины MMR, вакцину для профилактики кори, краснухи и паротита (MMR II[®]) и другие для ревакцинации у детей, получивших в качестве 1-й дозы отечественную вакцину для профилактики кори или вакцину для профилактики паротита. Аналогичным образом можно поступать при совместимости прочих отечественных и зарубежных вакцин [Комбиотех[®], вакцина для профилактики вирусного гепатита В (Энджерикс В[®], Эувакс В[®]) и др.], прошедших регистрацию в нашей стране. Отмена ограничений в этой области увеличивает число своевременно вакцинируемых без увеличения частоты побочных реакций, но с созданием такого же напряженного иммунитета, как и при использовании только отечественных или только зарубежных препаратов.

Вакцинация с нарушением календаря профилактических прививок

Декретированные календарем профилактических прививок схемы и дозы введения вакцин считаются оптимальными для достижения напряженного иммунитета при минимальных реакциях на вакцинацию. Однако в практической работе педиатрам постоянно приходится встречаться с нарушениями

календаря профилактических прививок. Возникают различные вопросы: как поступить, если вакцинация не была проведена в декретированном возрасте, что делать, если прививки были пропущены, можно ли изменять дозу вакцинного препарата у неиммунизированного ребенка при эпидпоказаниях? Эти и многие другие проблемы, встающие перед педиатрами при нарушении календаря прививок, нужно решать в каждом случае индивидуально.

Отсроченная вакцинация. Если надо вакцинировать ребенка старше 1 года, не получившего ни одной прививки, то следует либо одновременно ввести все положенные по возрасту вакцины, либо осуществить вакцинацию по индивидуальному календарю. При этом желательно соблюсти интервал между разными прививками не менее 4 нед.

Пропущенные прививки. Если пропущен декретированный срок вакцинации, то пробел в последовательности прививок не требует повторения всей серии. Вакцинацию в этих случаях продолжают так же, как если бы график иммунизации не нарушался, при этом для ребенка следует составить индивидуальный календарь прививок. Если у врача есть сомнения в возможности следовать ему, можно одновременно ввести все вакцины, предусмотренные в этом возрасте, с учетом предыдущих и пропущенных вакцинаций.

Выбор очередности вводимых вакцин в рамках «догоняющей» иммунизации должен определяться комплексом факторов, из которых наиболее важным является эпидемиологическая обстановка по той или иной вакциноуправляемой инфекции. Так, в настоящее время всех детей старше 1 года жизни рекомендуется первично вакцинировать против кори. Если вакцинация проводится в предэпидемический по гриппу период, следует в первую очередь сделать прививку противогриппозной вакциной.

Если было пропущено введение АКДС, ИПВ, ОПВ или вакцины для профилактики вирусного гепатита В, прививать следует во время следующего посещения, как если бы прививки проводились строго по календарю. При утраченной информации о проведенных прививках детей надлежит считать неиммунными, им проводят вакцинацию по принятому календарю, если нет возможности определить уровень специфических антител. Вакцинацию БЦЖ-М выполняют только после туберкулиновой пробы. Это необходимо для профилактики специфического осложнения — БЦЖита — у детей, которые уже имели контакт с туберкулезной инфекцией до вакцинации. Дополнительная вакцинация не приносит вреда уже иммунным лицам. В связи с этим по эпидпоказаниям допускается введение вакцины, в том числе и повторное, лицам с сомнительными указаниями на перенесенную инфекцию. Теоретически в этих случаях правильнее определить уровень специфических антител в крови, но, по справедливому замечанию зарубежных педиатров, исследование антител может быть дороже вакцины, а дополнительный антигенный стимул может оказаться не лишним.

Изменение дозы вакцинных препаратов. Доза вакцины играет существенную роль в формировании полноценного иммунного ответа. Рекомендуемые в инструкциях по применению вакцин дозы устанавливались на основании экспериментальных данных и проверялись в многочисленных клинических

испытаниях, поэтому их следует считать оптимальными в плане как иммуногенности, так и реактогенности. Снижение рекомендованных доз может привести к созданию неполноценного иммунитета и к негативным последствиям.

Иммунный ответ на антигены вакцины имеет определенный дозозависимый эффект. Так, высокие дозы антигена индуцируют выработку большего количества антител и больше стимулируют Т-клетки памяти, однако именно низкие дозы бустер-вакцин обеспечивают высокую аффинность выработанных антител, в то время как чрезмерно высокая доза антигена бустер-вакцин может снижать качество аффинности. Так, существует мнение, что широкое использование в России бустер-вакцины АДС-М (с уменьшенной дозой дифтерийного антигена) явилось одной из причин эпидемии дифтерии 1990-х гг. в нашей стране. Проверочные исследования показали, что у лиц, вакцинированных АДС-М и анатоксином дифтерийным [Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АД-М-анатоксин)*], иммунитет часто бывает ниже протективного, а нередко вообще отсутствует.

Нежелательно и увеличение рекомендованной дозы, чреватое резким усилением как местной, так и общей реакции. Однако в ряде случаев для достижения полноценного иммунного ответа рекомендуется прибегать к более высоким дозам. Например, у больных с иммунодефицитом или у пролеченных иммунодепрессивными препаратами, находящихся на гемодиализе, для создания полноценного иммунитета против ГВ рекомендуется 4-кратное увеличение дозы рекомбинантной вакцины.

Есть также основание полагать, что более высокая доза живой вакцины не умножает числа нежелательных побочных реакций и не усиливает их. Исключение составляют вакцина БЦЖ и вакцины против особо опасных инфекций (чума, бруцеллез, туляремия, желтая лихорадка). Столь же опасно и увеличение доз инактивированных вакцин (АКДС, вакцины для профилактики брюшного тифа, вакцины для профилактики холеры, вакцины для профилактики лептоспироза и др.).

При одновременном введении инактивированных вакцин и иммуноглобулина увеличение дозы соответствующих вакцин не показано.

Одновременное введение иммуноглобулина человека против гепатита В, полиомиелита или бешенства и соответствующей вакцины не ухудшает иммунный ответ и создает немедленную защиту в виде пассивно-активного иммунитета. Вместе с тем нельзя вводить одновременно с иммуноглобулинами живые вакцины против кори, краснухи, эпидемического паротита, поскольку возможна нейтрализация вакцинного вируса введенными антителами. И если ребенок по каким-либо причинам получал иммуноглобулин, ему следует вводить живую вакцину только спустя 3 мес после этого. А если в течение 2 нед после введения живой вакцины ребенок получил иммуноглобулин, ему рекомендуется повторить инъекцию вакцины через 3 мес.

Ряд исследований демонстрируют сохранение эффективности иммунизации при снижении интервала между введением двух доз вакцин менее 4 нед. Так, ребенок, привитый вакциной АКДС, по экстренным показаниям должен

быть иммунизирован против бешенства, несмотря на возможное сокращение интервала между этими прививками. Тем не менее установленный по календарю интервал в 4 нед между вводимыми вакцинами позволяет дифференцировать патологию поствакцинального периода от интеркуррентных заболеваний. Строгое сохранение 4-недельного интервала должно быть при парентеральном введении живых вакцин, например, против кори, краснухи, паротита и ветряной оспы, если они не вводятся одновременно. Это связано с возможным эффектом интерференции. Так, на вакцинацию против кори вырабатываются интерфероны, способные инактивировать последующую живую вакцину.

ПАТОЛОГИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Патологию, возникающую в поствакцинальном периоде, делят на 3 группы.

1. Присоединение интеркуррентной инфекции в поствакцинальном периоде и осложнения, связанные с сочетанным течением инфекционного и вакцинального процессов. Присоединение какой-либо интеркуррентной инфекции может изменить и утяжелить реакцию организма на прививку, а в ряде случаев — способствовать развитию поствакцинальных осложнений.
2. Обострение хронических и первичные проявления латентных заболеваний. При этом прививки служат не причиной, а скорее условием, благоприятствующим развитию указанных процессов.
3. Вакцинальные необычные реакции и осложнения, вызванные самой вакциной («истинные»).

К *вакцинальным реакциям* относят комплекс клинических и параклинических проявлений, стереотипно развивающихся после введения конкретного препарата. Их выраженность и частоту определяет реактогенность вакцины.

К *поствакцинальным осложнениям* относят тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья, развивающиеся вследствие профилактических прививок.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2012), любое неблагоприятное с медицинской точки зрения проявление, возникшее после иммунизации, называется «побочное проявление после иммунизации» (ПППИ), при этом оно может не иметь причинно-следственную связь с вакциной или процессом вакцинации. ПППИ разделяют на серьезные и несерьезные и классифицируют как связанные, возможно связанные, не связанные или не имеющие достаточно доказательств для определения связи с вакциной или процессом вакцинации.

Несерьезные (незначительные) реакции, связанные с введенной вакциной, в нашей стране в настоящее время трактуются как обычные (нормальные) вакцинальные реакции (местные и общие).

Вакцинальные реакции

Различают местные и общие вакцинальные реакции.

К местным относят все реакции, возникающие в месте введения препарата. Неспецифические местные реакции появляются в течение 1–2 сут после при-

вивки в виде гиперемии и отека продолжительностью 24—48 ч. При применении адсорбированных препаратов, особенно подкожном, в месте введения может образоваться инфильтрат. При повторном введении анатоксинов могут развиваться чрезмерно сильные местные реакции, распространяющиеся на всю ягодичцу, а иногда захватывающие поясницу и бедро. Эти реакции имеют аллергическую природу, общее состояние ребенка при этом не нарушается. Доказано, что вакцинация в переднелатеральную поверхность верхней трети бедра достоверно реже сопровождается местной реакцией, чем внутриягодичная инъекция.

Местные реакции, как правило, не требуют лечения; при развитии чрезмерно сильных местных реакций следует дать внутрь один из антигистаминных препаратов. Сильная местная реакция (отек, гиперемия диаметром 8 см и более) является противопоказанием к последующему применению данного препарата. Так, цельноклеточная коклюшная вакцина может быть заменена на ацеллюлярную для дальнейшего продолжения курса прививок. Сплит-вакцина против гриппа может быть заменена на субъединичную.

При введении живых бактериальных вакцин развиваются специфические местные реакции, которые обусловлены инфекционным вакцинальным процессом в месте аппликации препарата. Они появляются по истечении определенного срока после прививки и служат непременным условием для развития иммунитета. Так, при внутрикожной иммунизации новорожденных вакциной БЦЖ и БЦЖ-М (реже) в месте введения через 6—8 нед развивается специфическая реакция в виде инфильтрата диаметром 5—10 мм с небольшим узелком в центре и с образованием корочки, в ряде случаев отмечается пустуляция. Обратное развитие изменений занимает 2—4 мес, а иногда и больше. На месте развившейся реакции остается поверхностный рубчик размером 3—10 мм. При атипичной реакции у ребенка нужна консультация фтизиатра.

К общим вакцинальным реакциям относят изменение состояния и поведения ребенка, как правило, сопровождающееся повышением температуры. После введения инактивированных вакцин общие реакции развиваются спустя несколько часов до 2-х суток, их продолжительность обычно не превышает 48 ч. При повышении температуры до 38 °С и выше они могут сопровождаться беспокойством, нарушением сна, анорексией, миалгией. Общие реакции после иммунизации живыми вакцинами развиваются на высоте вакцинального инфекционного процесса, т.е. через 4—7 сут, иногда до 14 сут. Помимо вышеперечисленной симптоматики, они могут сопровождаться появлением катаральных симптомов, кореподобной сыпью (вакцина для профилактики кори), одно- или двусторонним воспалением слюнных желез (вакцина для профилактики паротита), лимфаденитом заднешейных и затылочных узлов (вакцина для профилактики краснухи). При гипертермических реакциях у отдельных детей возможно развитие фебрильных судорог, которые, как правило, бывают кратковременными. Частота развития судорожных (энцефалических) реакций составляет для АКДС-вакцины 4:100 000. Введение АКДС-вакцины может стать причиной непрерывного пронзительного крика в течение нескольких часов. Это может быть следствием временного относительного повышения внутричерепного давления.

При сильных общих реакциях назначают симптоматическую терапию.

В соответствии с приказом Минздрава России от 18.12.97 № 375 температурная реакция на дозу вакцины, превышающая 40 °С, является противопоказанием к последующему введению данного препарата.

К числу наименее реактогенных препаратов национального календаря профилактических прививок относятся вакцина для профилактики полиомиелита, вакцина для профилактики паротита, вакцина для профилактики краснухи, вакцина для профилактики вирусного гепатита В, инактивированная конъюгированная вакцина для профилактики гриппа и анатоксины.

Поствакцинальные осложнения

В России серьезные ПППИ, связанные с вакцинацией, приравниваются к поствакцинальным осложнениям. В соответствии с Федеральным законом от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» к поствакцинальным осложнениям относятся тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок.

Поствакцинальные осложнения в виде вакцинно-ассоциированного полиомиелита, генерализованной БЦЖ-инфекции, энцефалита после вакцины для профилактики кори встречаются с частотой 1 и менее на 1 млн вакцинированных. Возможность случайного совпадения развившейся патологии с вакцинацией достаточно велика. Рабочая группа ВОЗ по неблагоприятным реакциям после вакцинации (Оттава, 1991) предложила использовать следующие понятия:

- ▶ местные неблагоприятные явления (абсцесс в месте введения, гнойный лимфаденит, тяжелая местная реакция);
- ▶ неблагоприятные явления со стороны ЦНС (острый паралич, энцефалопатия, энцефалит, менингит, судороги);
- ▶ прочие неблагоприятные события (аллергические реакции, анафилактический шок, артралгии, генерализованная БЦЖ-инфекция, остит/остеомиелит, гипотензивно-гипореспонсивное (коллаптоидное) состояние, пронзительный крик, сепсис, синдром токсического шока). В табл. 2.2 приведены основные клинические формы осложнений после применения вакцин национального календаря прививок и время их развития после иммунизации.

Таблица 2.2. Осложнения, имеющие причинную связь с вакцинацией

Клинические формы осложнений	Вакцины	Сроки развития после прививки
Анафилактический шок	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 12 ч
Тяжелые генерализованные аллергические реакции (рецидивирующий ангионевротический отек — отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла и др.)	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 5 дней
Синдром сывороточной болезни	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 15 дней

Окончание табл. 2.2

Клинические формы осложнений	Вакцины	Сроки развития после прививки
Энцефалит	АКДС, АДС Вакцина для профилактики кори	До 3 дней 5–15 дней
Другие поражения ЦНС с генерализованными или фокальными проявлениями: • энцефалопатия; • серозный менингит; • неврит, полиневрит	АКДС, АДС Вакцина для профилактики кори Вакцина для профилактики паротита Инактивированные вакцины	До 3 дней 5–15 дней До 25 дней До 30 дней
Резидуальные судорожные состояния, афебрильные судороги (появившиеся после прививки при температуре ниже 38,5 °С и отсутствовавшие до прививки), повторившиеся в течение первых 12 мес после прививки	АКДС, АДС, вакцина для профилактики кори, вакцина для профилактики паротита, вакцина для профилактики краснухи	До 3 дней 5–10 дней
Вакцинно-ассоциированный полиомиелит: • у привитого здорового; • у привитого с иммунодефицитом; • у контактного лица	ОПВ	5–30 дней 5 дней–6 мес До 60 дней
Тромбоцитопеническая пурпура	Вакцина для профилактики кори, вакцина для профилактики краснухи	10–25 дней
Артралгия, артрит	Вакцина для профилактики краснухи	5–40 дней
Генерализованная инфекция, вызванная вакциной (генерализованный БЦЖ-ит)	БЦЖ, БЦЖ-М	После 6 нед
Остеит (остит, остеомиелит), вызванный вакциной	БЦЖ, БЦЖ-М	После 6 нед
Лимфаденит, келоидный рубец	БЦЖ, БЦЖ-М	После 6 нед

Различают также:

- ▶ осложнения, вызванные нарушениями правил и техники вакцинации;
- ▶ осложнения, вызванные вакциной как таковой (истинные поствакцинальные осложнения);
- ▶ события, косвенно связанные с вакцинацией (например, фебрильные судороги в результате температурной реакции, вызванной вакциной);
- ▶ случайные совпадения (например, интеркуррентное заболевание в поствакцинальном периоде).

Осложнения вследствие ошибок

К осложнениям, развивающимся при нарушении техники вакцинации, относят холодные абсцессы при подкожном введении вакцины БЦЖ, а также длительно сохраняющиеся инфильтраты после поверхностного подкожного введения адсорбированных препаратов.

Нарушение стерильности вакцины является причиной развития гнойно-септических осложнений, в отдельных случаях завершающихся синдромом токсического шока с летальным исходом. Необходимо строго соблюдать сроки и условия хранения препаратов во вскрытых ампулах (флаконах), определенные инструкциями по их применению. Особое внимание при этом должно быть уделено вакцинам, в составе которых отсутствуют консерванты. Категорически запрещается преждевременное вскрытие ампул (флаконов) независимо от наличия в препарате консерванта.

К развитию сильных общих и местных реакций может привести введение вакцины в большей дозе, что происходит или в результате ошибки, или при плохом перемешивании адсорбированного препарата.

При выявлении факта введения увеличенной дозы инактивированной вакцины необходимо однократно парентерально ввести один из антипиретиков и антигистаминный препарат, а при увеличении дозы живых бактериальных вакцин — провести курс терапии соответствующим антибиотиком (4–5 дней при введении живых вакцин против особо опасных инфекций, более длительный срок — при введении вакцины БЦЖ).

На основании Приложения к приказу МЗ и СР от 30.10.2007 г. № 673 «О внесении изменений в приказ Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229 "О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям"» вакцину БЦЖ-М используют для вакцинации всех новорожденных, вакцину БЦЖ — в субъектах Российской Федерации с показателями заболеваемости, превышающими 80 на 100 тыс. населения, а также при наличии в окружении новорожденного больных туберкулезом. В вакцине БЦЖ-М, как и в зарубежных педиатрических вакцинах БЦЖ, содержание бактериальной массы в прививочной дозе уменьшено вдвое.

При увеличении дозы живых вакцин (вакцины для профилактики кори, вакцины для профилактики паротита, вакцины для профилактики краснухи, вакцины для профилактики полиомиелита) достаточно ограничиться наблюдением за привитым.

Причиной развития аллергических осложнений немедленного типа может служить нарушение «холодовой цепи». При повышении температуры или замораживании—оттаивании адсорбированных препаратов происходит десорбция антигенов, что приводит к их быстрому поступлению в систему циркуляции. В случае высокого титра антител у прививаемого может произойти реакция антиген—антитело. На нарушения температурного режима хранения и транспортировки адсорбированных препаратов указывает образование быстро оседающих агломератов.

Аллергические реакции немедленного типа, в том числе анафилактический шок, не исключены при введении сенсibilизированным лицам гетерологичных сывороточных препаратов без соблюдения правил, определенных инструкциями. Инструкции предусматривают:

- ▶ обязательную предварительную внутрикожную пробу с разведенным 1:100 препаратом;

- ▶ последующее подкожное введение (в область плеча) лицам с отрицательной кожной пробой (размер гиперемии и/или отека через 20 мин менее 1 см) 0,1 мл неразведенного препарата;
- ▶ при отсутствии через 30–60 мин общей и местной реакции — внутримышечное введение всей дозы препарата.

Положительная реакция на внутрикожное введение разведенного препарата или 0,1 мл неразведенной сыворотки является противопоказанием к их применению в профилактических целях.

Истинные поствакцинальные осложнения

Они могут быть обусловлены:

- ▶ инфекционным вакцинальным процессом (живые вакцины);
- ▶ сенсibilизацией;
- ▶ аутосенсibilизацией;
- ▶ реверсией вирулентных (живые вакцины) или токсигенных (анатоксины) свойств;
- ▶ влиянием на генетический аппарат клетки.

На практике достаточно часто встречается сочетание перечисленных механизмов, при этом благодаря первым 4 вакцинация может спровоцировать проявление вялотекущей или латентной инфекции или послужить причиной первого проявления заболевания неинфекционной природы.

В развитии сенсibilизации решающая роль принадлежит неспецифическим компонентам препарата (белки субстрата культивирования, антибиотики, консерванты). Присутствие этих веществ в прививочной дозе вакцин национального календаря прививок отражено в табл. 2.3.

Таблица 2.3. Вещества, входящие в состав вакцин

Препарат	Консервант	Антибиотики	Гетерологические белки
АКДС-вакцина	Мертиолят 50 мкг		
АДС, анатоксин дифтерийный [Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АД-М-анатоксин)*], анатоксин столбнячный	Мертиолят 50 мкг		
Вакцина для профилактики вирусного гепатита В	Мертиолят 50 мкг		Следы дрожжевых белков
Вакцина для профилактики полиомиелита		Канамицин не более 25 мкг в 1 дозе	
Вакцина для профилактики кори		Канамицин или мономицин не более 25 мкг в 1 дозе	Сыворотка крупного рогатого скота (следы), белки яйца (следы)*
Вакцина для профилактики паротита		Канамицин или мономицин не более 25 мкг в 1 дозе	Сыворотка крупного рогатого скота (следы), белки яйца (следы)*

Окончание табл. 2.3

Препарат	Консервант	Антибиотики	Гетерологические белки
Вакцина для профилактики краснухи		Канамицин или мономицин не более 25 мкг в 1 дозе	

Парапелиного — отечественные вакцины; куриного — зарубежные вакцины.

Современная технология производства вакцин, методы, применяемые для контроля их качества (в том числе на этапах изготовления), требования, предъявляемые к результатам контроля, гарантируют выпуск качественных препаратов. Российские фармакопейные статьи, определяющие вышеуказанное качество, полностью соответствуют стандартам ВОЗ, и все отечественные вакцины национального календаря прививок по эффективности и реактогенности не отличаются от лучших зарубежных препаратов, а в ряде случаев и превосходят их.

Чтобы избежать неблагоприятного воздействия веществ, не определяющих иммуногенность вакцин, требованиями ВОЗ введены их строгие лимиты. Так, содержание белков гетерологичной сыворотки в прививочной дозе ограничено 1 мкг, а гетерологичной ДНК — 100 пкг. При изготовлении вакцин запрещено использование антибиотиков с высокой сенсибилизирующей активностью и токсичностью (пенициллин, стрептомицин, тетрациклины). Применяются антибиотики из группы аминогликозидов, содержание которых в препаратах живых вирусных вакцин находится на минимальном уровне (см. табл. 2.3).

Дифференциальная диагностика поствакцинальной патологии

Афебрильные судороги, возникшие в поствакцинальном периоде, надо дифференцировать с эпилепсией, опухолью мозга, прогрессирующей энцефалопатией, лейкоцистрофией и др. Их следует также отличать от спазмофильических судорог, развивающихся при активном рахите с гипокальциемией. При установлении диагноза спазмофилии нужно учитывать избыточную массу тела ребенка, клинические признаки рахита, преобладание в рационе каш, снижение уровня кальция в крови.

Из заболеваний неинфекционной природы, возникающих из-за инъекции вакцины в область ягодицы, возможно травматическое повреждение седалищного нерва, признаки которого в виде беспокойства и щажения ноги, на стороне которой была сделана инъекция, наблюдаются с 1-го дня. Эти же признаки после введения ОПВ могут быть проявлением вакцинно-ассоциированного полиомиелита, развивающегося в течение 4–30 дней.

Тромбоцитопения входит в число вероятных осложнений после введения вакцины для профилактики краснухи. Фебрильные судороги в поствакцинальном периоде могут быть связаны с интеркуррентным заболеванием (грипп, ОРВИ и др.).

При возникновении на фоне фебрильной температуры общемозговых симптомов, судорог и менингеальных знаков необходимо в первую очередь исключить менингококковую инфекцию.

Своевременное распознавание менингококковой инфекции имеет решающее значение для судьбы ребенка. Если начало клинических проявлений генерализованной инфекции пришлось на вакцинальный период, то можно ошибочно предположить, что резкий подъем температуры до 38–40 °С, часто с ознобом и рвотой, является реакцией на прививку. При сохранении этих симптомов более 2–3 дней и/или появлении менингеальных симптомов (ригидность затылочных мышц, симптомы Брудзинского, Кернига, выбухание родничка и др.), потере сознания, а также при геморрагической сыпи следует немедленно госпитализировать больного и сделать спинномозговую пункцию. Однако даже при отсутствии этих симптомов необычная реакция на прививку в виде резкого угнетения или возбуждения ребенка, бледности, адинамии должна насторожить врача. При менингококковом менингите на первый план выступают гиперестезия, упорная церебральная рвота, не связанная с приемом пищи и не приносящая облегчения, клонико-тонические судороги и пронзительный монотонный плач у детей грудного возраста, а также менингеальные знаки.

Наряду с менингококковым менингитом в поствакцинальном периоде могут развиваться гнойные менингиты другой этиологии, а также серозные менингиты, вызванные энтеровирусами, вирусом эпидемического паротита и др.

Общемозговой симптоматикой порой сопровождаются токсические формы гриппа, пневмония, кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез и др.), развитие которых также не исключено в поствакцинальном периоде.

Для дифференциальной диагностики поствакцинальных осложнений с интеркуррентными заболеваниями необходимо учитывать не только клинические проявления, но и время их развития. Так, после прививок АКДС, АДС, АДС-М и других инактивированных вакцин повышение температуры тела, ухудшение общего состояния, судорожный синдром возникают в первые 2 дня, чаще в 1-е сутки после вакцинации.

Побочные реакции после введения живых вирусных вакцин (корь, паротит, краснуха, желтая лихорадка), связанные с репликацией вакцинного вируса, развиваются с 5-го по 15-й день после прививки. В эти сроки могут наблюдаться лихорадка, недомогание, а также сыпь (при введении вакцины для профилактики кори), припухлость околоушных желез (у детей, привитых против паротита), артралгия и лимфаденопатия (при иммунизации вакциной для профилактики краснухи). Обычно эти реакции проходят в течение нескольких дней после назначения симптоматической терапии, если же они наблюдаются до 4–5-го дня или после 15–20-го дня от введения живых вирусных вакцин, то, как правило, не связаны с прививкой. Что касается относительно редкой формы вакцинальной патологии после применения вакцины для профилактики паротита — серозного менингита, то его развитие наступает в более поздние сроки: от 10-го до 25-го дня после прививки.

Чтобы выяснить, явилось ухудшение состояния ребенка следствием присоединения интеркуррентного заболевания или осложнением прививки, необходимо тщательно собрать сведения об инфекционных заболеваниях в семье, в детском коллективе, по возможности установить других заболевших со схожими клиническими симптомами.

У детей раннего возраста интеркуррентными заболеваниями чаще всего являются ОРЗ (моно- и микст-инфекции), грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальная, аденовирусная, микоплазменная, пневмококковая, стафилококковая и другие инфекции.

Если вакцинация проведена в инкубационном периоде этих заболеваний, они могут осложниться ангиной, синуситом, отитом, синдромом крупа, obstructивным бронхитом, бронхиолитом, пневмонией и др.

Необходимо исключить интеркуррентную энтеровирусную инфекцию (ЭВИ) (ЕСНО, Коксаки) с острым началом (подъем температуры до 39–40 °С, головная боль, боль в глазных яблоках, рвота, головокружение, расстройство сна), герпетическую ангину, экзантему и симптомы поражения менингеальных оболочек и ЖКТ. Заболевание имеет выраженную весенне-летнюю сезонность («летний грипп») и может распространяться не только воздушно-капельным, но и фекально-оральным путем.

В поствакцинальном периоде возможно возникновение кишечных инфекций, когда общая интоксикация сочетается с рвотой, диареей и другими проявлениями поражения ЖКТ, что несвойственно прививочной патологии. Сильное беспокойство, боли в животе, рвота, отсутствие стула требуют дифференциальной диагностики с инвагинацией.

После прививки может быть впервые выявлена инфекция мочевых путей. Она начинается остро, с высокой температуры и изменений в анализах мочи. При этом нередко удается обнаружить врожденную патологию мочевых путей.

Таким образом, развитие патологического процесса в поствакцинальном периоде далеко не всегда связано с вакцинацией. Диагноз поствакцинального осложнения правомерно устанавливать только после того, как отвергнуты все остальные возможные причины нарушения состояния ребенка.

Лечение поствакцинальной патологии

Комплексная терапия поствакцинальных осложнений предусматривает проведение как специфического (этиотропного), так и неспецифического (патогенетического) лечения. Важное место в терапии этих больных занимают правильный режим, рациональная диета и тщательный уход. В условиях присоединения интеркуррентного заболевания или обострения хронической болезни проводится интенсивное лечение этих заболеваний.

Поствакцинальные реакции в большинстве случаев не требуют специальной терапии и проходят самостоятельно в течение нескольких часов или дней.

При повышении температуры до высоких значений дают обильное дробное питье, применяют физические методы охлаждения и жаропонижающие препараты [парацетамол (Панадол[®]), Тайленол[®], Парацетамол[®], ибупрофен (Бруфен[®] сироп) и др.]. В настоящее время в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств рекомендуют использовать ибупрофен и парацетамол (Ацетаминофен[®]) — препараты с высокой эффективностью и минимальным риском развития побочных реакций.

При возникновении после прививки аллергической сыпи можно использовать один из антимедиаторных препаратов [цетиризин (Зиртек[®]), хифенадин

(Фенкарол[®]), клемастин (Тавегил[®]), ципрогептадин (Перитол[®]), мекгидролин (Диазолин[®]) 1–3 раза в день в возрастной дозе в течение 2–3 дней.

Некоторые формы осложнений после введения вакцины БЦЖ требуют этиотропной терапии.

К наиболее тяжелым осложнениям при иммунизации БЦЖ относится генерализованная инфекция микобактериями вакцинного штамма, развившаяся на фоне гранулематозной болезни или иных нарушений клеточного иммунитета. Лечение обычно проводится в условиях специализированного стационара, при этом назначают 2–3 противотуберкулезных препарата [изониазид и пипразинамид (Тизамид[®])] из расчета 20–25 мг/(кг×сут) на срок не менее 2–3 мес.

Наиболее распространенным осложнением при иммунизации вакциной БЦЖ является гнойный лимфаденит, который, по отечественным данным, наблюдается у 0,01% вакцинированных детей в возрасте до 2 лет. В этом случае делают пункцию пораженного узла с удалением казеозных масс и последующим введением в его полость 5% раствора салюзид[®] в возрастной дозе или стрептомицина. Та же терапия показана при холодных абсцессах, развившихся вследствие нарушения техники внутрикожного введения вакцины БЦЖ.

Противотуберкулезную терапию назначают в зависимости от распространенности поражения групп лимфатических узлов и фазы воспалительного процесса. При поражении одной группы лимфатических узлов (например, подмышечных) в фазе инфильтрации назначают изониазид внутрь из расчета 10–15 мг/(кг×сут), в качестве местного лечения применяют аппликации водного раствора рифампицина с диметилсульфоксидом (Димексидом[®]) или 10% фтивазидовую мазь.

Лечение поствакцинальных осложнений, развившихся после применения других профилактических препаратов, проводится по синдромному принципу.

Лечение экстренных состояний

Экстренные состояния требуют оказания немедленной медицинской помощи в поликлинике или на дому, госпитализации больного и продолжения терапии в условиях стационара.

Поствакцинальный энцефалит требует восстановительной терапии в зависимости от остаточных явлений.

При коллаптоидной реакции со спазмом периферических сосудов назначают вазодилататоры и спазмолитики: папаверин, аминофиллин (Эуфиллин[®]), никотиновую кислоту, дротаверин (Но-шпу[®]) (0,2 мл на год жизни внутримышечно), растирания кожи 50% спиртом или уксусом (1 столовая ложка на 1 стакан воды). При двигательном беспокойстве, возбуждении, непрерывном пронзительном крике рекомендуется диазепам (Седуксен[®]) внутрь 1,25–5 мг детям от 6 мес до 2 лет, 2,5–7,5 мг детям от 2 до 6 лет, 5–15 мг детям от 7 до 14 лет.

Наиболее эффективным средством терапии судорожного синдрома является 0,5% раствор диазепама (Седуксена[®]), который вводят внутримышечно или внутривенно в разовой дозе 0,05 мг/кг. При достижении эффекта дозу

диазепама (Седуксена[®]) снижают, затем переходят на прием внутрь. Хороший противосудорожный эффект дает 25% раствор магния сульфата из расчета 0,2 мл/кг внутримышечно.

Противосудорожное, снотворное и спазмолитическое действие оказывает фенобарбитал, который назначают в разовой дозе 0,005 г 2 раза в сутки, детям от 6 мес до 1 года — 0,01 г 1–2 раза в сутки.

В комплексную терапию энцефалитического синдрома наряду с противосудорожной терапией включают дегидратацию, глюкокортикостеронды, сердечно-сосудистые средства и ведут борьбу с дыхательной недостаточностью. При возникновении поствакцинального коревого энцефалита назначают внутривенное введение иммуноглобулина человека нормального.

В основе лечения выраженных аллергических реакций лежит десенсибилизирующая терапия, включающая парентеральное введение антигистаминных препаратов — 1% раствора дифенгидрамина (Димедрола[®]) 0,5 мг/(кг×сут) внутримышечно, клемастина (Тавегила[®]) 0,025 мг/(кг×сут) внутримышечно, 2% раствора хлоропирамина (Супрастина[®]) 2–4 мг/(кг×сут) внутримышечно.

Отсутствие эффекта от антигистаминных средств служит показанием к назначению глюкокортикостероидной терапии, которая может снизить тяжесть или предотвратить развитие тяжелых системных реакций (круп, бронхоспазм, отек Квинке, спазм кишечника и др.) в последующие часы. Для этого внутривенно или внутримышечно вводят 100–200 мг гидрокортизона или 10–40 мг метилпреднизолона каждые 4–6 ч. В дальнейшем в качестве поддерживающей терапии дают внутрь перорально преднизолон из расчета 1–2 мг/(кг×сут), дексаметазон 0,15–0,3 мг/(кг×сут) с дальнейшим постепенным уменьшением дозы вплоть до отмены препарата.

При развитии анафилактического шока отмечают резкая бледность кожи, холодный липкий пот, нитевидный пульс. Развивается острая сердечная недостаточность с резким падением артериального давления (АД), возникают удушье, клонические судороги.

Симптомы шока иногда появляются в момент введения аллергена. Однако у некоторых детей признаки шока нарастают медленнее: сначала появляются чувство жара, покраснение кожи, шум в ушах, затем зуд глаз, носа, чиханье, сухой мучительный кашель, шумное дыхание, схваткообразные боли в животе. При развитии анафилактического шока любого происхождения без своевременной помощи ребенок может умереть в течение 5–30 мин. Неотложную помощь необходимо оказать немедленно, в прививочном кабинете.

Во-первых. нужно придать больному горизонтальное положение с несколько приподнятыми ногами, согреть его (укрыть одеялом, положить грелку). Голову ребенка нужно повернуть вбок для предупреждения аспирации рвотными массами, очистить полость рта от слизи, рвотных масс, а также обеспечить поступление свежего воздуха.

Во-вторых. нужно срочно прекратить введение вакцины, вызвавшей реакцию. Немедленно ввести эпинефрин (Адреналина гидрохлорид-Виал[®]) (0,1%) или норэпинефрин (Норадреналин[®]) (0,2%) подкожно или внутримышечно

в дозе 0,01 мл/кг. Следует повторять инъекции каждые 10–15 мин до выведения больного из тяжелого состояния. Чтобы уменьшить всасывание вакцины при ее подкожном введении, необходимо обколоть место инъекции раствором эпинефрина (Адреналина*) [0,15–0,75 мл 0,1% раствора эпинефрина (Адреналина*)]. Выше места инъекции накладывают жгут (с целью замедления всасывания вакцинного антигена).

В-третьих, рекомендуются инъекции глюкокортикостероидов (преднизолона из расчета 1–2 мг/кг или гидрокортизона из расчета 5–10 мг/кг), которые могут снизить или предотвратить развитие более поздних проявлений анафилактического шока (бронхоспазм, отеки и др.).

Ребенку в очень тяжелом состоянии нужно ввести 2–3 разовые дозы глюкокортикостероидов, при необходимости эту дозу можно повторить.

В-четвертых, в качестве десенсибилизирующей терапии вводят антигистаминные препараты [дифенгидрамин (Димедрол*), хлоропирамин (Супрастин*), клемастин (Тавегил*)] от 0,25 до 1 мл в зависимости от возраста, но только при четкой тенденции к нормализации АД, которое они нередко снижают. Эти препараты не оказывают немедленного действия и не спасают жизнь ребенку. Хлоропирамин (Супрастин*) противопоказан детям с аллергией к аминофиллину (Эуфиллину*).

При резком бронхоспазме и затруднении дыхания дополнительно к эпинефрину (Адреналину*) внутримышечно вводят раствор аминофиллина (Эуфиллина*) из расчета 6–10 мг чистого вещества на 1 кг массы тела. Фармакологический эффект будет получен быстрее при медленном внутривенном введении 2,4% раствора аминофиллина (Эуфиллина*) в эквивалентном количестве. В случае развития сердечной недостаточности показаны сердечные гликозиды: 0,05% раствор строфантина-К или 0,06% раствор Коргликона* в разовых дозах от 0,15 до 0,5 мл.

После оказания неотложной помощи больного обязательно госпитализируют в отделение интенсивной терапии или реанимации.

Профилактика поствакцинальной патологии

Эксперты ВОЗ рекомендуют всем странам максимально сократить противопоказания к иммунизации путем исключения так называемых ложных противопоказаний к проведению профилактических прививок.

Ложные противопоказания к проведению профилактических прививок включают перинатальную энцефалопатию, стабильные неврологические нарушения, анемию, увеличение рентгенологической тени тимуса, аллергию, экзему, врожденные пороки, дисбактериоз, а также указания в анамнезе на недоношенность, сепсис, болезнь гиалиновых мембран, гемолитическую болезнь новорожденных, осложнения после вакцинации в семье, аллергию у родственников, эпилепсию, внезапную смерть в семье.

В настоящее время абсолютные противопоказания к вакцинации сведены до минимума (табл. 2.4).

Таблица 2.4. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок*

Вакцины	Противопоказания
Противопоказания к группам прививок	
Все вакцины	Сильная реакция или осложнение на предыдущую дозу**
Все живые вакцины	Иммунодефицитное состояние (первичное, иммуносупрессия, злокачественные новообразования, беременность)
Дополнительные противопоказания к отдельным прививкам	
БЦЖ-вакцина	Масса тела ребенка менее 2000 г, келоидный рубец после предыдущей дозы
АКДС	Прогрессирующее заболевание нервной системы. Афебрильные судороги в анамнезе (вводят АДС вместо АКДС)
АДС. АДС-М	Абсолютных противопоказаний нет
Вакцина для профилактики кори (Вакцина коревая культуральная живая*)	Тяжелая реакция на аминогликозиды
Живая вакцина для профилактики паротита. Краснушная MMR (тривакцина). Гриппозная	Анафилактические реакции на яичный белок

* Плановая вакцинация откладывается до окончания острых проявлений заболевания и обострений хронических заболеваний. При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. прививки проводят сразу же после нормализации температуры.

** Сильной реакцией считаются температура выше 40 °С, в месте введения вакцины — отек, гиперемия диаметром более 8 см.

Более всего противопоказаний имеется к применению АКДС-вакцины: помимо реакций на предыдущие дозы вакцины, к ним относятся также аллергия, неврологические расстройства только в острой фазе.

Для введения вакцины для профилактики кори и вакцины для профилактики паротита единственным противопоказанием является иммунодефицитное состояние. В зависимости от метода производства вакцин отвод от прививок могут получить лица с анафилактическими реакциями на куриное яйцо и чувствительные к неомицину. Противопоказаниями для введения туберкулезной вакцины являются недоношенность и первичный иммунодефицит.

Согласно современным представлениям, профилактика поствакцинальной патологии проводится по направлениям создания минимально реактогенных вакцин, рационализации прививочного календаря, правильного отбора детей для прививки, разработки наименее травматичного способа введения вакцинных препаратов.

Существенную роль в предупреждении поствакцинальных осложнений играют общие профилактические мероприятия. К ним относится прежде всего правильный отбор детей для вакцинации. Детей, подлежащих иммунизации, должны отбирать квалифицированные медицинские работники, способные адекватно оценить состояние ребенка и стремящиеся привить максимальное число детей без вреда их здоровью.

Важно учитывать, что современные вакцины имеют минимум противопоказаний и применяются без специального обследования, но обязательно после беседы с матерью и объективного осмотра ребенка.

Одновременно с изучением анамнеза необходимо обратить внимание на эпидемиологическую ситуацию, т.е. наличие инфекционных заболеваний в окружении ребенка. Это имеет большое значение, поскольку присоединение интеркуррентных инфекций в поствакцинальном периоде отягощает состояние, может вызвать различные осложнения, а также снижает выработку специфического иммунитета.

При квалифицированном отборе детей для вакцинации, включающем при необходимости лабораторное обследование и консультацию специалистов, выявляют противопоказания к прививкам (чаще всего временные). Выявленные противопоказания позволяют назначить соответствующее лечение, использовать для вакцинации менее реактогенные вакцины и прививать ребенка по индивидуальному календарю.

За привитыми в поствакцинальном периоде организуют постоянное медицинское наблюдение, оберегают их от чрезмерных физических и психических нагрузок. Необходимо обратить внимание на питание детей перед вакцинацией и после нее. Это особенно важно для тех, кто страдает пищевой аллергией. Они не должны получать в период вакцинации пищу, которая ранее вызывала аллергические реакции, а также продукты, не употреблявшиеся ранее и содержащие облигатные аллергены (яйца, шоколад, цитрусовые, икра, рыба и др.).

Решающее значение имеет предупреждение в поствакцинальном периоде инфекционных заболеваний. Не следует ставить перед родителями вопрос о немедленном проведении прививок перед поступлением или сразу после поступления ребенка в детское дошкольное учреждение. В детском учреждении ребенок попадает в условия большой микробной и вирусной обсемененности, у него изменяется привычный режим, возникает эмоциональный стресс. Все это неблагоприятно влияет на его здоровье, поэтому по возможности следует не проводить вакцинацию в период адаптации. При неблагоприятной эпидемической обстановке по вакциноуправляемой инфекции или недопривитости ребенка необходимо проведение иммунизации в соответствии с возрастом. Желательно, чтобы вакцинация была проведена за 14 дней до поступления ребенка в коллектив. Для сокращения сроков иммунизации рекомендуется использовать сочетанное введение комбинированных вакцин, в том числе у детей с нарушенным состоянием здоровья.

Мониторинг поствакцинальных осложнений

Социальная защита граждан при возникновении поствакцинальных осложнений

Система мониторинга поствакцинальных осложнений в нашей стране закреплена законом, и несоблюдение требований их регистрации и расследования является его нарушением. Цель мониторинга заключается в осуществлении надзора за безопасностью вакцин при использовании их в медицинской практике и совершенствовании системы мероприятий по предупреждению

поствакцинальных осложнений. В задачи мониторинга входят выявление осложнений: определение частоты и характера осложнений для каждого препарата; выявление отдельных территорий и групп населения с повышенной частотой осложнений; определение факторов риска, способствующих развитию осложнений.

Приказом Минздрава России от 31.12.96 № 433 поствакцинальные осложнения включены в перечень заболеваний, информация о которых должна направляться в Роспотребнадзор в виде внеочередных донесений. Предусмотрено также последующее представление акта расследования каждого случая необычной реакции (осложнения, шока, смерти) на вакцинацию.

Вышесказанное распространяется как на осложнения, перечисленные в табл. 2.2, так и на другие формы заболеваний в поствакцинальном периоде, которые можно связать с проведенной прививкой.

Каждый случай заболевания, потребовавший госпитализации, а также с летальным исходом расследуется комиссией с составлением акта расследования.

Федеральным законом «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» впервые законодательно закреплено право граждан на социальную защиту при возникновении поствакцинальных осложнений, которое реализуется в виде государственных единовременных пособий, ежемесячных денежных компенсаций, пособий по временной нетрудоспособности.

Так, при возникновении поствакцинального осложнения гражданин имеет право на получение государственного единовременного пособия в размере 100 минимальных размеров оплаты труда, а в случае смерти гражданина, наступившей вследствие поствакцинального осложнения, члены его семьи имеют право на получение государственного единовременного пособия в размере 300 минимальных размеров оплаты труда (статья 19). Гражданин, признанный инвалидом вследствие поствакцинального осложнения, имеет право на получение ежемесячной денежной компенсации в размере 10 минимальных размеров оплаты труда (статья 20). Гражданин, у которого временная утрата трудоспособности связана с поствакцинальным осложнением, имеет право на получение пособия по временной нетрудоспособности в размере 100% среднего заработка независимо от непрерывного стажа работы. Это же положение распространяется и на получение пособия по временной нетрудоспособности за все время болезни несовершеннолетнего, связанной с поствакцинальным осложнением (статья 21).

Мониторинг с целью предупреждения поствакцинальной патологии должен включать следующие мероприятия:

- ▶ соблюдение показаний и противопоказаний к вакцинации;
- ▶ соблюдение правил хранения и введения вакцин;
- ▶ подготовка детей по группам риска к вакцинации;
- ▶ составление индивидуального календаря прививок;
- ▶ использование вакцин с уменьшенным содержанием антигенов;
- ▶ выбор времени года для введения вакцин;
- ▶ соблюдение сроков наблюдения, диеты и охранительного режима в поствакцинальном периоде.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ОТЯГОЩЕННЫМ АНАМНЕЗОМ

Для вакцинации детей с аллергическими заболеваниями необходимо уточнить аллергический анамнез ребенка; выбрать оптимальное время (период наименьшей аллергической активности); удлинить интервал между введением вакцин; назначить антигистаминный препарат [цетиризин (Зиртек[®]), клоропирамин (Супрастин[®]), клемастин (Тавегил[®]), мебгидролин (Диазолин[®]), хифенадин (Фенкарол[®]) и др.] за 2 дня до вакцинации и в течение 3 дней после нее, в отдельных случаях парентерально ввести их в день прививки; обязательно назначать гипо- и безаллергенную диету. В этот период детям не рекомендуется употреблять новые виды пищи.

С учетом этих рекомендаций удастся своевременно и в полном объеме привить практически всех детей, страдающих аллергией.

Вместе с тем введение АКДС противопоказано детям с тяжелыми анафилактическими реакциями по типу шока, отека Квинке или крапивницы. Поскольку такие реакции возникают на коклюшный компонент вакцины, дальнейшую вакцинацию этих детей проводят АДС-анатоксином. Живые вакцины (вакцина для профилактики кори, вакцина для профилактики краснухи, вакцина для профилактики паротита, вакцина для профилактики полиомиелита и др.) таким детям не противопоказаны.

Детям с тяжелыми аллергическими реакциями на антибиотики в анамнезе могут быть противопоказаны живые вакцины, содержащие антибиотики в качестве стабилизатора. По эпидпоказаниям вакцинацию этих детей проводят в период стойкой ремиссии, в стационаре, под прикрытием гипосенсибилизирующей терапии.

Другие кожные нарушения (сыпи, молочный струп, себорейный дерматит, детская экзема) и прочие проявления респираторной аллергии не являются противопоказанием к специфической иммунопрофилактике. Вакцинация таких детей обычно проводится в периоде стихания аллергических реакций, под прикрытием антигистаминных препаратов, желательно в условиях кабинета иммунопрофилактики. При незначительных аллергических симптомах вакцинацию проводят по общим правилам. Даже при выраженной аллергии вакцинация живыми вакцинами не приводит к поствакцинальным осложнениям, и в крови у таких детей не происходит накопления специфических IgE антител.

Дети с неврологической патологией прививаются при исчезновении симптоматики или в период стойкой ремиссии без признаков прогрессирования неврологического заболевания. Некоторых из них вакцинируют после дополнительных исследований (электроэнцефалография, эхоэнцефалография, рентгенография черепа, осмотр глазного дна и др.), нередко на фоне седативной и противосудорожной терапии (препараты валерианы, пустырника, фенобарбитала и др.). При наличии фебрильных судорог после прививки в анамнезе при повышении температуры тела следует назначить жаропонижающие средства (до снижения температуры). Для снижения судорожного порога таким детям рекомендуется назначать ибупрофен (Нурофен для детей[®])

из расчета 7,5–10 мг/(кг×сут) перед прививкой и далее каждые 6 ч в течение 24 ч [не более 30 мг/(кг×сут)]; парацетамол из расчета 15 мг/(кг×сут) перед прививкой и далее каждые 4 ч в течение 24 ч.

Более жестким противопоказанием к вакцинации следует считать прогрессирующие неврологические заболевания (нервно-мышечная дистрофия, декомпенсированная гидроцефалия, дегенеративные заболевания мозга, тяжелые поражения ЦНС из-за врожденных дефектов метаболизма, внутриутробных инфекций и др.), особенно если они сопровождаются судорожным синдромом.

Если у ребенка в допрививочный период был эпизод судорог, прививку АКДС следует отложить до исключения прогрессирующего неврологического заболевания или выяснения причины судорожного синдрома. Для профилактики коклюша у таких детей рекомендуется использовать ацеллюлярную коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину (аАКДС): Пентаксим[®], Инфанрикс[®], Инфанрикс-Гекса[®].

Новорожденные и дети раннего возраста с эпизодами судорог в анамнезе, не связанными с развитием прогрессирующего неврологического заболевания, могут быть вакцинированы АКДС и вакциной против кори, краснухи, паротита.

Стабильная неврологическая патология (детский церебральный паралич, болезнь Дауна, гипоксические, травматические и другие энцефалопатии) без судорожного синдрома не является противопоказанием для вакцинации. Таких детей можно прививать всеми вакцинами в соответствии с прививочным календарем. Это относится и к детям, перенесшим острую нейроинфекцию, их следует привить после стойкого выздоровления, обычно через 3 мес от начала заболевания.

Дети, часто болеющие острыми респираторными инфекциями и другими заболеваниями, должны прививаться по общим правилам сразу после нормализации температуры тела или через 1–2 нед после выздоровления от острой респираторной или другой инфекции.

Вакцинацию часто болеющих детей лучше проводить в период наименьшей заболеваемости ОРВИ и рекомендовать строгую изоляцию на 3–5 дней.

Зарубежные специалисты считают, что ОРВИ, диарея и другие легкие острые инфекционные заболевания с температурой ниже 38,5 °С вообще не являются противопоказанием для вакцинации. Таких детей следует прививать по общим правилам и немедленно во время посещения врача.

В нашей стране действует хорошо отлаженная система диспансерного наблюдения за всеми детьми. Проблемы повторных посещений не существует, поэтому вакцинацию лучше проводить после выздоровления.

Детям с длительным субфебрилитетом при удовлетворительном общем состоянии, нормальных анализах крови и мочи вакцинация не противопоказана.

При подозрении на иммунодефицитное состояние следует провести определение содержания иммуноглобулинов в сыворотке, Т- и В-лимфоцитов и др. Детям, у которых выявляется первичный иммунодефицит, противопоказано введение живых вакцин (БЦЖ, вакцины для профилактики по-

диомиелита, вакцины для профилактики кори, вакцины для профилактики паротита), но им не противопоказаны инактивированные вакцины. Состояние так называемого вторичного иммунодефицита, якобы возникающее вследствие перенесенных инфекционных болезней (включая частые ОРВИ), обычно с некоторым снижением уровня сывороточных иммуноглобулинов, содержания Т- и В-лимфоцитов или их субпопуляций, не является противопоказанием к вакцинации, в том числе и живыми вакцинами. Исключения составляют лишь дети, длительно леченные иммуносупрессивными препаратами или получающие лучевую терапию. Им вакцинацию проводят через 3 мес после окончания курса глюкокортикостероидной терапии и через 6 мес после курса лучевой терапии или окончания лечения цитостатиками.

Некоторые затруднения могут возникать при обнаружении на рентгенограмме увеличения вилочковой железы. По современным представлениям, тимомегалия не служит поводом для отказа от профилактических прививок. Такие дети хорошо переносят прививки, у них вырабатывается полноценный иммунитет и не бывает выраженных реакций на введение вакцины.

Дети с необычными реакциями на предыдущие прививки и поствакцинальными осложнениями в анамнезе. При решении вопроса о дальнейшей иммунизации этих детей следует учитывать характер реакции и осложнения. Очень важно при этом не переносить отвод от прививки какой-либо одной вакциной на все остальные виды иммунизации.

При необычных и тяжелых реакциях на АКДС дальнейшая иммунизация ею не рекомендуется. Однако следует продолжить прививки против дифтерии и столбняка АДС-анатоксином под прикрытием антигистаминных препаратов в условиях стационара. Этим детям не противопоказаны прививки против полиомиелита, краснухи, кори и паротита. Наблюдение за привитыми детьми с отягощенным анамнезом следует продолжить на протяжении месяца, после чего в истории развития ребенка записывают краткое заключение о том, как он перенес прививку, а также отмечают необычные реакции на данную прививку и осложнения после нее. Следует иметь в виду, что ребенок первых 1,5–2 лет жизни склонен к частым заболеваниям (особенно ОРВИ), поэтому возникновение осложнений может быть связано не только с данной прививкой, но и с возникшей после нее ОРВИ.

ВАКЦИНАЦИЯ ПОДРОСТКОВ И ВЗРОСЛЫХ

По календарю профилактических прививок России взрослых начиная с 18 лет жизни продолжают ревакцинировать против дифтерии и столбняка каждые 10 лет однократно вакциной АДС-М, однократно вакциной АДС-М, по эпидемическим показаниям также может использоваться ацеллюлярная коклюш-содержащая вакцина для ревакцинации: аАКДС-М (Адасель*).

Кроме того, календарем предусматривается ревакцинация детей 6–7 лет против туберкулеза, если они не инфицированы туберкулезом и имеют отрицательную реакцию Манту.

При нарушении календаря профилактических прививок в детском возрасте по причине медицинских отводов, а также при включении в календарь новых вакцин (например, ВПЧ-вакцин, вакцины против ветряной оспы, гепатита А, менингококковой инфекции), или если дети получили неэффективные вакцины или получили их в слишком раннем возрасте и не в полном объеме, при нарушении методики вакцинации (например, живая вакцина вводится сразу после введения иммуноглобулина или препаратов крови) иммунитет может быть ниже протективного. Следовательно, у взрослых возникает риск инфекционного заболевания, и поэтому они должны быть вакцинированы по общим правилам календаря прививок.

ТАКТИКА ВАКЦИНАЦИИ ПРИ ОСОБЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ОБСТОЯТЕЛЬСТВАХ

Недоношенность

Недоношенность в анамнезе является ложным противопоказанием к проведению плановой иммунизации ребенка. Недоношенные дети и дети с низкой массой тела при рождении относятся к группе риска по тяжелым исходам инфекционных заболеваний, поэтому их нужно привить в первую очередь в соответствии с календарем независимо от степени недоношенности. Исключением может быть БЦЖ-вакцина. По отечественному календарю, глубокую недоношенность считают противопоказанием к введению БЦЖ в роддоме.

Вакцинацию таких детей откладывают на 2–3 мес. По календарю прививок других стран, недоношенность не является противопоказанием к вакцинации БЦЖ.

В настоящее время не существует убедительных доказательств того, что недоношенные при отсутствии иных неблагоприятных факторов подвергаются повышенному риску развития судорог после вакцинации АКДС. Дозы вакцин для недоношенных детей такие же, как и для рожденных в срок.

Беременность

Хотя сегодня не существует доказательств того, что вакцины оказывают патологическое воздействие на плод, беременных следует вакцинировать только тогда, когда риск инфицирования высок и возможна передача инфекции от матери плоду.

Анатоксин столбнячный и анатоксин дифтерийный являются по существу единственными иммунобиологическими агентами, введение которых в плановом порядке возможно как непривитым беременным, так и беременным, получающим бустерную дозу этих препаратов.

Не исключается возможность вакцинации беременных против ГВ. Рекомбинантные вакцины не представляют риска для плода.

Противопоказано введение всех живых вакцин при беременности, за исключением тех случаев, когда вероятность воздействия «дикого» вируса

на женщину высока (в эндемичных районах), а ее восприимчивость к нему весьма возможна из-за отсутствия постинфекционного иммунитета. Беременные, вынужденные совершать поездку в страны с высокой заболеваемостью желтой лихорадкой, должны получить прививку от этой болезни. В такой ситуации инфекция, которую надо предотвратить, представляет большую угрозу для женщины и плода, чем вакцинация.

В случае опасности контакта с «диким» вирусом и при необходимости срочной защиты от полиомиелита у беременных лучше использовать ИПВ.

Вакцинация беременных против гриппа может проводиться инактивированными гриппозными вакцинами на любом сроке беременности. Живые вакцины против гриппа беременным противопоказаны.

В настоящее время точно не известно, могут ли живые вакцины оказывать повреждающее действие на плод в случае вакцинации беременной или влиять на репродуктивную функцию женщины. Однако хорошо известно, что вирус краснухи, например, легко проникает через плаценту и инфицирует плод, что приводит либо к внутриутробной гибели, либо к рождению ребенка с врожденной краснухой.

Известно также, что вирус паротита способен инфицировать плаценту, а у больных корью существует реальный риск спонтанных абортов, мертворождений, врожденных дефектов и преждевременных родов. Кроме того, ребенок, инфицированный во внутриутробном периоде вирусами кори, паротита и краснухи, может быть носителем вирусов в популяции. В случае явной угрозы заражения и при невозможности предупредить заболевание другими способами теоретический риск поражения плода вакцинным штаммом может показаться меньшим «злом» по сравнению с угрозой, представляемой «диким» вариантом возбудителя, что делает вакцинацию живыми вакцинами весьма желательной или даже необходимой.

Эти рекомендации не противоречат общепринятому положению, что подтвержденная беременность считается противопоказанием к введению живых вакцин против кори, краснухи и паротита. Более того, беременность не рекомендуется в течение 2 мес после вакцинации.

Иммунодефицит

Он является основной причиной отвода детей от профилактических прививок. Различают первичные (наследственные) иммунодефициты, ассоциированные с тяжелыми заболеваниями (опухоли, лейкоз, лимфогранулематоз), иммунодепрессию при лечении антиметаболитами, алкилирующими средствами, цитостатиками или большими дозами глюкокортикостероидов, а также синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и спленэктомию.

Введение живых вирусных и бактериальных вакцин пациентам с иммунодефицитом таит опасность тяжелых осложнений. Чтобы предотвратить заражение вирусной инфекцией ребенка с врожденным иммунодефицитом, рекомендуется вакцинировать его ближайших родственников. Вместе с тем инактивированные вакцины не представляют опасности для пациентов с иммунодефицитами.

Организм детей с частичными первичными иммунодефицитами способен к эффективной выработке антител к дифтерии и столбняку как при вакцинации, так и при ревакцинации. Однако у таких пациентов рекомендуется определять титр антител в крови для составления индивидуального графика вакцинопрофилактики.

Сегодня нет однозначных рекомендаций в отношении срока безопасности и эффективности введения живых вакцин детям, находящимся в стадии ремиссии злокачественного заболевания. Это связано с индивидуальными особенностями восстановительного периода иммунитета и зависит от протокола лечения, радиотерапии и ряда других факторов.

Таким детям живые вакцины можно вводить не ранее чем через 3 мес после окончания курса иммуносупрессивной терапии. Инактивированные вакцины и иммуноглобулины не противопоказаны, но при этом надо учитывать их недостаточную эффективность. У детей с онкогематологическими заболеваниями из-за высокого риска инфицирования вирусом ГВ рекомендуется начинать вакцинопрофилактику сразу, как только установлен диагноз онкогематологического заболевания. В случае проведенной трансплантации костного мозга вакцинацию проводят через 6 мес после законченного курса лечения. У детей с онкологическими заболеваниями в ремиссии рекомендуется определение титров специфических антител, в случае их отсутствия плановая вакцинация согласно календарю профилактических прививок может быть проведена повторно (с последующим контролем титров антител спустя 2 мес после прививки).

Крайне важным представляется вакцинация таких детей против гемофильной инфекции типа b, пневмококковой и менингококковой инфекций, против гриппа (ежегодно): за 2 нед до начала химиотерапии или через 3 мес после окончания. Вакцинация против ветряной оспы у детей с онкологическими заболеваниями проводится при уровне гранулоцитов свыше 1000 кл/мл.

Пациентам с нарушениями свертываемости крови (гемофилия и др.) вакцину для профилактики вирусного гепатита В вводят подкожно в связи с высокой вероятностью образования гематом.

Если больной получает препараты, повышающие свертываемость крови, внутримышечную инъекцию вакцины следует делать сразу же после введения таких препаратов. Необходимо применять только тонкие иглы (размер менее 23 мм), а место инъекции должно находиться под давлением в течение 2 мин после введения вакцины.

Детям со злокачественными новообразованиями вакцину против гриппа следует назначать через 3—4 нед после завершения курса химиотерапии, при достижении уровня гранулоцитов и лимфоцитов в периферической крови более 1000 клеток в 1 мл.

Живые вирусные вакцины не должны получать дети, которые находятся на лечении глюкокортикостероидами по поводу заболевания, не связанного с нарушением иммунной системы, и не имеют онкогематологических заболеваний. Нет противопоказаний к применению живых вирусных вакцин у детей, проходящих короткий курс лечения (менее 2 нед) низкими или средними под-

держивающими дозами системных глюкокортикостероидов, а также у детей, получающих низкие и средние дозы глюкокортикостероидов через день.

Однако от применения вышеназванных вакцин следует воздержаться в случае развития у пациента системной иммуносупрессии в результате длительного приема глюкокортикостероидов. Поводом для беспокойства относительно безопасности иммунизации живой вирусной вакциной следует считать дозу преднизолона, равную или превышающую 2 мг/кг или общую дозу 20 мг/сут.

Пациентов с ВИЧ-инфекцией рекомендуется прививать против кори, паротита и краснухи независимо от клинических проявлений. Они должны получать АКДС-вакцину, вакцину против гриппа, ГВ, вакцину гемофильную тип b конъюгированную, вакцины для профилактики менингококковой и пневмококковых инфекций.

БЦЖ и ОПВ детям с симптомной ВИЧ-инфекцией не вводят. Вместо пероральной (живой) вакцины для профилактики полиомиелита Сейбина им следует назначать ИПВ Солка.

Детей с удаленной селезенкой необходимо вакцинировать против менингококковой, пневмококковой инфекций и гемофильной инфекции типа b для предотвращения риска летального исхода от бактериальных осложнений.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРИВИВОЧНОЙ РАБОТЫ

Приказом Минздрава РФ № 375 разрешено проведение прививок в медицинских учреждениях государственной, муниципальной, частной систем здравоохранения, что нашло отражение также в Законе «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний человека».

Создание частной системы здравоохранения как альтернативы амбулаторно-поликлинической помощи позволило открыть центры (кабинеты) вакцинопрофилактики, где значительно расширили список применяемых отечественных и зарубежных вакцин, зарегистрированных в России.

В таких центрах (кабинетах) следует работать высококвалифицированным специалистам, владеющим знаниями о современных аспектах иммунопрофилактики, об основах клинической иммунологии и аллергологии, об иммунодиагностике. Они призваны в первую очередь решать проблему необоснованных отводов от профилактических прививок, особенно у детей с отягощенным аллергологическим и неврологическим анамнезом.

Центры вакцинопрофилактики должны состоять из помещения для осмотра специалистом, прививочного кабинета (манипуляционная) и помещения, где привитой остается в течение 30 мин после вакцинации, поскольку в этот промежуток времени наиболее вероятно развитие анафилактического шока.

При правильном отборе по данным анамнеза возможность развития анафилактики ничтожно мала. Тем не менее в кабинетах, где проводят прививки и поствакцинальное наблюдение, необходимо иметь противошоковую аптечку.

Осмотр ребенка врачом перед вакцинацией необходим для исключения острого инфекционного заболевания или обострения хронического.

Проверка наличия специфических антител перед прививкой необязательна, она оправдана лишь у отдельных категорий взрослых перед проведением курса вакцинации против ГВ.

Сведения о привитых вносят в карты профилактических прививок (ф. 063у) и в сертификат о профилактических прививках (ф. 156/у-93). Медсестра прививочного кабинета должна вести картотеку, где карты профилактических прививок (ф. 63-у) раскладывают по месяцам года в соответствии со сроками проведения ближайшей вакцинации. В компетенцию медработника входит также выявление детей, не привитых в срок по различным причинам. Медсестра в устной или письменной форме приглашает лиц, подлежащих прививкам, в установленный день: в детских учреждениях предварительно информируют родителей детей, подлежащих профилактической прививке (приказ Минздрава № 375).

На повышение охвата прививками детского населения влияет также одновременная иммунизация сразу несколькими вакцинами. Данный способ упрощает рутинную иммунизацию детей и сокращает число контактов.

У детей с тяжелой соматической патологией одновременное введение нескольких вакцин в разные участки тела и разными шприцами не приводит к появлению тяжелых вакцинно-ассоциированных осложнений, а число побочных реакций не увеличивается.

Хранение и транспортировка вакцин

Правильное хранение и транспортировка вакцин обеспечивают сохранение их качества. Это осуществляется при соблюдении специальной системы «холодовой цепи» на всех этапах следования вакцин от предприятия-изготовителя до вакцинируемого (Санитарные Правила 3.32.015-94 «Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества»).

Большинство вакцинных препаратов хранят при температуре, соответствующей таковой в бытовых холодильниках (2–8 °С). Температура ниже 0 °С не допустима для хранения вакцин, в состав которых входит адсорбент (АКДС, АДС, АД, вакцина против клещевого энцефалита), так как при этом происходит десорбция антигенов и «хлопкование» сорбента.

Промышленность выпускает термоиндикаторы, которые находятся в контейнерах для хранения вакцины. Термоиндикаторы изменяют окраску при воздействии повышенной температуры.

В первую очередь следует использовать те вакцины, срок годности которых истекает в ближайшее время. Чтобы своевременно пополнять запасы вакцинных препаратов, необходимо вести журнал регистрации поступившего и израсходованного материала. Для списания вакцины составляют акт, где указывают причину списания, наименование, количество, серию и контрольный номер.

Списание вакцины необходимо сначала подвергнуть дезинфекционной обработке, а затем уничтожить. Нельзя использовать вакцины из поврежденных ампул, с хлопьями после встряхивания, а также при нарушении «холодовой цепи».

Перед применением нужно обязательно убедиться, что это именно тот препарат, который нужен, прочитать этикетку, проверить срок годности. Затем ампулу встряхивают и готовят к использованию.

В настоящее время большинство зарубежных вакцин выпускают в форме шприц-дозы, что значительно упрощает введение. Лиофилизированные вакцинные препараты разводят только прилагаемым растворителем.

Успех вакцинопрофилактики в значительной мере обусловлен системой прививочной работы, законодательно закрепленной в каждой стране.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите адсорбированные убитые вакцины.
2. С какого возраста проводится ревакцинация против дифтерии и столбняка.
3. В чем отличие иммунитета, формируемого после введения живой и убитой вакцин?
4. Перечислите возможные осложнения на введение вакцин.
5. Какие местные и общие реакции относят к поствакцинальным?

Список литературы

1. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Минздрав России, Росздравнадзор, Роспотребнадзор. 2019.
2. Методические указания МУ 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика».
3. Шамшева О.В., Учайкин В.Ф., Медуницын Н.В. Клиническая вакцинология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 576 с.

Глава 3

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ

ИНФЕКЦИИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

ОРВИ/ОРЗ — большая группа инфекционно-воспалительных болезней дыхательных путей, вызываемых преимущественно респираторными вирусами, реже — пневмотропными бактериями, микоплазмами, хламидиями, пневмоцистами, грибами. Эти заболевания сходны по клиническим проявлениям и эпидемиологическим характеристикам, но различаются особенностями патогенеза и морфологии. В основе ОРЗ лежит воспаление слизистых оболочек верхних (ринит, назофарингит, фарингит, тонзиллит, эпиглоттит) и/или нижних дыхательных путей (ларингит, трахеит, бронхит, бронхолит, пневмония) с развитием дистрофии и некроза эпителия и нарушением мукоцилиарного клиренса.

В структуре ОРЗ преобладают ОРВИ (90–95%); не более 5–10% заболеваний приходится на долю бактериальных ОРЗ, обусловленных пневмотропными возбудителями: *Streptococcus pyogenes* — [бета-гемолитическим стрептококком группы А (СГА) (приводит к развитию острого тонзиллита)]; *Streptococcus pneumoniae* — пневмококком (назофарингит, синуситы, острый средний отит; возможна системная инфекция — менингит, пневмония); *Haemophilus influenzae* типа b (назофарингит, эпиглоттит) и др.

В группу ОРВИ/ОРЗ не включают ряд инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей, которые вызываются отдельными, в том числе специфическими возбудителями (туберкулез и другие респираторные микобактериальные инфекции; коклюш и другие респираторные инфекции, вызываемые гемофилюсами, а также дифтерия, легочная форма чумы, септические формы сибирской язвы, сальмонеллеза с поражением дыхательной системы и др.). В группу ОРВИ не входят воспалительные заболевания дыхательных путей аллергического генеза и заболевания, связанные с поражением дыхательных путей парами, газами, дымом, отравляющими веществами и другими химическими (бензин и т.д.) и физическими факторами (ионизирующая радиация и др.). Указанные поражения могут возникнуть остро у множества людей, что требует дифференциации с ОРВИ.

Доминирующее положение среди ОРЗ занимают ОРВИ. В процессе эволюции эти патогены сформировали тропизм к эпителию респираторного тракта (рис. 3.1, см. цв. вклейку).

Острые респираторные вирусные инфекции

ОРВИ — самые распространенные на земном шаре заболевания. Полностью учесть истинную заболеваемость невозможно. Практически каждый человек несколько раз (от 4–8 до 15 раз и более) в году болеет ОРВИ. Особенно часто ОРВИ наблюдаются у детей раннего возраста. Дети первых месяцев жизни болеют редко, поскольку находятся в относительной изоляции и многие из них сохраняют в течение некоторого времени (до 6 мес) пассивный иммунитет, полученный от матери трансплацентарно с IgG. Однако дети первых месяцев жизни также могут болеть ОРВИ, особенно если они попадают в тесный (как правило, семейный) контакт с больными (чаще всего источником возбудителя инфекции служит мать ребенка). Вследствие болезни трансплацентарный иммунитет может оказаться ненапряженным или полностью отсутствовать (первичные — врожденные формы иммунодефицита).

Наибольшая заболеваемость наблюдается среди детей от 2 до 5 лет жизни, что, как правило, связано с посещением ими детских учреждений, значительным увеличением числа контактов. Ребенок, посещающий детский сад, в течение 1-го года может болеть ОРВИ до 10–15 раз, на 2-м году — 5–7 раз, в последующие годы — 3–5 раз в год. Снижение заболеваемости объясняется приобретением специфического иммунитета в результате перенесенных ОРВИ.

Столь высокая заболеваемость ОРВИ в детском возрасте делает эту проблему одной из наиболее актуальных в педиатрии. Повторные заболевания существенно влияют на развитие ребенка. Они приводят к ослаблению защитных сил организма, способствуют формированию хронических очагов инфекции, вызывают аллергизацию, препятствуют проведению профилактических прививок, отягощают преморбидный фон и задерживают физическое и психомоторное развитие детей. Во многих случаях частые ОРВИ патогенетически связаны с астматическим бронхитом, бронхиальной астмой, хроническим пиелонефритом, полиартритом, хроническими заболеваниями носоглотки и многими другими заболеваниями.

Грипп

Грипп (*Influenza*) — высококонтагиозная ОРВИ с эпидемическим/пандемическим распространением, преимущественным поражением верхних дыхательных путей и наличием выраженных симптомов специфической интоксикации.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

J10. Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа.

J10.0. Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован.

J10.1. Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа идентифицирован.

J10.8. Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа идентифицирован.

J11.0. Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован.

J11.1. Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус не идентифицирован.

J11.8. Грипп с другими проявлениями, вирус не идентифицирован.
G00.0. Гриппозный менингит.

Этиология

Возбудители гриппа — РНК-содержащие вирусы из семейства ортомиксовирусов (рис. 3.2, см. цв. вклейку). Диаметр вирионов гриппа достигает 80–120 нм. Они имеют липопротеидную оболочку, образованную гликопротеинами нейраминидазой (N) и гемагглютинином (H) (рис. 3.3, см. цв. вклейку). По нуклеопротеидному (NP) и матричному (M) белку вирусы гриппа классифицируют на 3 антигенно самостоятельных типа А, В и С. По антигенным вариантам гликопротеинов H и N выделяют подтипы вируса гриппа А. В настоящее время известно 16 подтипов гемагглютинина (H1–H16) и 12 подтипов нейраминидазы (N1–N12), штаммы вируса принято обозначать краткой антигенной формулой: H1N1, H2N1, H3N2 и т.д. Заболевание у человека вызывают преимущественно вирусы с подтипами гемагглютинина H1, H2, H3 и нейраминидазы N1, N2, однако в последние годы зарегистрированы случаи заболевания, вызванные вирусами птичьего гриппа с антигенной формулой H5N1, H7N7. Варьирование структуры гемагглютинина и нейраминидазы приводит к появлению новых серологических вариантов вируса гриппа. Изменения антигенной структуры могут происходить путем антигенного дрейфа или антигенного шифта.

Антигенный дрейф — незначительные изменения структуры антигена (чаще гемагглютинина), обусловленные точечными мутациями. При антигенном шифте происходит полная замена подтипа гемагглютинина и/или нейраминидазы (значительно реже), вероятно, вследствие генетической рекомбинации между штаммами вируса человека и животных. Вирус гриппа типа В значительно менее изменчив, а для вируса типа С характерно постоянство антигенной структуры.

Эпидемиология

Грипп — повсеместно распространенная инфекция с эпидемической и пандемической заболеваемостью. В межэпидемический период заболеваемость поддерживается спорадическими случаями и локальными вспышками. В процессе эпидемии/пандемии происходят естественная иммунизация большинства населения и уменьшение восприимчивой популяции, что приводит к быстрому снижению заболеваемости. Наиболее массовые заболевания связаны с вирусом типа А, вирус типа В обычно вызывает локальные вспышки, а вирус типа С — спорадические случаи. Эпидемии гриппа возникают практически ежегодно и обусловлены появлением новых штаммов вируса вследствие антигенного дрейфа. Пандемии гриппа наблюдаются относительно редко, с интервалом в 10–20 лет и более и связаны со сменой подтипа вируса вследствие антигенного шифта.

Источник инфекции при гриппе — больной человек, выделяющий вирус во внешнюю среду с конца инкубационного периода и весь лихорадочный период. После 5–7-го дня болезни концентрация вируса в выдыхаемом воздухе резко снижается, и больной практически не представляет опасности для окружающих. Значительную эпидемиологическую опасность представляют боль-

ные со стертыми и субклиническими формами болезни, которые продолжают вести активный образ жизни и могут инфицировать большое число людей. Вирусы гриппа нестойки в окружающей среде и чувствительны к действию высоких температур, высушиванию, инсоляции. Они также быстро погибают под действием дезинфицирующих растворов.

Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным путем, в редких случаях — через предметы обихода (соски, игрушки, белье, посуду и пр.). Восприимчивость к гриппу всеобщая. Дети первых месяцев жизни относительно устойчивы к гриппу, что связано с пассивным иммунитетом, полученным от матери (при отсутствии у матери защитных антител могут болеть даже новорожденные). После перенесенного гриппа формируется стойкий типоспецифический иммунитет, повторные заболевания обусловлены заражением новым сероваром вируса.

Инфицирование вирусом птичьего гриппа происходит у лиц, ухаживающих за домашними птицами. В таких случаях возможно заражение нескольких человек, описаны семейные вспышки с инфицированием детей, у которых болезнь протекала крайне тяжело. Передачи вируса птичьего гриппа от человека к человеку не происходит. Высказывается предположение, что вследствие дальнейшей мутации вируса птичьего гриппа может сформироваться механизм передачи от человека к человеку. Непосредственным источником инфекции для людей являются куры, утки, индюки; интродукцию вирусов в домашние хозяйства осуществляют преимущественно дикие водоплавающие птицы.

Патогенез

В патогенезе гриппа ведущее значение имеют эпителиотропное и общетоксическое действия вируса. Попадая воздушно-пылевым/капельным путем с мелкими аэрозольными частицами на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, вирус проникает в реснитчатые эпителиальные клетки, где происходит его репродукция. Размножение вируса в эпителиальных клетках приводит к их дистрофии, некрозу и десквамации. Помимо реснитчатого эпителия, вирус гриппа может поражать альвеолярные макрофаги, бокаловидные клетки и альвеолоциты. Через поврежденные эпителиальные барьеры вирус и продукты распада тканей проникают в кровоток, оказывая общетоксическое действие.

Вирусемия сопровождается множественными поражениями эндотелия капилляров с повышением их проницаемости. Вследствие нарушения микроциркуляции возникают гемодинамические расстройства в различных органах и системах, что является ведущим звеном в патогенезе тяжелых форм гриппа у детей. Выраженные циркуляторные нарушения в ЦНС приводят к явлениям энцефалопатии, в легких — к сегментарному или распространенному геморрагическому отеку, в брыжейке — к абдоминальному синдрому и др.

Общетоксическое действие вируса гриппа подавляет как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета, что наряду с нарушением защитной функции реснитчатого эпителия способствует активации бактериальной инфекции, сапрофитирующей в дыхательных путях, с развитием поражений гортани, трахеи, бронхов, легких, а также других осложнений (отиты, синуситы, пие-

лонефриты и др.). Считается, что в патогенезе некоторых осложнений гриппа имеют значение процессы сенсибилизации вирусными и бактериальными антигенами, продуктами распада эпителиальных клеток. В случаях предшествующей сенсибилизации это может привести к аллергическим реакциям, которые предрасполагают к возникновению гриппозного энцефалита, полирадикулоневрита и др. Элиминацию вируса гриппа из организма, которая наступает на 2–5-е сутки от начала болезни, определяют механизмы клеточного иммунитета, воспалительные факторы неспецифической защиты (цитокины и др.) и интерфероны.

Патоморфология

Наибольшие морфологические изменения при гриппе обнаруживают в дыхательных путях, причем преимущественно поражаются гортань, трахея и крупные бронхи (рис. 3.4, см. цв. вклейку). Дистрофические изменения эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательных путей в последующем обуславливают их частичную десквамацию. В легочной ткани обнаруживают нарушения кровообращения в виде полнокровия, мелких кровоизлияний и серозной жидкости в отдельных альвеолах. Мелкие кровоизлияния могут быть и в плевре, под эпикардом и в других органах. Иногда, особенно у детей раннего возраста, в легких формируются очаги серозного воспаления с преимущественно макрофагальным экссудатом. Это специфические изменения в легких, вызванные вирусом гриппа. При наслоении бактериальной флоры в таких случаях может возникнуть вирусно-бактериальная геморрагическая или абсцедирующая пневмония. Выраженные микроциркуляторные гемодинамические нарушения, обусловленные повышенной проницаемостью капилляров, наблюдают и в других органах, в том числе в головном мозге, причем в тяжелых случаях могут развиваться его отек и набухание или даже сформироваться морфологический субстрат гриппозного энцефалита.

Клиническая картина

Продолжительность инкубационного периода составляет от нескольких часов до 2 сут при гриппе А и до 3–4 сут при гриппе В (в среднем 18–72 ч). Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до высоких значений (39–40 °С), сопровождается ознобом, общей слабостью, разбитостью, мышечными и суставными болями. Лихорадка достигает максимума к концу 1-х, реже на 2-е сутки болезни. К этому времени все симптомы гриппа выражены максимально. Дети жалуются на головную боль, обычно в области висков, лба, надбровных дуг, глазных яблок; у них исчезает аппетит, ухудшается сон, возможны тошнота, рвота, а в тяжелых случаях — бред и галлюцинации. Катаральные явления обычно выражены слабо и представлены покашливанием, заложенностью и скудными слизистыми выделениями из носа, болями в горле, особенно при глотании. В тяжелых случаях возможны носовые кровотечения, судороги, кратковременная потеря сознания, менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, слабopоложительный симптом Кернига).

При объективном обследовании выявляют легкую гиперемию лица, выраженную инъекцию сосудов склер (рис. 3.5, см. цв. вклейку), умеренную гиперемию и отечность небных миндалин и дужек (рис. 3.6, см. цв. вклей-

ку). Возможны точечные кровоизлияния или мелкая пятнисто-папулезная энантема и мелкая зернистость на мягком нёбе, зернистость задней стенки глотки. Кожные покровы бледные, иногда обнаруживают единичные петехиальные высыпания на лице (чаще в области скуловых дуг, щек) и груди, повышенную потливость. Возможны боли в животе, кратковременные расстройства стула; печень и селезенка не увеличены. Типичны лабильность пульса и незначительное снижение АД. У части больных отмечают одышку и крепитацию, которые отражают специфические вирусные изменения в легких (полнокровие, мелкие кровоизлияния, серозно-геморрагический экссудат в альвеолах), обусловленные повышенной проницаемостью капилляров. По мере исчезновения гриппозной интоксикации они проходят, но возможно присоединение вторичной бактериальной микрофлоры с развитием вирусно-бактериальной пневмонии. Типичное проявление гриппа — так называемый сегментарный отек легких, развивающийся в результате циркуляторных расстройств в пределах одного сегмента или доли легкого (рис. 3.7, см. цв. вклейку). Клинически сегментарный отек может никак не проявляться, и его диагностируют при рентгенологическом исследовании. В неосложненных случаях происходит быстрое (в течение 3—5 сут) бесследное рассасывание очага поражения. При гипертоксической форме гриппа возможен геморрагический отек легких, который заканчивается, как правило, геморрагической пневмонией в результате присоединения вторичной бактериальной микрофлоры (рис. 3.8, см. цв. вклейку).

В 1-й день болезни в анализах крови может быть нейтрофильный лейкоцитоз с небольшим сдвигом влево, со 2—3-го дня выявляют лейкопению, эозинофилию, лимфоцитоз. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) нормальная, показатели красной крови не изменены.

Течение гриппа острое. Продолжительность лихорадочного периода обычно составляет 3—5 сут. После снижения температуры тела состояние детей улучшается. Повторное появление лихорадки обычно обусловлено наложением бактериальной инфекции или развитием другой ОРВИ. Общая продолжительность болезни (при отсутствии осложнений) обычно составляет 7—10 дней. После перенесенного гриппа в течение 2—3 нед могут сохраняться явления постинфекционной астении (повышенная утомляемость, слабость, головная боль, раздражительность, бессонница).

Классификация

Выделяют типичные случаи гриппа, среди которых по выраженности симптоматики различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы, и атипичные, включающие гипертоксическую, стертую и инаппарантную формы. Тяжесть заболевания определяется выраженностью синдрома интоксикации (гипертермия), неврологических симптомов (головная боль, потеря сознания, судороги, менингеальные симптомы), геморрагического синдрома, нарушения сердечно-сосудистой деятельности.

- ▶ При легкой форме гриппа температура тела субфебрильная или нормальная, симптомы интоксикации выражены слабо. У ребенка могут быть только небольшие катаральные явления.

- ▶ При среднетяжелой форме выражены признаки гриппозной интоксикации (озноб, головная боль, мышечные и суставные боли), температура тела поднимается до $39,5^{\circ}\text{C}$, возможно развитие синдрома крупа, абдоминального синдрома.
- ▶ Тяжелую форму сопровождают выраженная интоксикация (помрачение сознания, бред, галлюцинации, кратковременные тонико-клонические судороги), повышение температуры тела до $40-40,5^{\circ}\text{C}$, нарушения сердечно-сосудистой деятельности и др.
- ▶ Гипертоксическая форма характеризуется молниеносным течением, менингоэнцефалитическим, геморрагическим и гипертермическим синдромами. Эта форма, как правило, заканчивается летально.

Стертые формы гриппа протекают при нормальной температуре тела без каких-либо симптомов интоксикации.

При иннапаратной форме гриппа ребенок остается практически здоровым, но у него отмечают нарастание титра антител к вирусу гриппа. Эту форму можно диагностировать только при лабораторном обследовании детей, имевших контакт с больным гриппом.

Осложнения у детей раннего возраста обычно связаны с присоединением бактериальной инфекции (катаральные или гнойные отиты, синуситы, гнойный ларинготрахеобронхит, очаговая или сегментарная пневмония). При развитии пневмонии состояние ребенка резко ухудшается — усиливаются симптомы интоксикации, повышается температура тела. Учащается кашель, который становится глубоким и влажным, появляются симптомы дыхательной недостаточности (одышка, цианоз). При физикальном исследовании выявляют укорочение перкуторного звука и влажные хрипы над очагами поражения. При рентгенографии органов грудной клетки обнаруживают очаговые затемнения, чаще в нижних и средних долях легких. В периферической крови отмечают нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, токсическую зернистость лейкоцитов, повышение СОЭ.

При гриппе могут быть неврологические осложнения: менингиты, менингоэнцефалиты и энцефалиты, реже невриты и полирадикулоневриты. Осложнения со стороны ЦНС обычно возникают на высоте гриппозной интоксикации, чаще у детей раннего возраста. Клинически они проявляются тяжелым общим состоянием, общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой. Неврологические осложнения гриппа следует отличать от так называемых общемозговых реакций по типу кратковременного энцефалитического и менингеального синдромов, обусловленных циркуляторными нарушениями в головном мозге на фоне гипертермии.

Грипп у новорожденных и детей первого года жизни

Заболевание обычно начинается постепенно, с незначительного подъема температуры тела, симптомы гриппозной интоксикации отсутствуют или выражены не ярко. Новорожденные отказываются от груди, у них снижается масса тела. Могут быть слабо выраженные катаральные явления в виде кашля, заложенности носа, «сопения», часто бывает повторная рвота. Синдром крупа

у детей 1-го полугодия жизни развивается редко; сегментарное поражение легких не характерно. Несмотря на слабо выраженные начальные клинические проявления, течение гриппа у детей 1-го года жизни значительно более тяжелое в связи с частым присоединением бактериальной инфекции и возникновением гнойных осложнений (отит, пневмония и др.). Летальность в 3 раза выше, чем у детей старшего возраста.

Грипп у детей в возрасте от одного года до трех лет

В этом возрасте грипп протекает особенно тяжело — с выраженной интоксикацией, поражением ЦНС, развитием менингоэнцефалитического синдрома. Катаральные явления выражены слабо. Часто наблюдают сегментарное поражение легких, синдром крупа и астматический синдром. Из осложнений возможны гнойный отит, синусит, очаговая пневмония.

Особенности птичьего гриппа

Заболевание, вызываемое вирусами птичьего гриппа (H5N1, H7N7 и др.), отличается тяжелым течением как у взрослых, так и у детей вследствие развития на ранних стадиях первичной вирусной (интерстициальной) пневмонии, осложненной респираторным дистресс-синдромом взрослых. Выраженный синдром интоксикации связан с поражением печени и почек вследствие пантропизма вируса, отмечаются лейко- и лимфопения. В странах Юго-Восточной Азии, где впервые был выявлен птичий грипп, заболевание в 70% случаев заканчивалось летально.

Диагностика

Клинически грипп диагностируют в случае выявления у больных типичной формы болезни в условиях эпидемического подъема заболеваемости.

Для лабораторного подтверждения используют экспресс-метод, который базируется на выявлении вирусных антигенов в эпителии слизистой оболочки верхних дыхательных путей с помощью РИФ. Результат можно получить через 3 ч (рис. 3.9 и 3.10, см. цв. вклейку).

Серологическая диагностика основана на обнаружении нарастания титра антител в 4 раза и более в парных сыворотках, взятых в начале болезни и в период реконвалесценции. В практической работе наиболее широко используют РСК и реакцию торможения гемагглютинации. В последние годы чаще применяют ИФА с отдельным определением специфических антител классов IgM и IgG.

Молекулярно-генетические методы (обычно ПЦР) наиболее чувствительны и специфичны.

Вирусологические исследования с выделением и идентификацией вируса проводят при возникновении новой эпидемии или вспышки гриппа. Для выделения вируса используют куриные эмбрионы, а также культуры клеток эмбриона человека (почек и легких).

Лечение

Лечение детей, больных гриппом, проводят преимущественно в домашних условиях. Госпитализацию осуществляют по клиническим, эпидемиологическим и социальным показаниям.

- ▶ Клинические показания:
 - тяжелые и гипертоксические формы гриппа;
 - осложненное течение гриппа (менингит, энцефалит, пневмония и др.);
 - период новорожденности независимо от тяжести болезни.
- ▶ Также целесообразна госпитализация детей грудного возраста.
- ▶ Эпидемиологические показания:
 - пребывание ребенка в закрытом учреждении или в организованном коллективе (детский дом, дом ребенка, оздоровительный лагерь и т.п.).
- ▶ Социальные показания:
 - отсутствие возможности организовать лечение и адекватный уход в амбулаторных условиях по социальным, техническим или иным причинам;
 - отсутствие возможности организовать «стационар на дому» при необходимости в нем;
 - асоциальная семья (родители-наркоманы и т.д.);
 - беспризорные и безнадзорные дети.

Больных гриппом необходимо госпитализировать в боксированное или полубоксированное отделение.

Всем больным назначается патогенетическая терапия. В настоящее время во всем мире широко обсуждается проблема критериев назначения патогенетической терапии при гриппе и других ОРВИ. Так как особенности клинической картины заболевания ОРВИ зависят не только от инфекционного агента, но и во многом от индивидуальных особенностей восприимчивого организма, на практике стандартизировать группы больных только на основании диагноза представляется очень сложным, если вообще возможным. Именно поэтому, несмотря на большое количество проводимых нерандомизированных исследований, в клинические рекомендации терапии ОРВИ и гриппа входят только препараты с непосредственным этиотропным (прямым противовирусным) эффектом, который доказан в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, или исключительно симптоматического характера (жаропонижающие, деконгестанты и пр.). В то же время накоплен значительный опыт клинического применения препаратов с доказанным патогенетическим эффектом воздействия на сам организм, что позволяет рассматривать их как возможные к использованию по индивидуальным показаниям. Они составляют большую группу лекарственных средств, имеющих регистрационное свидетельство на территории Российской Федерации. При этом основным условием их назначения будет являться оценка индивидуальных особенностей организма, подвергающегося воздействию пневмотропных вирусов. Такое сочетание подходов, основанных на принципах доказательной и индивидуализированной медицины, позволяет более гибко подходить к вопросам профилактики и терапии ОРВИ, в том числе у детей.

Принципы патогенетической терапии

- ▶ Лечебно-охранительный режим (постельный — в период лихорадки и интоксикации с дальнейшим переходом на полупостельный, который соблюдают до выздоровления).

- ▶ Молочно-растительная диета, обогащенная витаминами, обильное питье в виде горячего чая, клюквенного или брусничного морса, щелочных минеральных вод (боржоми с молоком и др.).
- ▶ Противовоспалительные и жаропонижающие средства [ибупрофен (Нурофен для детей*), парацетамол] в возрастной дозе при температуре тела 38 °С и выше (если нет показаний для назначения антипиретиков при более низкой температуре — фебрильных судорог в анамнезе, эпилепсии и др.). Ибупрофен (Нурофен для детей*) обладает выраженным жаропонижающим, анальгезирующим, противовоспалительным действием за счет подавления синтеза простагландинов как в ЦНС, так и в очаге воспаления. Это позволяет эффективно использовать ибупрофен (Нурофен для детей*) при гипертермии, слабой и умеренной боли в горле, острых средних отитах, часто сопровождающих ОРВИ.
- ▶ Физические методы охлаждения (обтирание спиртом пополам с водой) при «красной лихорадке».
- ▶ Интенсивная терапия при «бледной лихорадке», как правило, указывающей на инфекционно-токсический шок.
- ▶ Категорический запрет применения ацетилсалициловой кислоты из-за риска развития синдрома Рейе с очень высокой летальностью.
- ▶ Муколитические средства (ацетилцистеин, карбоцистеин) при густой и вязкой мокроте, также муколитики с отхаркивающим эффектом — бромгексин, амброксол.
- ▶ Отхаркивающие средства [ликорин, алтея лекарственного корней экстракт, термопсиса ланцетного травы экстракт и пр.] кашляющим больным с плохо отходящей мокротой.

Средством растительного происхождения, применяемым при кашле у детей, является сироп от кашля Стодаль* с отхаркивающим и бронхолитическим эффектом, который имеет приятный аромат и вкус, в его состав входит целый ряд активных веществ: пульсатилла, бриония, румекс криспус, ипекакуана, коккус какти, спонгия тоста, стикта пульмонария, антимониум тартарикум, дрозера. Применяется по 5 мл перорально каждые 8 ч. При необходимости инструкция по применению препарата Стодаль* для детей предусматривает увеличение частоты его употребления до 5 раз в сутки.

Местная терапия

- ▶ При рините интраназально 0,9% раствор натрия хлорида, сосудосуживающие капли (оксиметазолин, ксилометазолин); при затяжном рините с выраженной заложенностью носа — дополнительно топические антигистаминные препараты [цетиризин (Зиртек*) с 6 мес, лоратадин (Кларотадин*) с 2 лет], а при аллергическом компоненте — интраназальный спрей с топическим глюкокортикостероидом; у детей с 18 мес можно применять препарат Коризалия* против насморка (отека и/или раздражения слизистой носоглотки, сочетающегося или нет с заложенностью носа, чиханием, ознобом) в виде таблеток без запаха; применяется по 1 таблетке каждый час в течение 1-го дня, но не более 12 таблеток в день, и каждые 2 ч в течение следующих 4 дней. Таблетку держать во рту до полного рас-

творения. Курс лечения — 5 дней. Детям до 6 лет перед приемом растворять таблетку в воде.

- ▶ При фарингите, тонзиллите — 2% раствор серебра протеината (Колларгала*); у детей старшего возраста — Бикарминт[®], хлоргексидин + тетракаин + аскорбиновая кислота, амилметакрезол + дихлорбензиловый спирт (Стрепсилс*) в лекарственной форме таблетки для рассасывания, пастилки для рассасывания — дихлорбензиловый спирт + амилметакрезол (Астрасепт*) и т.п.; при ларингите, трахеите, ларинготрахеите детям старше 2 лет для улучшения дренажа — паровые ингаляции [с настоем ромашки, календулы, мяты, шалфея, зверобоя, 1–2% раствором натрия гидрокарбоната (Натрия бикарбоната*)]; при обструктивном ларингите/ларинготрахеите (синдроме крупа) в стационаре используют паронгаляционные камеры с применением бронхолитиков (аминофиллин и др.), глюкокортикостероидов, натрия гидрокарбоната (Натрия бикарбоната*).

Детям 6 лет и старше показан препарат Гомеовокс*, специально разработанный для лечения ларингитов различной этиологии, в том числе при охриплости, усталости голосовых связок, потере голоса. Назначение Гомеовокса* при нарушениях голоса обусловлено его противовоспалительным и муколитическим действием. Гомеовокс* назначается по схеме: по 2 таблетки каждый час, но не более 24 таблеток в сутки, по мере улучшения — по 2 таблетки 5 раз в день. Преимуществом применения Гомеовокса* является отсутствие побочных эффектов.

Витамины: аскорбиновая кислота, витамины группы В, поливитамины.

Антигистаминные препараты (цетиризин, клемастин, хлоропирамин, лоратадин, фексофенадин и пр.) — детям с аллергическими болезнями в стадии обострения (атопический дерматит, респираторные аллергозы и т.д.).

Этиотропная противовирусная терапия:

- ▶ производные адамантана: детям с 1 года до 7 лет — 0,2% сироп римантадина 5 мг/(кг×сут); детям старше 7 лет — римантадин по 1 таблетке (50 мг) 2–3 раза в сутки;
- ▶ ингибитор вирусной нейраминидазы: осельтамивир (Тамифлю*) в виде капсул или суспензии (30 мг или 5 мл 2 раза в сутки в течение 5 дней детям от 1 года жизни. Дозировки осельтамивира для профилактики и лечения гриппа у детей зависят от возраста и массы тела (2 мг/кг);
- ▶ ингибитор вирусной нейраминидазы: занамивир (Реленза*) по две ингаляции (2×5 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней детям старше 5 лет и взрослым;
- ▶ специфический противогриппозный иммуноглобулин, иммуноглобулин человека нормальный при тяжелых и гипертоксических формах гриппа.

В лечении гриппа у детей успешно применяются *препараты интерферона*, сочетающие в себе свойства ингибитора вирусной продукции и повышения иммунной защиты организма. Однако следует помнить, что индукторы интерферона и иммуномодулирующие препараты не могут заменить противовирусные препараты прямого действия, они должны применяться только в составе комплексной терапии. Среди препаратов интерферона выделяют интерферо-

ны природные [интерферон альфа (Интерферон человеческий лейкоцитарный*)] и рекомбинатные [интерферон альфа-2b (Виферон*, Гриппферон*) и др.]. При этом в последние годы для лечения и профилактики ОРВИ предпочтение отдается рекомбинатным интерферонам [интерферон альфа-2b].

Интерферон альфа-2b (Гриппферон*) — капли назальные или спрей назальный дозированный — назначается при первых признаках заболевания гриппом и применяется в течение 5 дней в возрастной дозировке по схеме:

- ▶ детям с первого дня жизни, в возрасте от 0 до 1 года — по 1 капле или по 1 дозе спрея в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза — 1000 МЕ, суточная — 5000 МЕ);
- ▶ детям в возрасте от 1 года до 3 лет — по 2 капли или по 2 дозы спрея в каждый носовой ход 3–4 раза в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная — 6000–8000 МЕ);
- ▶ детям в возрасте от 3 лет до 14 лет — по 2 капли или по 2 дозы спрея в каждый носовой ход 4–5 раз в день (разовая доза — 2000 МЕ, суточная — 8000–10 000 МЕ).

Интерферон альфа-2b (Виферон*) — комплексный препарат, выпускающийся в трех лекарственных формах (ректальные свечи, мазь и гель), в состав которого входят интерферон альфа-2b, мембраностабилизирующий антиоксидантный комплекс (альфа-токоферола ацетат, аскорбиновая кислота в терапевтически значимых концентрациях).

Для лечения гриппа и других ОРВИ мазь наносят тонким слоем на слизистую оболочку носовых ходов. Детям от 1 года до 2 лет — около 2500 МЕ (1 полоска длиной не более 0,5 см) 3 раза в сутки; от 2 до 12 лет — около 2500 МЕ (1 полоска длиной не более 0,5 см) 4 раза в сутки; от 12 до 18 лет — около 5000 МЕ (1 полоска длиной не более 1 см) 4 раза в сутки. Длительность лечения составляет 5 дней.

Гель интерферон альфа-2b (Виферон*) применяют в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ, в том числе осложненных бактериальной инфекцией. Полоску геля длиной не более 0,5 см наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 3–5 раз в день при помощи шпателя или ватного тампона/ватной палочки. Курс лечения составляет 5 дней, при необходимости курс может быть продлен.

К *индукторам эндогенного интерферона* относят производные тилорона (Амиксин*), умифеновир (Арбидол*) и кагоцел. Все представленные препараты, помимо синтеза эндогенного интерферона, стимулируют фагоцитоз, клеточный иммунитет и оказывают также прямое ингибирующее действие на респираторные вирусы.

Кагоцел — индуктор интерферона, обладающий высокой противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Кагоцел хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками (аддитивный эффект). В отличие от других препаратов этой группы, терапевтическая эффективность кагоцела сохраняется как при раннем, так и при позднем начале лечения (вплоть до 4 сут от начала проявления симптомов ОРВИ). Назначается детям в возрасте от 6 лет: в первые 2 дня — по 1 табл. 3 раза в день,

в последующие 2 дня — по 1 таблетке 2 раза в день (всего 10 таблеток). Детям в возрасте от 3 до 6 лет: в первые 2 дня — по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие 2 дня — по 1 таблетке 1 раз в день (всего 6 таблеток).

Умифеновир (Арбидол*) назначается детям от 2 до 6 лет — по 50 мг, от 6 до 12 лет — по 100 мг, старше 12 лет — по 200 мг 4 раза в день (каждые 6 ч).

При гриппе легкой и средней степени тяжести назначают препарат Оциллококцидум*, представляющий собой гранулы с экстрактом печени и сердца барбарийской утки. Проведенные нами исследования эффективности препарата у детей в возрасте 6–12 лет с гриппом и ОРВИ легкой и средней степени тяжести выявили стойкое улучшение клинических симптомов (температура, слабость, гиперемия и боль в горле, ринит и др.) на 4-е сутки заболевания в 88,6% случаев. Выпускается для взрослых и детей с рождения (гранулы растворить в воде и давать с ложечки или из бутылочки). Частота приема зависит от стадии заболевания: при первых симптомах — 1 доза гранул (при необходимости повторить 2–3 раза с интервалом 6 ч), на высоте клинических проявлений — 1 доза гранул утром и вечером в течение 1–3 дней.

Антибиотикотерапия. При гриппе, как и при других ОРВИ, необходимости в назначении антибиотиков нет, они целесообразны только при подозрении на бактериальную природу воспалительного процесса в дыхательных путях. Антибиотики при гриппе назначаются по строгим показаниям:

- ▶ бактериальные осложнения (острый обструктивный гнойно-некротический ларинготрахеит/ларингит — независимо от степени крупа, синдром крупа II–IV степени, пневмония, отит, синусит, стрептококковый или другой бактериальный тонзиллит/фарингит; лимфаденит, особенно с флюктуацией, бронхит с гнойной мокротой, пневмония и др.);
- ▶ подозрение на бактериальную инфекцию у больного гриппом, когда трудно исключить развитие бактериальных инфекций — тяжелый токсикоз, температура тела 38 °С и выше в течение 3 дней и более, сильная боль в горле, налеты на миндалинах, боль в ухе, одышка без признаков бронхиальной обструкции, асимметрия хрипов при аускультации легких, лейкоцитоз в крови более $12-15 \times 10^9/\text{л}$; необходимо раннее назначение антибиотиков при подозрении на бактериальные осложнения у детей в возрасте до 3 лет; однако если при последующем наблюдении и обследовании подозрение на бактериальную инфекцию не подтверждается, антибиотик следует отменить;
- ▶ тяжелые и осложненные формы гриппа;
- ▶ хронические очаги бактериальной инфекции и особенно их обострение (рецидивирующий отит, хронический гайморит, хронический пиелонефрит и др.);
- ▶ клинические признаки иммунодефицита.

Профилактика

Для предупреждения гриппа также имеют значение организационные и противоэпидемические меры (экспозиционная профилактика):

- ▶ ранняя диагностика и изоляция больных сроком на 5 дней в отдельные комнаты, а в стационаре — в боксированные отделения;

- ▶ регулярное проветривание помещений;
- ▶ систематическая влажная уборка с 1% раствором хлорамина;
- ▶ обслуживание ребенка только в марлевой маске;
- ▶ лечение больных (в условиях срочной изоляции) преимущественно в домашних условиях до полного восстановления здоровья;
- ▶ медицинское обслуживание часто болеющих детей в период эпидемии гриппа на дому с ограничением посещения поликлиники.

В период эпидемического подъема заболеваемости гриппом в детских дошкольных учреждениях новые дети в коллектив не принимаются, исключают перевод детей из группы в группу; проводят ежедневный утренний осмотр и термометрию, при малейших признаках заболевания детей в организованный коллектив не допускают. Обеспечивают тщательную изоляцию групп, отменяют общие мероприятия, по возможности уменьшают численность групп.

Используются также следующие противовирусные и иммуномодулирующие препараты.

- ▶ *Интерфероны* — интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный или интерферон альфа (Интерферон человеческий лейкоцитарный*) (по показаниям):
 - рекомбинантный интерферон альфа-2b (Виферон*) детям до 7 лет по 150 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 сут. Для детей старше 7 лет интерферон альфа-2b (Виферон*) 500 000 по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 сут. В период подъема заболеваемости используют также гель интерферон альфа-2b (Виферон*);
 - рекомбинантный интерферон альфа-2b (Гриппферон*) капли назальные или спрей назальный дозированный, назначается с профилактической целью при сезонном повышении заболеваемости респираторными инфекциями, включая грипп, в возрастной дозировке однократно утром с интервалом 24–48 ч.
- ▶ Кроме того, препарат интерферон альфа-2b (Гриппферон*) (капли назальные или спрей назальный дозированный) назначается с профилактической целью при контакте с больным гриппом и/или при переохлаждении в разовой возрастной дозе 2 раза в день. При необходимости профилактические курсы повторяют.
- ▶ *Индукторы интерферонов* — препарат Кагоцел детям в возрасте от 3 лет по схеме: два дня — по 1 таблетке 1 раз в день, 5 дней перерыв (всего 2 таблетки в неделю), затем цикл повторить. Длительность профилактического курса — от 1 недели до нескольких месяцев.
- ▶ Для профилактики гриппа и ОРВИ применяют препарат Оциллококцинум* по 1 дозе 1 раз/нед в период повышения подъема заболеваемости. Эффективно проведение вакцинации против гриппа на фоне приема препарата Оциллококцинум*.

Вакцинопрофилактика. Ведущую роль в профилактике гриппа играет вакцинация. В настоящее время в России, как и во всем мире, практическое применение находят в основном инактивированные расщепленные, субъединичные

и субъединичные адьювантные гриппозные вакцины. При введении инактивированных сплит- и субъединичных вакцин формируется преимущественно гуморальный иммунитет, обеспечивающий надежную защиту от гриппа. Такие вакцины имеют меньшее число противопоказаний, поэтому их широко рекомендуют для детей, в том числе с различными хроническими заболеваниями, а также для лиц преклонного возраста.

В России в настоящее время разрешены к применению следующие *субъединичные и сплит-вакцины*:

- ▶ **Ваксигрип** («Санофи Пастер», Франция) — очищенная инактивированная расщепленная сплит-вакцина, содержащая в одной прививочной дозе не менее 15 мкг гемагглютинаина вируса гриппа А (H_1N_2), не менее 15 мкг гемагглютинаина вируса гриппа А (H_1N_1), 15 мкг гемагглютинаина вируса гриппа В, а также незначительное количество формальдегида и буферный раствор. Консервантов не содержит;
- ▶ **Инфлювак** («Эбботт Биолоджикалз Б.В.», Нидерланды) — трехвалентная субъединичная инактивированная гриппозная вакцина, содержащая очищенные поверхностные антигены: гемагглютинин и нейраминидазу, полученные из актуальных штаммов вируса гриппа, рекомендованных ВОЗ с учетом изменчивости вируса, а также буферный раствор, гексагидрат и мертиолат;
- ▶ **Инфлексал V** («Джонсон и Джонсон», США) — вакцина гриппозная инактивированная субъединичная виросомальная. Виросома выступает как адьювант, однако доза антигенов при этом остается прежней (15 мкг), поэтому вакцину относят к 3-му поколению.

Субъединичные адьювантные вакцины, зарегистрированные в России:

- ▶ **Гриппол** (ГК «Петровакс», Россия) — тривалентная полимер-субъединичная вакцина, содержащая поверхностные антигены актуальных штаммов вируса гриппа 3 подтипов: А (H_1N_2), А (H_1N_1) и В (по 5 мкг гемагглютининов субтипов А и 10 мкг типа В), конъюгированные с иммуностимулятором полиоксидонием (500 мкг), благодаря чему значительно повышается иммуногенность вакцины при относительно низком количественном содержании иммунизирующего антигена (по 5 мкг). Вакцина свободна от примесей невирионного происхождения. Консервант — мертиолат;
- ▶ **Гриппол плюс** (ГК «Петровакс», Россия) — тривалентная полимер-субъединичная вакцина, содержит антигены актуальных штаммов вируса гриппа А (H_1N_1), А (H_3N_2) и В в дозе по 5 мкг и азоксимера бромид (Полиоксидоний[®]). Усовершенствованный аналог вакцины Гриппол. Производится по современным стандартам GMP. Вакцина не содержит антибиотиков и консервант (мертиолат), поэтому особенно рекомендована для иммунопрофилактики гриппа у детей. Защитные титры антител к вирусам гриппа после вакцинации лиц разного возраста определяют у 95% вакцинированных;
- ▶ **Гриппол квадριвалент** (ГК «Петровакс», Россия) — гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адьювантная, вакцина со-

держит антигены актуальных штаммов вирусов гриппа А (H_1N_1), А(H_3N_2) и 2 штамма вируса гриппа В и азоксимера бромид (Полиоксидоний®). Вакцина не содержит антибиотиков и консервант (мертиолат);

- ▶ **Ультрикс** (ООО «Форт», Россия) — вакцина представляет собой смесь высокоочищенных протективных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типа А (H_1N_1 и H_3N_2) и типа В, консервант с мертиолатом или без него;
- ▶ **Ультрикс квадри** (ООО Форт, Россия) — смесь протективных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типа А [подтипы А(H_1N_1) и А(H_3N_2)] и типа В (линии Yamagata и линии Victoria) в фосфатно-солевом буферном растворе. Антигены получают из очищенных вирусов гриппа типа А [подтипы А(H_1N_1) и А(H_3N_2)] и типа В (линии Yamagata и линии Victoria), выращенные отдельно в развивающихся куриных эмбрионах.

Форма выпуска: вакцины выпускают в ампулах или шприцах по 1 дозе (0,5 мл).

Гриппол плюс выпускают в индивидуальной шприц-дозе 0,5 мл. *Инфлювак* выпускается в специальной инъекционной системе — шприце Дюфарджект. Технология производства Дюфарджект полностью исключает возможность контаминации вакцины при хранении и транспортировке. Игла шприц-системы Дюфарджект имеет алмазную заточку и покрыта силиконом для комфортного и безболезненного введения. Все вакцины хранят при температуре 2–8 °С. Инфлювак может применяться в эпидемический период (разрешение МЗ РФ).

Показания к назначению. Прививки против гриппа включены в национальный календарь профилактических прививок. Вакцинацию проводят детям начиная с 6-месячного возраста, в том числе посещающим дошкольные учреждения, учащимся 1–11-х классов, студентам высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений; взрослым, работающим по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы), взрослым старше 60 лет. В соответствии с приказом Минздравсоцразвития от 9 апреля 2009 г. № 166 «для проведения иммунизации против гриппа детей, посещающих дошкольные учреждения, учащихся 1–11-х классов рекомендуется использовать вакцины, не содержащие консервант (тиомерсал)».

В первую очередь вакцинации подлежат дети групп риска:

- ▶ дети с хроническими легочными заболеваниями, включая больных среднетяжелой и тяжелой астмой и хроническим бронхитом;
- ▶ дети с болезнями сердца, в том числе со значительными гемодинамическими изменениями;
- ▶ дети, получающие иммунодепрессивную терапию;
- ▶ дети с серповидноклеточной анемией и другими гемоглобинопатиями;
- ▶ больные сахарным диабетом, хроническими почечными и метаболическими заболеваниями;
- ▶ дети с иммунопатологией, включая ВИЧ-инфекцию;

- ▶ дети и подростки, длительно получающие ацетилсалициловую кислоту (риск возникновения синдрома Рейе после гриппа).

Кроме того, обязательную вакцинацию против гриппа следует проводить в домах ребенка, школах-интернатах, дошкольных учреждениях. Вакцинацию против гриппа в других группах детей проводят по желанию родителей.

Для предупреждения возникновения заболевания гриппом у новорожденных и детей в возрасте до 6 мес особенно важно иммунизировать взрослых, находящихся в тесном контакте с этими детьми, а также беременных во II и III триместрах беременности.

Вакцины Гриппол квадрилент и Ультрикс квадри предназначены для активной ежегодной профилактической иммунизации против сезонного гриппа людей в возрасте от 18 до 60 лет с высокой степенью риска заражения гриппом. К ним относятся:

- ▶ лица, часто болеющие острыми респираторными вирусными инфекциями;
- лица, страдающие хроническими соматическими заболеваниями (болезни и пороки развития сердечно-сосудистой, дыхательной систем и ЦНС; хронические заболевания почек; болезни обмена веществ, сахарный диабет; хроническая анемия, аллергические заболевания, кроме аллергии к куриным белкам), врожденным или приобретенным иммунодефицитом, в том числе инфицированные ВИЧ;
- лица, по роду учебной или профессиональной деятельности имеющие высокий риск заболевания гриппом или заражения им других лиц (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной и социальной сфер, полиции, военнослужащие и т.д.).

Схема вакцинации. Иммунизацию против гриппа инактивированными препаратами можно проводить в любое время года, но лучше ее начинать осенью (в сентябре–ноябре), перед началом гриппозного сезона. Вакцинация проводится ежегодно. Вакцины против гриппа можно вводить одновременно с другими инактивированными вакцинами в разные части тела, но с учетом противопоказаний для других вакцин, а также на фоне базисной терапии основного заболевания.

Инактивированную вакцину взрослым вводят однократно, детям, ранее не болевшим гриппом, — двукратно с интервалом в 30 дней. Эти различия определяются тем, что у взрослых вакцинирующая доза с большей вероятностью играет роль бустерной, чем у детей.

Гриппол плюс. Вакцину вводят в дозе 0,5 мл внутримышечно или глубоко подкожно в верхнюю треть наружной поверхности плеча (в дельтовидную мышцу), детям младшего возраста — в передненаружную поверхность бедра.

Инфлювак вводят подкожно или внутримышечно 1 раз в дозе 0,5 мл подросткам начиная с 14 лет. Детям с 6 мес до 3 лет — 0,25 мл, с 3 до 14 лет — 0,5 мл двукратно, если они ранее не были привиты и не болели гриппом.

Ваксигрип вводят подкожно или внутримышечно двукратно в дозе 0,25 мл с интервалом в 1 мес детям с 6 мес до 3 лет и в дозе 0,5 мл детям с 3 до 8 лет,

если они ранее не были привиты и не болели гриппом. Вакцинацию проводят однократно в дозе 0,5 мл детям старше 8 лет и взрослым.

Поствакцинальный иммунитет. Инактивированные вакцины формируют преимущественно гуморальный иммунитет. Поствакцинальный иммунитет всегда не только видоспецифичен (грипп А, В, С) и типоспецифичен (A_1 , A_2 и др.), но и субтипоспецифичен. Иными словами, такой иммунитет может обеспечить защиту только против строго определенного штамма гриппозного вируса со строго определенным набором как поверхностных (гемагглютинин и нейраминидаза), так и внутренних (белки нуклеокапсида, М-белок) антигенов. Иммунитет при введении инактивированных вакцин наступает через 2 нед после вакцинации; через 6–12 мес специфические антитела исчезают, поэтому прививки необходимо проводить ежегодно. Установлено, что своевременная вакцинация против гриппа на 70–90% предотвращает заболеваемость гриппом среди здоровых людей младше 65 лет и на 30–70% снижает вероятность госпитализаций по причине развития пневмоний и других осложнений гриппа среди пожилых людей (старше 65 лет).

Исследования, проведенные на нашей кафедре, показали, что вакцинопрофилактика гриппа у детей с хроническими соматическими и нервными заболеваниями не приводит к возникновению выраженных побочных реакций и вызывает высокий уровень специфического иммунитета в 95,6–98,5% случаев на вакцину *Ваксигрип* и в 98,6% на вакцину *Инфлювак*. При однократном введении вакцины *Гриппол* детям 6–11 лет с различными соматическими заболеваниями общие и местные реакции полностью отсутствовали, а сероконверсия составила 67,8% к вирусу гриппа А (H_1N_1) и 91,3% — к вирусу гриппа А (H_2N_2). При введении вакцины *Гриппол плюс* серопротекция составила 95,0–99,9%.

Прививочные реакции и осложнения. Инактивированные расщепленные сплит- и субъединичные вакцины слабореактогенны. В месте введения возможны симптомы: легкая болезненность, покраснение и слабая инфильтрация; редко возникают общие реакции в виде повышения температуры тела, головной боли, недомогания, миалгий. Частота местных и общих реакций зависит от возраста. У детей в возрасте до 5–7 лет они возникают реже, чем у взрослых. На повторное введение инактивированных вакцин реакции возникают реже, чем на первую вакцинацию.

Предосторожности и противопоказания. Гриппозные инактивированные вакцины противопоказаны лицам с гиперчувствительностью к яичному белку. Аллергическая реакция на неомицин или стрептомицин, содержащиеся в некоторых гриппозных вакцинах, встречается крайне редко, поскольку эти антибиотики практически не используют в медицинской практике. Наличие острой инфекции служит временным противопоказанием. Лицам с иммунодефицитами рекомендуется вводить 2 дозы вакцины с интервалом в 1 мес. Беременным при возможном риске инфицирования гриппом можно также рекомендовать инактивированную сплит-, субъединичную или субъединичную адьювантную вакцину, но только во II или III триместрах беременности.

Парагрипп

Парагрипп — острое заболевание дыхательных путей с умеренной интоксикацией и преимущественным поражением слизистых оболочек носа и гортани.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

J12.2. Пневмония, вызванная вирусом парагриппа.

J20.4. Острый бронхит, вызванный вирусом парагриппа.

Этиология

Вирусы парагриппа человека относят к семейству пара-миксовирусов. Впервые они были выделены R. Чапоск в 1956—1958 гг. в США путем заражения культур клеток почки обезьяны смывами из носоглотки детей с гриппоподобными заболеваниями. Известно 5 типов вирусов парагриппа человека. Все они обладают гемагглютинирующей активностью. У всех типов обнаружена нейраминидаза. Гемагглютинирующие антитела и нейраминидаза являются типоспецифическими белками, внутренние белки имеют общие антигенные детерминанты.

Вирусы парагриппа содержат РНК, велики по размеру (150—200 нм), нестойки в окружающей среде. Хорошо размножаются в культуре почек обезьян, менее чувствительны культуры клеток почек эмбриона. При размножении в культуре клеток все вирусы вызывают гемадсорбцию. От вирусов гриппа их отличают стабильность антигенной структуры и отсутствие видимой изменчивости генома вириона.

Эпидемиология

В общей структуре вирусных заболеваний дыхательной системы у детей на долю парагриппа приходится от 10 до 30%. Число случаев парагриппа зависит от времени года, заболеваемости гриппом и другими ОРВИ, от возраста детей и полноты диагностики. Наибольшая заболеваемость регистрируется среди детей первых 2 лет жизни. Дети старше 7 лет парагриппом болеют относительно редко. Спорадическая заболеваемость регистрируется круглый год с подъемом зимой. В детских коллективах часто наблюдаются вспышки. Практически все дети переболевают парагриппом несколько раз.

Источником инфекции является только больной человек, который опасен в течение всего острого периода болезни — до 7—10 дней. Вирус передается от человека человеку воздушно-капельным путем. Наибольшее значение в патологии человека имеют вирусы типов 1, 2 и 3.

Патогенез

Вирус с капельками слюны и пыли попадает на слизистые оболочки верхних дыхательных путей и проникает в эпителиальные клетки преимущественно носа и гортани. В результате цитопатического действия в эпителиальных клетках возникают явления дистрофии и некробиоза, приводящие к полному их разрушению. Местно развивается воспалительный процесс и накапливается слизистый экссудат, появляется отечность. Особенно выраженные местные изменения обнаруживаются в области гортани, в результате чего может возникнуть синдром крупа.

Из первичного очага вирус парагриппа проникает в кровь и оказывает общетоксическое действие, клинически проявляющееся в повышении темпе-

ратуры тела, головной боли и т.д. В патогенезе могут иметь значение сенсibilизация вирусными антигенами и продуктами полураспада эпителиальных клеток, а также бактериальная инфекция, возникающая в результате как активации эндогенной флоры, так и экзогенного инфицирования, чему способствует снижение общих и местных факторов иммунной защиты. В ответ на циркуляцию в крови вирусных антигенов вырабатываются вируснейтрализующие, комплементсвязывающие и гемагглютинирующие антитела, которые обеспечивают быстрое выздоровление. Однако титр специфических антител после выздоровления быстро снижается и уже не может полностью защитить организм при повторной встрече с этим же вирусом, хотя все-таки предупреждает развитие тяжелых форм болезни. Защитные антитела относятся как к секреторным IgA, так и к сывороточным IgM и IgG. Иммуитет утрачивается настолько быстро, что ребенок в течение 1 года может заболеть парагриппом 2 раза и более.

Морфологические изменения при парагриппе подобны тем, которые бывают при гриппе, но при парагриппе чаще поражается гортань. В слизистой оболочке мелких бронхов и бронхиол отмечаются небольшие разрастания эпителия. Сосудистые и микроциркуляторные нарушения в органах при парагриппе выражены меньше, чем при гриппе.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет 2–7 дней, в среднем 3–4 дня. Заболевание у большинства больных начинается остро, с подъема температуры тела, появления слабо выраженных симптомов интоксикации и катаральных явлений. Обычно температура достигает максимума на 2–3-й день болезни, реже в 1-й день. Общее состояние ребенка в разгар заболевания нарушается умеренно. Дети могут жаловаться на слабость, снижение аппетита; нарушается сон. Редко отмечаются головная боль, однократная рвота. У отдельных больных температура тела достигает 40 °С, но резко выраженных симптомов интоксикации при этом не наблюдается.

Катаральные явления при парагриппе довольно выражены уже с 1-го дня болезни. Дети жалуются на упорный, грубый сухой кашель, боли в горле, насморк, заложенность носа. Выделения из носа сначала слизистые, позже могут стать слизисто-гнойными. При осмотре ротоглотки отмечают отечность, умеренную гиперемию слизистой оболочки, дужек, мягкого нёба, задней стенки глотки, иногда обнаруживается экссудативный гнойный выпот в лакунах.

Нередко первым проявлением парагриппозной инфекции становится синдром крупа, преимущественно у детей в возрасте от 2 до 5 лет. В этих случаях на фоне полного здоровья ребенок неожиданно просыпается ночью от грубого, лающего кашля. Быстро присоединяются охриплость голоса, шумное дыхание и развивается стеноз гортани. Однако при парагриппе стеноз редко достигает II и еще реже — III степени.

Парагриппозный круп быстро исчезает по мере ликвидации острых проявлений болезни. Если присоединяется вторичная микробная флора, течение крупа более длительное.

Классификация

Различают легкие, среднетяжелые и тяжелые формы парагриппа. При легких формах температура тела чаще нормальная или субфебрильная. Заболевание проявляется катаральными явлениями, заложенностью носа, легким недомоганием. При среднетяжелых формах температура тела достигает 38–39 °С, умеренно выражены симптомы интоксикации. Тяжелые формы встречаются редко.

Клинические проявления парагриппозной инфекции мало зависят от серовара парагриппозного вируса. Однако синдром крупа чаще возникает при заболевании, вызванном вирусами типов 1 и 2, пневмония — вирусом типа 3.

Течение

Продолжительность неосложненного парагриппа — 7–10 дней. Повышение температуры тела и симптомы интоксикации сохраняются не более 2–3 дней, кашель, насморк и гиперемия зева исчезают через 7–10 дней.

В периферической крови сначала отмечается умеренный лейкоцитоз, а позже — лейкопения и небольшое повышение СОЭ.

Осложнения

При парагриппозной инфекции, как и при других ОРВИ, осложнения обычно обусловлены бактериальной флорой. Наиболее часто возникают пневмония, ангина, синуситы и отит. Как правило, они отмечаются у детей раннего возраста и могут появляться как в ранние, так и в поздние сроки болезни. Присоединение осложнения всегда утяжеляет состояние ребенка: еще больше повышается температура тела, усиливаются симптомы интоксикации. При присоединении пневмонии усиливается кашель и появляются изменения в пораженном легком, определяющиеся при аускультации и перкуссии. При отите ребенок становится беспокойным, плачет, вертит головой, не спит. При легком надавливании на козелок уха ребенок пронзительно кричит. Отит чаще бывает катаральный, реже — гнойный.

К осложнениям парагриппа можно отнести и синдром крупа, если он возникает позже 3–5-го дня от начала заболевания. В этих случаях круп обусловлен бактериальной инфекцией. Течение такого крупа бывает тяжелым, длительным, волнообразным с периодическими ослаблениями и усилениями стеноза и других симптомов.

При возникновении бактериальных осложнений в крови появляются лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, повышается СОЭ.

Диагностика

Подозрение на парагриппозную инфекцию может возникнуть при развитии у ребенка острого лихорадочного заболевания с катаральными явлениями и синдромом крупа. Для диагностики имеют значение ранний возраст и правильная оценка эпидемиологических данных.

Лабораторная диагностика

Выделение парагриппозного вируса из носоглоточных смывов не имеет практического значения ввиду трудности и недостаточной чувствительности методов культивирования.

Для серологической диагностики используют РСК, реакцию торможения гемагглютинации и реакцию нейтрализации. Нарастание титра специфиче-

ских антител в динамике заболевания в 4 раза и более указывает на парагрипп. В качестве экспресс-диагностики применяют иммунофлюоресцентный метод исследования с мечеными сыворотками против вирусов парагриппа всех типов.

Дифференциальная диагностика

Парагрипп дифференцируют с острыми респираторными вирусными заболеваниями другой этиологии [грипп, аденовирусные заболевания, респираторно-синцитиальная (РС) инфекция и др.].

Синдром крупа в начале заболевания с повышением температуры тела при нерезко выраженных симптомах интоксикации дает основание предполагать парагрипп. Однако окончательно установить этиологию болезни можно после лабораторного обследования, поскольку такие же симптомы могут быть и при гриппе, и при ОРЗ другой вирусной этиологии.

Прогноз

Прогноз благоприятный. Летальные исходы возможны только при возникновении тяжелых бактериальных осложнений (пневмония, гнойно-некротический ларинготрахеобронхит и др.).

Лечение

Медикаментозное этиотропное лечение при ОРВИ доказано только в отношении одного возбудителя — вируса гриппа. ВОЗ для лечения гриппа рекомендует применение этиотропных химиопрепаратов, блокирующих репликацию вируса, то есть обладающих прямым противовирусным действием. В Российской Федерации среди препаратов прямого противовирусного действия представлены ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа (осельтамивир и занамивир), ингибитор гемагглютинаина вируса гриппа/ингибитор фузии РНК-содержащих вирусов (умифеновир), блокаторы М2-каналов вируса гриппа А (римантадин, амантадин). Для возбудителей ОРВИ противовирусное действие других препаратов носит неспецифический характер и, скорее всего, относится к иммунотерапии. Для иммунотерапии ОРВИ используются препараты интерферонов, индукторов интерферонов, а также иммуномодулирующие препараты с иным механизмом действия. Для лечения парагриппа (в составе комплексной терапии) и других ОРВИ широко используются препараты интерферона альфа 2b, индукторы интерферонов и другие иммуностропные препараты:

Интерферон альфа-2b (Гриппферон[®]) капли назальные или спрей назальный дозированный — интерферон альфа-2b назначается при первых признаках заболевания парагриппом и применяется в течение 5 дней в возрастной дозировке по схеме:

- ▶ детям с первого дня жизни, в возрасте от 0 до 1 года — по 1 капле или по 1 дозе спрея в каждый носовой ход 5 раз/день (разовая доза — 1000 МЕ, суточная доза — 5000 МЕ);
- ▶ детям в возрасте от 1 года до 3 лет — по 2 капли или по 2 дозы спрея в каждый носовой ход 3–4 раза в день (разовая доза — 2000 МЕ, суточная доза — 6000–8000 МЕ);
- ▶ детям в возрасте от 3 лет до 14 лет — по 2 капли или по 2 дозы спрея в каждый носовой ход 4–5 раз/день (разовая доза — 2000 МЕ, суточная доза — 8000–10 000 МЕ).

Интерферон альфа-2b (Виферон[®]) детям до 7 лет — по 150 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 сут. Для детей старше 7 лет интерферон альфа-2b (Виферон[®]) 500 000 — по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 сут. В период подъема заболеваемости используют также гель интерферон альфа-2b (Виферон[®]) — полоску геля длиной не более 0,5 см наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 2 раза в день в течение 2–4 нед.

Из индукторов интерферонов показано назначение препарата кагоцел, который хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками (аддитивный эффект). Схема введения: детям в возрасте от 6 лет: в первые 2 дня — по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие 2 дня — по 1 таблетке 2 раза в день (всего 10 таблеток); детям в возрасте от 3 до 6 лет: в первые 2 дня — по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие 2 дня — по 1 таблетке 1 раз в день (всего 6 таблеток).

При ОРВИ легкой и средней степени тяжести в составе комплексной терапии назначают препарат Оциллококцинум[®], представляющий собой гранулы с экстрактом печени и сердца барбарийской утки. Проведенные нами исследования эффективности препарата у детей в возрасте 6–12 лет с ОРВИ легкой и средней степени тяжести выявили стойкое улучшение клинических симптомов (температура, слабость, гиперемия и боль в горле, ринит и др.) уже на 4-е сутки заболевания в 88,6% случаев. Выпускается для взрослых и детей с рождения (гранулы растворить в воде и давать с ложечки или из бутылочки). Частота приема зависит от стадии заболевания: при первых симптомах — 1 доза гранул (при необходимости повторить 2–3 раза с интервалом 6 ч), на высоте клинических проявлений — 1 доза гранул утром и вечером в течение 1–3 дней.

Из симптоматических средств для детей любого возраста в качестве успокаивающего средства при лечении сухого раздражающего кашля показаны: сироп от кашля Стодаль[®] с отхаркивающим и бронхолитическим эффектом.

Детям 6 лет и старше можно назначить препарат Гомеовокс[®], специально разработанный для лечения ларингитов различной этиологии, в том числе при охриплости, усталости голосовых связок и потере голоса. Назначение Гомеовокса[®] при нарушениях голоса обусловлено его противовоспалительным и муколитическим действием. Гомеовокс[®] назначается по схеме: по 2 таблетки каждый час, но не более 24 таблеток в сутки, по мере улучшения — по 2 таблетки 5 раз в день.

Госпитализации подлежат лишь дети с синдромом крупа и тяжелым бактериальным осложнением. Назначают постельный режим и симптоматические средства. Питание должно быть полноценным, легкоусвояемым, без существенного ограничения пищевых ингредиентов. Пищу дают в теплом виде.

Профилактика

Специфическая профилактика парагриппа не разработана. При сезонном повышении заболеваемости респираторными инфекциями, включая парагрипп, назначается рекомбинантный интерферон альфа-2b (Гриппферон[®])

капли назальные или спрей назальный дозированный в возрастной дозировке однократно утром с интервалом 24–48 ч.

Используют также гель интерферон альфа-2b (Виферон[®]): полоску геля длиной не более 0,5 см наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 2 раза в день в течение 2–4 нед.

Для профилактики гриппа и ОРВИ применяют Оциллококцинум[®] по 1 дозе 1 раз/нед в период повышения подъема заболеваемости.

Общепрофилактические мероприятия такие же, как при гриппе.

Аденовирусная инфекция

Аденовирусная инфекция — ОРЗ с лихорадкой, умеренной интоксикацией, поражением слизистых оболочек дыхательных путей, нередко конъюнктивы глаз, а также лимфоидной ткани.

В межэпидемический период гриппа на долю аденовирусной инфекции приходится до 25–30% от общего числа вирусных заболеваний дыхательных путей у детей раннего возраста. К 5-летнему же возрасту практически все дети переболевают аденовирусной инфекцией, причем половина из них переносит инфекцию повторно.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра A08.2. Аденовирусная инфекция.

Этиология

Известна 41 разновидность (серовар) аденовирусов человека (рис. 3.11, см. цв. вклейку). Вирусные частицы содержат ДНК, имеют диаметр от 70 до 90 нм, устойчивы во внешней среде. В вирионе имеется 3 антигена: А-антиген (группоспецифический, общий для всех аденовирусов человека), В-антиген (носитель токсических свойств) и С-антиген (характеризующий типоспецифичность вируса).

Аденовирусы хорошо размножаются в первичных и перевиваемых культурах клеток различного происхождения. Первые признаки поражения клеток отмечаются в ядре и появляются уже через 12 ч после заражения. Вирусы обладают гемагглютинирующей активностью.

Эпидемиология

Источником инфекции являются больные как с явной, так и со скрытой, иннаппарантной формой болезни, а также здоровые носители. Наиболее опасны больные в остром периоде заболевания, когда аденовирусы в большой концентрации обнаруживаются в носоглоточных смывах, соскобах с пораженной конъюнктивы, в крови и фекалиях. Больные опасны в течение первых 2 нед болезни, в редких случаях выделение вируса продолжается до 3–4 нед.

Механизм передачи инфекции воздушно-капельный, но возможен и алиментарный путь заражения — по типу кишечных инфекций. По эпидемиологической классификации заразных болезней аденовирусная инфекция отнесена к группе воздушно-капельных и кишечных инфекций.

Дети первых месяцев жизни маловосприимчивы к аденовирусной инфекции из-за пассивного трансплацентарного иммунитета. Начиная с 6 мес

практически все дети становятся восприимчивыми. В результате повторных заболеваний дети приобретают активный иммунитет, и с 5-летнего возраста заболеваемость аденовирусной инфекцией резко снижается.

Заболевания встречаются повсеместно в виде спорадических случаев и локальных эпидемических вспышек в детском организованном коллективе. В редких случаях вспышка выходит за его пределы. Максимальное число заболевших во время самых крупных вспышек не превышает 500. Число заболевших во время вспышки нарастает постепенно и достигает максимума на 14–16-й день, затем вспышка медленно угасает. Наибольшая заболеваемость аденовирусной инфекцией регистрируется в холодное время года. Летом заболеваемость спорадическая, но не исключается возможность локальных вспышек. У детей заболевания чаще вызывают серовары 1, 2, 3, 4, 7, 7а, 14 и 21.

Патогенез

Входными воротами инфекции чаще являются верхние дыхательные пути, иногда конъюнктивы или кишечник. Путем пиноцитоза аденовирусы проникают в цитоплазму, а затем в ядро восприимчивых эпителиальных клеток и регионарные лимфатические узлы. В ядрах пораженных клеток синтезируется вирусная ДНК и через 16–20 ч возникают зрелые частицы вируса. Этот процесс приводит к прекращению деления зараженных клеток, а затем к их гибели. Размножение вируса в эпителиальных клетках и регионарных лимфатических узлах по времени совпадает с инкубационным периодом.

Высвобождающиеся вирусные частицы проникают в непораженные клетки, а также в кровь. Первоначально поражаются слизистая оболочка носа, задней стенки глотки, миндалины. В процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы. Воспалительные изменения имеют выраженный экссудативный компонент, что обуславливает обильное серозное отделяемое и набухлость слизистых оболочек. При поражении конъюнктивы на слизистой оболочке может быть выпот с образованием нежной пленки.

Аденовирусы могут проникать в легкие и размножаться в эпителии слизистой оболочки бронхов и альвеол и вызывать пневмонию, некротический бронхит. Аденовирусы попадают также в кишечник при фекально-оральном пути передачи или при заносах кровью. Вирусемия обеспечивает вовлечение в процесс не только органов дыхания и ЖКТ, но и почек, печени и селезенки. При летальных исходах могут обнаруживаться явления отека мозга. В патогенезе бронхолегочных проявлений при аденовирусной инфекции наряду с вирусом участвует бактериальная инфекция.

Макроскопически у больных, умерших от аденовирусной инфекции, обнаруживается катаральный ларинготрахеобронхит с явлениями некроза поверхностного эпителия. Микроскопически определяют отторжение пластами эпителия дыхательных путей. В ядрах клеток видны дезоксирибонуклеиновые включения. Под эпителиальным слоем накапливается серозная жидкость с примесью эритроцитов. Обнаруживаются моноклеарная инфильтрация и образование гигантских одноядерных клеток, часто встречается гигантоклеточная десквамативная пневмония. Во внутренних органах выявляются нарушения кровообращения, дистрофические, некробиотические и воспали-

тельные процессы. В печени возможны дистрофические изменения вплоть до некроза гепатоцитов.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 2 до 12 дней. Заболевание обычно начинается остро, но различные симптомы болезни появляются не одновременно, а последовательно. Первыми признаками чаще становятся повышение температуры тела и катаральные явления в верхних дыхательных путях. Температура тела повышается постепенно, достигая максимума (38–39 °С, реже 40 °С) ко 2–3-му дню. Симптомы интоксикации выражены умеренно. Отмечается незначительная вялость, ухудшается аппетит, возможна головная боль, мышечные и суставные боли редки. У некоторых больных отмечаются тошнота, рвота, боли в животе.

С первого дня болезни появляются обильные серозные выделения из носа, которые вскоре становятся слизисто-гнойными (рис. 3.12, см. цв. вклейку). Слизистая оболочка носа набухшая, гиперемизованная. Носовое дыхание затруднено. Изменения в ротоглотке включают в себя умеренную гиперемию и отечность передних дужек и небных миндалин. На слизистой оболочке задней стенки глотки отмечается так называемый гранулезный фарингит, при котором задняя стенка выглядит отечной и гиперемизованной с гиперплазированными яркими фолликулами, боковые валики глотки увеличены. При выраженном экссудативном компоненте воспаления на гиперплазированных фолликулах видны нежные белесоватые налеты и густая слизь.

Частым симптомом аденовирусной инфекции является кашель, который с первых дней болезни становится влажным. У детей раннего возраста кашель нередко бывает сильным, упорным, в легких могут прослушиваться рассеянные влажные и сухие хрипы, возникающие в связи с экссудативным воспалением в нижних дыхательных путях.

Патогномичным признаком аденовирусной инфекции является поражение слизистых оболочек глаз (рис. 3.13, см. цв. вклейку). Конъюнктивит может быть катаральным, фолликулярным, пленчатым и возникать с 1-го дня болезни или позже — на 3–5-й день. Обычно сначала поражается один глаз, на 2-й день в процесс вовлекается конъюнктура другого глаза. Дети старшего возраста жалуются на жжение, резь, ощущение инородного тела в глазах. Кожа век умеренно отечна, гиперемизована, глаза полуоткрыты. Конъюнктура резко гиперемизована, зернистая, отечная. В отдельных случаях на конъюнктиве видна довольно плотная серовато-белая пленка. Чаще поражается нижнее веко, но иногда пленка располагается и на верхнем веке. В отличие от дифтерии глаза пленка при аденовирусной инфекции никогда не распространяется за пределы конъюнктивы.

Конъюнктивит — «визитная карточка» аденовирусной инфекции. Появление пленчатого конъюнктивита позволяет клинически диагностировать аденовирусную инфекцию.

Из-за экссудативного воспаления лицо больного пастозное, веки отечные, отмечаются небольшое гнойное отделяемое из глаз, обильные выделения из носа.

При аденовирусной инфекции часто обнаруживается умеренное увеличение шейных лимфатических узлов, несколько реже — увеличение печени и селезенки. На высоте клинических проявлений у детей раннего возраста возможны кишечные расстройства в виде учащенного (до 4–5 раз в сутки) жидкого стула без патологических примесей.

В периферической крови количество лейкоцитов обычно в норме; лишь в первые дни болезни возможен небольшой лейкоцитоз с нейтрофилезом, отмечается лимфопения. СОЭ увеличена незначительно.

Классификация

При аденовирусной инфекции выделяют: фарингоконъюнктивальную лихорадку, катар верхних дыхательных путей, кератоконъюнктивит, тонзиллофарингит, диарею, мезентериальный лимфаденит и др. Различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы без осложнений и с осложнениями.

Фарингоконъюнктивит — наиболее типичный клинический вариант аденовирусной инфекции. Включает в себя длительную лихорадку, ярко выраженный катар верхних дыхательных путей, гранулезный фарингит, поражение слизистой оболочки глаз, выраженную воспалительную реакцию миндалин, увеличение шейных лимфатических узлов, иногда печени и селезенки. Течение бывает длительным. Повышенная температура с большими колебаниями держится 1–2 нед.

Тонзиллофарингит. Изменения в ротоглотке встречаются при всех формах аденовирусной инфекции. Однако в некоторых случаях эти изменения бывают резко выраженными и доминируют в клинической картине. Дети жалуются на боль в горле. На миндалинах образуются налеты, увеличиваются регионарные лимфатические узлы. Эти явления возникают как под влиянием выраженного экссудативного компонента воспаления, обусловленного аденовирусом, так и в результате активации бактериальной инфекции, т.е. ангина при этом заболевании имеет вирусно-бактериальную природу.

Мезентериальный лимфаденит (мезаденит) — нередкое проявление аденовирусной инфекции: остро возникающие приступообразные боли в области пупка или в правой подвздошной области, лихорадка, рвота. Могут быть симптомы раздражения брюшины. Язык влажный. Количество лейкоцитов в пределах нормы. При хирургическом вмешательстве обнаруживают значительно увеличенные, гиперемированные, отечные лимфатические узлы брыжейки.

Катар верхних дыхательных путей — наиболее частый клинический вариант аденовирусной инфекции. Проявляется лихорадкой в течение 3–4 дней, умеренными или слабо выраженными симптомами интоксикации и выраженными катаральными явлениями в виде ринита, трахеобронхита. Возможно развитие синдрома крупа, бронхита, иногда с обструктивным синдромом, отмечаются явления катарального фарингита, увеличение шейных лимфатических узлов.

Диарея обычно наблюдается у детей 1-го года жизни. Стул учащен до 4–5 раз, иногда до 7–8 раз на высоте катаральных явлений. Возможна примесь слизи в каловых массах, но крови не бывает. Через 3–4 дня на спаде катара дыхательных путей стул нормализуется.

Кератоконъюнктивит — относительно редкая форма болезни с острым или внезапным началом, высокой температурой тела, головной болью, болями в глазах, светобоязнью, конъюнктивитом, к которому на 2-й неделе болезни присоединяется помутнение роговицы — сначала в виде мелких, быстро сливающихся пятен. Течение длительное, но доброкачественное. На 3–4-й неделе наступает полное выздоровление. Изъязвления роговицы не наблюдаются. Возможны серозные менингиты аденовирусной этиологии.

Все клинические варианты аденовирусной инфекции могут быть легкими, среднетяжелыми и тяжелыми. При легкой форме температура тела не выше 38,5 °С, симптомы интоксикации и другие клинические проявления выражены слабо. При среднетяжелой форме температура тела повышается до 39,5–40 °С, симптомы интоксикации умеренно выражены. Тяжелые формы наблюдаются редко, протекают с кератоконъюнктивитом, гипертермией, тяжелой пневмонией, с явлениями дыхательной недостаточности и др.

Течение

Течение аденовирусной инфекции довольно длительное. Температура тела обычно нормализуется на 5–7-й день, иногда держится 2 и даже 3 нед. Температурная кривая может быть волнообразной. Повторные повышения температуры тела возникают в связи с последовательным вовлечением органов в процесс. Длительность ринита — от 1 до 4 нед. Явления катарального конъюнктивита сохраняются около 7 дней, пленчатого — до 2 нед. Симптомы катара верхних дыхательных путей ликвидируются на 2–4-й неделе болезни.

Осложнения

Как правило, осложнения обусловлены вторичной бактериальной инфекцией. У детей раннего возраста часто возникают средний отит, синусит, иногда очаговые полисегментарные серозно-десквамативные пневмонии.

Прогноз

При неосложненной аденовирусной инфекции прогноз благоприятный. Летальные исходы наблюдаются у детей раннего возраста при возникновении тяжелых бронхолегочных осложнений.

Аденовирусная инфекция у новорожденных и у детей первого года жизни

Новорожденные редко болеют аденовирусной инфекцией в связи с пассивным иммунитетом, полученным от матери трансплацентарно. Однако при отсутствии иммунитета у матери новорожденные восприимчивы к возбудителю с первых дней жизни. Аденовирусная инфекция в этом возрасте имеет некоторые особенности. Температура тела обычно субфебрильная, симптомы интоксикации отсутствуют, катаральные симптомы проявляются заложенностью носа, слабым кашлем. Затрудненное носовое дыхание приводит к резкому беспокойству ребенка, расстройству сна, отказу от груди.

У новорожденных и у детей 1-го года жизни аденовирусная инфекция часто сопровождается расстройством стула; увеличение лимфатических узлов и конъюнктивит бывают редко. Часто возникают бронхит с обструктивным синдромом, пневмония и другие бактериальные осложнения. У недоношенных детей болезнь может протекать при нормальной или даже сниженной температуре тела.

Несмотря на стертость клинической симптоматики в начале болезни, течение аденовирусной инфекции у детей 1-го года жизни тяжелое, и практически все летальные исходы отмечаются в этом возрасте.

Диагностика

Аденовирусную инфекцию диагностируют на основании лихорадки, симптомов катара дыхательных путей, гиперплазии лимфоидной ткани ротоглотки, увеличения шейных лимфатических узлов, поражения слизистых оболочек глаз. Для диагностики имеет значение последовательное развитие клинических симптомов, в результате чего лихорадочный период может удлиняться до 7–14 дней.

В качестве экспресс-диагностики используют метод флюоресцирующих антител, позволяющий обнаружить специфический аденовирусный антиген в эпителиальных клетках дыхательных путей больного ребенка. Для серологической диагностики ставят РСК и реакцию задержки гемагглютинации. Нарастание титра антител к аденовирусу в 4 раза и более в парных сыворотках в динамике заболевания подтверждает этиологию заболевания. Для выделения аденовирусов используют носоглоточные смывы, фекалии и кровь больного.

Дифференциальная диагностика

Аденовирусная инфекция отличается от респираторной инфекции другой вирусной этиологии поражением слизистых оболочек глаз, одновременным возникновением основных клинических симптомов, отчетливо выраженной реакцией лимфоидной ткани, выраженным экссудативным воспалением дыхательных путей.

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) отличается резким увеличением шейных и особенно заднешейных лимфатических узлов, отсутствием выраженных катаральных явлений, резким затруднением носового дыхания в связи с поражением носоглоточной миндалины, частым возникновением ангины, значительным увеличением печени и особенно селезенки, лимфоцитарным лейкоцитозом и большим количеством атипичных мононуклеаров в крови.

Для микоплазменной инфекции характерны упорные катаральные явления без признаков экссудативного воспаления, раннее поражение легких, увеличение СОЭ.

Лечение

Терапия больных с аденовирусной инфекцией строится по тем же принципам, что и при других ОРВИ (см. тему «Парагрипп, лечение»). Лечение проводят в домашних условиях. Назначают постельный режим, полноценное питание. Для лечения широко используются препараты интерферона альфа-2b, индукторы интерферонов и другие иммуностропные препараты.

Интерферон альфа-2b (Гриппферон[®]) капли назальные или спрей назальный дозированный назначается при первых признаках заболевания гриппом и применяется в течение 5 дней в возрастной дозировке по схеме и интерферон альфа-2b (Виферон[®]) суппозитории и виферон-гель.

Возможно применение индукторов интерферона (например, кагоцела).

При ОРВИ легкой и средней степени тяжести назначают препарат Оциллококцидум[®], представляющий собой гранулы с экстрактом печени и сердца барбарийской утки.

Применяют симптоматические средства, десенсибилизирующие препараты, поливитамины. Рекомендуется закапывать в нос 0,05% раствор Дезоксирибонуклеазы* по 3–4 капли через каждые 3 ч в течение 2–3 дней.

Из симптоматических средств для детей любого возраста в качестве успокаивающего средства при лечении сухого раздражающего кашля показан гомеопатический препарат сироп от кашля Стодаль* с отхаркивающим и бронхолитическим эффектом.

Детям 6 лет и старше можно назначить препарат Гомеовокс*, специально разработанный для лечения ларингитов различной этиологии, в том числе при охриплости, усталости голосовых связок и потере голоса. Назначение препарата Гомеовокс* при нарушениях голоса обусловлено его противовоспалительным и муколитическим действием. Гомеовокс* назначается по схеме: по 2 таблетки каждый час, но не более 24 таблеток в сутки, по мере улучшения — по 2 таблетки 5 раз в день.

Антибиотики показаны только при бактериальных осложнениях: пневмонии, синусите, ангине и др. Для профилактики бактериальных осложнений применяются Имудон*, ИРС-19*.

Госпитализации подлежат дети раннего возраста с тяжелой формой аденовирусной инфекции и осложнениями.

Профилактика

При сезонном повышении заболеваемости респираторными инфекциями, включая аденовирусную инфекцию, назначается гель интерферон альфа-2b (Виферон*) и интерферон альфа-2b (Гриппферон*) капли назальные или спрей назальный дозированный в возрастной дозировке однократно утром с интервалом 24–48 ч.

Кроме того, препарат интерферон альфа-2b (Гриппферон*) (капли назальные или спрей назальный дозированный) назначается с профилактической целью при контакте с больным респираторной инфекцией и/или при переохлаждении в разовой возрастной дозе 2 раза в день. При необходимости профилактические курсы повторяют.

Для профилактики ОРВИ применяют Оциллококцинум* по 1 дозе 1 раз/нед в период повышения подъема заболеваемости.

Используются также обычные методы профилактики: ранняя изоляция больного, проветривание и ультрафиолетовое облучение помещения, влажная уборка с применением слабых растворов хлора, кипячение посуды, белья и одежды.

Специфическая профилактика пока не разработана.

Респираторно-синцитиальная инфекция

РС-инфекция — острое вирусное заболевание с умеренно выраженными симптомами интоксикации, преимущественным поражением нижних дыхательных путей, частым развитием бронхолитов и интерстициальной пневмонии у детей раннего возраста.

Возбудитель болезни РС-вирус получил свое название благодаря специфическому цитопатогенному действию в культуре клеток, ведущему к образованию симпластов и синцитиев.

**Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
B97.4. Респираторно-синцициальная инфекция**

Этиология

Вирус содержит РНК, от других парамиксовирусов отличается большой полиморфностью, диаметр частиц — в среднем 120–200 нм, малоустойчив во внешней среде. Известны 2 серовара вируса, имеющих общий комплемент-связывающий антиген. Вирус хорошо развивается в первичных и перевиваемых клеточных линиях (клетки HeLa, Нер-2 и др.), где образуются синцитий и псевдогигантские клетки. В отличие от других парамиксовирусов РС-вирусы не содержат ни гемагглютнина, ни нейраминидазы.

Эпидемиология

Заболевание имеет повсеместное распространение, регистрируется круглый год, но вспышки возникают чаще зимой и весной. Источником инфекции являются больные и редко — вирусоносители. Больные выделяют вирус в течение 10–14 дней. Инфекция передается исключительно воздушно-капельным путем при прямом контакте. Передача инфекции через третьих лиц и предметы обихода маловероятна. Восприимчивость различных возрастных групп к РС-инфекции неодинакова. Дети в возрасте до 4 мес относительно невосприимчивы, поскольку у многих из них обнаруживаются специфические антитела, полученные от матери. Исключение составляют лишь недоношенные дети, они не имеют пассивного иммунитета и поэтому восприимчивы к РС-инфекции с первых дней жизни. Наибольшая восприимчивость к РС-инфекции отмечается в возрасте от 4–5 мес до 3 лет. В этом возрасте все дети успевают переболеть РС-инфекцией (особенно в детских коллективах). У переболевших в сыворотке и отделяемом слизистой оболочки носа появляются специфические антитела IgA. Секреторные антитела — важный фактор иммунитета при РС-инфекции. Поскольку приобретенный иммунитет нестойкий, при повторных встречах с РС-вирусом дети могут вновь заболеть РС-инфекцией. Такие заболевания протекают стерто, но поддерживают напряженность специфического иммунитета. Следовательно, при полном исчезновении специфических антител против РС-вируса возникает манифестная форма болезни, а на фоне остаточного иммунитета — стертая, или инapparантная, инфекция.

Патогенез

Вирус попадает в организм воздушно-капельным путем. Размножение происходит в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей. Патологический процесс быстро распространяется на мелкие бронхи и бронхиолы, особенно у детей раннего возраста. Сущность происходящих изменений до конца не установлена. Можно лишь предполагать, что РС-вирус проникает в эпителиальные клетки дыхательных путей и вызывает их гиперплазию с образованием симпластов, псевдогигантских клеток и явления гиперсекреции, что приводит к сужению просвета мелких бронхов и бронхиол и полной закупорке их просвета густой тягучей слизью, слущенным эпителием, лейкоцитами и лимфоцитами. Нарушается дренажная функция бронхов, развиваются стазы, мелкие ателектазы, утолщаются межальвеолярные перегородки, что

приводит к нарушению обмена кислорода и развитию кислородного голодания. Легкие эмфизематозно расширены, возникают одышка и тахикардия. Дальнейшее течение РС-инфекции определяется выраженностью дыхательной недостаточности и наслоением бактериальной инфекции.

Макроскопически слизистая оболочка гортани, трахеи и крупных бронхов слабо гиперемирована. Максимальные изменения возникают в мелких и средних бронхах, при этом клетки эпителия пораженных участков несколько увеличиваются, затем происходит их гиперплазия, в результате чего возникают многоядерные сосочковидные выросты, суживающие просвет бронха. В легких отмечаются полнокровные и небольшие темновато-плотные очаги воспаления, преимущественно в задних отделах. Наряду с этим наблюдаются расстройства кровообращения, мелкоочаговые ателектазы и эмфизема.

Клиническая картина

Инкубационный период длится от 3 до 7 дней. Клинические проявления заболевания зависят от возраста детей. У детей старшего возраста РС-инфекция обычно протекает легко, по типу острого катара верхних дыхательных путей, часто без повышения температуры тела или с субфебрильной температурой. Общее состояние ухудшается незначительно, отмечаются слабая головная боль, легкое познабливание, разбитость. Ведущим клиническим симптомом является кашель, обычно сухой, упорный, продолжительный. Дыхание учащенное, с затрудненным выдохом, иногда с приступами удушья. Дети порой жалуются на боли за грудиной. При осмотре общее состояние их удовлетворительное. Отмечаются бледность и небольшая пастозность лица, инъекция сосудов склер, скудные выделения из носа. Слизистая оболочка зева слабо гиперемирована или не изменена. Дыхание жесткое, выслушиваются рассеянные сухие и влажные хрипы. В отдельных случаях увеличена печень. Течение болезни — до 2—3 нед.

У детей 1-го года жизни заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. Повышается температура тела, возникают заложенность носа, чиханье и сухой кашель. Объективно в начальном периоде можно отметить лишь некоторое ухудшение общего состояния, бледность кожных покровов, скудные выделения из носа, незначительную гиперемию слизистых оболочек передних дужек, задней стенки глотки, явления склерита. В дальнейшем нарастают симптомы, свидетельствующие о все большем вовлечении в процесс нижних дыхательных путей, возникает картина бронхиолита. Кашель становится приступообразным, продолжительным, в конце приступа с трудом отделяется густая, вязкая мокрота. Иногда приступы кашля сопровождаются рвотой, аппетит снижен, сон нарушен. Заболевание в этом периоде у некоторых больных может напоминать коклюш.

В тяжелых случаях бурно нарастают явления дыхательной недостаточности. При этом дыхание учащается, становится шумным, возникает экспираторная одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки. Появляются цианоз носогубного треугольника, раздувание крыльев носа. Перкуторно определяется коробочный звук, при аускультации выслушивается множество крепитирующих и мелкопузырчатых влажных хрипов. Температура тела в этом

периоде чаще повышена, но может быть и нормальной, симптомы интоксикации не выражены. Тяжесть состояния ребенка обусловлена дыхательной недостаточностью. Часто увеличена печень, иногда пальпируется край селезенки.

Из других клинических синдромов при РС-инфекции отмечают обструктивный синдром и реже синдром крупа. Обычно оба этих синдрома развиваются одновременно с бронхитом.

На рентгенограмме определяются эмфизема легких, расширение грудной клетки, уплощение купола диафрагмы и горизонтальное положение ребер, усиление легочного рисунка, тяжистость корней. Бывает увеличение лимфатических узлов, возможны поражение отдельных сегментов и развитие ателектазов.

В периферической крови количество лейкоцитов нормальное или слегка повышенное, нейтрофильный сдвиг влево, иногда увеличено количество моноцитов и атипичных лимфоцитов (до 5%), СОЭ несколько повышена.

Различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы РС-инфекции, течение может быть гладким, без осложнений и с осложнениями. При легкой форме температура тела нормальная или субфебрильная. Симптомы интоксикации не выражены. Заболевание протекает по типу катара верхних дыхательных путей.

При среднетяжелой форме температура тела 38–39,5 °С, умеренно выражены симптомы интоксикации. Отмечаются явления бронхиолита с дыхательной недостаточностью I–II степени.

При тяжелой форме возможны гипертермия, судорожный синдром, дыхательная недостаточность II–III степени.

Течение

Течение РС-инфекции зависит от тяжести клинических проявлений, возраста детей и наслоения бактериальной инфекции. В легких случаях симптомы бронхита исчезают довольно быстро — через 3–8 дней. При пневмонии течение болезни длительнее — до 2–3 нед.

Осложнения

Обусловлены в основном настаивающейся бактериальной инфекцией. Чаще других возникают отит, синусит, пневмония.

Респираторно-синцитиальная инфекция у новорожденных и недоношенных детей

Заболевание начинается постепенно при нормальной температуре тела, отмечаются заложенность носа, упорный приступообразный кашель, периодический цианоз, быстро нарастают признаки кислородного голодания, часто бывает рвота. Из-за невозможности носового дыхания страдает общее состояние: появляются беспокойство, расстройство сна, ребенок отказывается от груди. Быстро развивается пневмония. Число дыханий достигает 80–100 в минуту, возникает тахикардия. В легких обнаруживаются воспалительная очаговая инфильтрация и ателектаз. Отмечаются лейкоцитоз, повышенная СОЭ. Течение длительное. Осложнения обусловлены наслоением бактериальной инфекции, что ухудшает прогноз.

Диагностика

РС-инфекцию диагностируют на основании характерной клинической картины бронхоолита с обструктивным синдромом, выраженной кислородной недостаточности при невысокой или нормальной температуре тела, при соответствующей эпидемической ситуации — возникновении массового однотипного заболевания преимущественно среди детей раннего возраста.

Для лабораторного подтверждения диагноза используют выделение вируса из смывов носоглотки на культуре ткани и нарастание в парных сыворотках комплементсвязывающих и вируснейтрализующих антител. Для экспресс-диагностики применяют метод флюоресцирующих антител.

Дифференциальная диагностика

РС-инфекцию дифференцируют с аденовирусной инфекцией и другими ОРВИ, а также с коклюшем и микоплазменной инфекцией. При аденовирусной инфекции поражается слизистая оболочка глаз. При коклюше катаральные явления отсутствуют, температура тела практически всегда нормальная, приступообразный спазматический кашель с репризами нарастает постепенно, достигая максимальной выраженности к концу 2-й недели болезни, а при РС-инфекции кашель хотя и бывает приступообразным, но нет апноэ, а максимального развития он достигает на 3–5-й день болезни и быстро разрешается. При коклюше отмечают лимфоцитарный гиперлейкоцитоз при низкой СОЭ.

При микоплазменной инфекции поражается преимущественно ткань легкого, одышка не выражена, в крови нейтрофильный сдвиг влево, СОЭ повышена. Однако клинически дифференцировать РС-инфекцию с ОРЗ другой этиологии трудно. Окончательно этиология болезни устанавливается при получении результатов лабораторных исследований.

Лечение

В большинстве случаев лечение проводится в домашних условиях.

В составе комплексной терапии, как при других ОРВИ, показано применение интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного:

Интерферон альфа-2b (Виферон[®]) детям до 7 лет — по 150 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 сут. Для детей старше 7 лет интерферон альфа-2b (Виферон[®]) — по 500 000 по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 сут. В период подъема заболеваемости используют также гель интерферон альфа-2b (Виферон[®]) — полоску геля длиной не более 0,5 см наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 2 раза в день в течение 2–4 нед.

Интерферон альфа-2b (Гриппферон[®]) капли назальные или спрей назальный дозированный назначается при первых признаках заболевания и применяется в течение 5 дней в возрастной дозировке по схеме.

Возможно применение индукторов интерферона (например, кагоцела).

Можно также назначить меглюмина акридонацетат (Циклоферон[®]) в дозе 10–15 мг/кг массы тела, умифеновир (Арбидол[®]), Анаферон детский[®], иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgM+IgA] + интерферон альфа-2b (Кипферон[®]) (при выраженном кишечном синдроме), либо другие иммуно-

корректирующие средства, а также постельный режим, щадящую полноценную диету, симптоматические средства, как и при других ОРВИ [ибупрофен (Нурофен для детей*), парацетамол и др.].

При ОРВИ легкой и средней степени тяжести назначают препарат Оциллококцидум*, представляющий собой гранулы с экстрактом печени и сердца барбарийской утки.

Из симптоматических средств для детей любого возраста в качестве успокаивающего средства при лечении сухого раздражающего кашля показан гомеопатический препарат сироп от кашля Стодаль* с отхаркивающим и бронхолитическим эффектом.

Детям 6 лет и старше можно назначить препарат Гомеовокс*, специально разработанный для лечения ларингитов различной этиологии, в том числе при охриплости, усталости голосовых связок и потере голоса.

Рекомендуется закапывать в нос 0,05% раствор Дезоксирибонуклеазы* по 3–4 капли через каждые 3 ч в течение 2–3 дней.

При обструктивном синдроме дают аминофиллин (Эуфиллин*) с дифенгидраминам (Димедролом*) или другими антигистаминными препаратами. Показаны алтея лекарственного травы экстракт (Мукалтин*), микстура с алтеем, термопсисом, бикарбонатом натрия. В тяжелых случаях необходима госпитализация. При сочетании обструктивного синдрома с пневмонией назначают антибиотики.

Прогноз

Прогноз благоприятный.

Профилактика

Важны ранняя изоляция больного, проветривание помещений, влажная уборка с дезинфицирующими средствами.

При сезонном повышении заболеваемости респираторными инфекциями, включая аденовирусную инфекцию, назначаются рекомбинантный интерферон альфа-2b (Гриппферон*) в виде капель назальных или спрея назального дозированного в возрастной дозировке однократно утром с интервалом 24–48 ч или гель интерферон альфа-2b (Виферон*) в виде полоски геля длиной не более 0,5 см, которую наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 2 раза в день в течение 2–4 нед.

Кроме того, препарат интерферон альфа-2b (Гриппферон*) (капли назальные или спрей назальный дозированный) назначается с профилактической целью при контакте с больным респираторной инфекцией и/или при переохлаждении в разовой возрастной дозе 2 раза в день. При необходимости профилактические курсы повторяют.

Для профилактики ОРВИ применяют также Оциллококцидум* по 1 дозе 1 раз в неделю в период повышения подъема заболеваемости.

Для профилактики тяжелой инфекции нижних дыхательных путей у детей с высоким риском заражения респираторным синцитиальным вирусом (РСВ) применяется препарат паливизумаб (Синагис*), представляющий собой гуманизированное моноклональное антитело IgG_{1к}, взаимодействующее с эпито-

пом А антигена белка слияния (белок F) РСВ. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышинных (5%) аминокислотных последовательностей. Паливизумаб оказывает выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов РСВ подтипов А и В.

Группы риска, которым показана профилактика паливизумабом:

- ▶ Дети в возрасте до 6 мес, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее.
- ▶ Дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 мес.
- ▶ Дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца.

Рекомендованная разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой РСВ.

Риновирусная инфекция

Риновирусная инфекция, или заразный насморк (*common cold*), — острое вирусное заболевание дыхательных путей с преимущественным поражением слизистой оболочки носа и носоглотки.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

B34.8. Другие вирусные инфекции неуточненной локализации

Этиология

Известно 113 сероваров риновирусов, между отдельными сероварами выявлены перекрестные серологические реакции. В качестве подгруппы риновирусы включены в группу пикорнавирусов. Вирионы содержат РНК, их диаметр — 20–30 нм. Многие свойства риновирусов сходны со свойствами энтеровирусов. Они хорошо размножаются в культуре фибробластов легких эмбрионов человека и в органных культурах эпителия трахеи человека и хорьков. Малоустойчивы в окружающей среде.

Эпидемиология

Риновирусная инфекция распространена повсеместно, но наиболее часто встречается в странах с умеренным и холодным климатом. Регистрируются эпидемические вспышки, особенно в крупных городах, обычно в холодное и сырое время года (осень, зима), а спорадическая заболеваемость — круглый год. Источником инфекции являются больные и вирусоносители. Путь распространения — воздушно-капельный. Передача инфекции через предметы обихода, игрушки хотя и возможна, но происходит крайне редко из-за нестойкости вируса. Длительность заразного периода — около 5 дней.

Восприимчивость к риновирусной инфекции поголовная, но дети первых 6 мес жизни относительно невосприимчивы из-за пассивного иммунитета. Наибольшая заболеваемость — среди детей, особенно посещающих детские сады, школы. При заносе вируса, ранее не циркулировавшего в данной местности, заболевают практически все контактировавшие с источником инфекции, в том числе и дети первых месяцев жизни. После перенесенного заболевания формируется непродолжительный типоспецифический иммунитет. Предпо-

лагают, что резистентность к инфекции определяется не сывороточными, а секреторными антителами (IgA) носоглотки.

Патогенез

Входные ворота инфекции — слизистая оболочка носа. Размножение вируса в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей приводит к возникновению местного очага воспаления, что сопровождается отеком слизистой оболочки, выраженной гиперсекрецией. В тяжелых случаях возможно проникновение вируса из места первичной локализации в общий кровоток, возникает вирусемия, что клинически сопровождается появлением общей слабости, разбитости, мышечными болями и др. Вследствие ослабления местной защиты может активизироваться бактериальная инфекция, что обуславливает появление осложнений — отитов, трахеобронхитов, пневмонии.

На месте входных ворот инфекции (полость носа) отмечаются отек и набухание слизистой оболочки, полнокровие и расширение сосудов, инфильтрация лимфоцитами и мононуклеарами, десквамация поверхностного эпителия без существенного некролиза. Отмечается гиперсекреция слизистой оболочки.

Клиническая картина

Инкубационный период — от 1 до 5 дней, чаще 2—3 дня. Заболевание начинается остро, с общего недомогания, познабливания, субфебрильной температуры тела, заложенности носа, чиханья, ощущения инородного тела в горле или неловкости, царапания, покашливания. Часто отмечаются легкая боль в области переносицы и ломота во всем теле. Уже к концу 1-х суток нос полностью заложен. Появляются обильные водянисто-серозные выделения. Слизистая оболочка полости носа гиперемирована, отечна. Вследствие обильных выделений из носа и частого пользования носовыми платками кожа преддверия носа мацерирована. Иногда появляется герпес на губах и в преддверии носа. Лицо ребенка несколько пастозно, обильное слезотечение из глаз, склеры инъектированы. Возможны слабая гиперемия и набухание слизистой оболочки небных миндалин, передних дужек, задней стенки глотки. Иногда дети жалуются на тяжесть в области носа, полное отсутствие обоняния, вкуса, понижение слуха. У некоторых больных может усиливаться кашель, появляются явления трахеита и трахеобронхита. На 2—3-й день болезни выделения из носа становятся более густыми, слизисто-гнойными, что свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции. Продолжительность болезни — до 5—7 дней.

Осложнения

Осложнения обычно обусловлены бактериальной инфекцией. Чаще встречаются синуситы, отиты, гаймориты.

Риновирусная инфекция у новорожденных и детей первого года жизни

У новорожденных заболевание возникает при отсутствии у матери иммунитета против циркулирующих в данной местности риновирусов. Обычно заболевание проявляется по типу катара верхних дыхательных путей. Повышается температура тела, отмечаются заложенность носа, слизистые выделения из него, беспокойство, расстройство сна, ухудшение аппетита (из-за затрудненного носового дыхания). Чаще, чем у детей старшего возраста, возникают

явления трахеобронхита. Больных беспокоит кашель, порой в легких прослушиваются сухие хрипы. Нередко заболевание протекает как смешанная вирусно-бактериальная инфекция.

Диагностика

Риновирусную инфекцию диагностируют на основании обильных слизистых выделений из носа, мацерации кожи в его преддверии, легкого недомогания и покашливания при нормальной или субфебрильной температуре тела. Большое значение имеют эпидемиологические данные об аналогичных заболеваниях у людей, окружающих ребенка.

Для лабораторного подтверждения используют выделение вируса на культуре тканей. Для быстрой диагностики применяют метод иммунофлюоресценции, с помощью которого обнаруживают антиген в эпителиальных клетках нижних носовых раковин.

Дифференциальная диагностика

Риновирусную инфекцию дифференцируют с другими ОРВИ, аллергическим ринитом, инородным телом в полости носа.

Аллергический ринит обычно возникает повторно весной во время цветения растений, не сопровождается другими симптомами и хорошо поддается лечению антигистаминными препаратами.

Обильные выделения из носа возможны и при попадании в полость носа инородного тела. Однако выделения в этих случаях бывают из одной половины носа, они слизисто-гнойные, нередко с примесью крови. Общее состояние не ухудшается.

Лечение

В большинстве случаев лечение проводится в домашних условиях.

Как при других ОРВИ, показано применение интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного:

Интерферон альфа-2b (Виферон*) в суппозиториях и в виде геля и интерферон альфа-2b (Гриппферон*) капли назальные или спрей назальный дозированный назначаются при первых признаках заболевания и применяются в течение 5 дней в возрастной дозировке по схеме.

Из индукторов интерферона назначают кагоцел детям в возрасте от 3 лет.

При ОРВИ легкой и средней степени тяжести назначают препарат Оциллококцинум*, представляющий собой гранулы с экстрактом печени и сердца барбарийской утки.

Из симптоматических средств для детей любого возраста в качестве успокаивающего средства при лечении сухого раздражающего кашля показаны:

- ▶ сироп от кашля Стодаль* с отхаркивающим и бронхолитическим эффектом;
- ▶ растительный препарат «Ночной сироп алтейный с медом» (Инвар);
- ▶ мармелад «Прополис с травами» (Инвар) детям старше 3 лет для облегчения кашля и улучшения общего состояния при простуде.

Детям 6 лет и старше можно назначить препарат Гомеовокс* для лечения ларингитов различной этиологии, в том числе при охриплости, усталости голосовых связок и потере голоса.

Для улучшения носового дыхания показано закапывание в полость носа сосудосуживающих средств: 1% или 2% раствора эфедрина (Эфедрин гидрохлорида*), 0,05% раствора нафазолина (Нафтизина*) или ксилометазолина (Галазолина*), борно-адреналиновых капель по 1–2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день. Для детей от 18 мес и старше возможно применение гомеопатического препарата Коризалия*.

Показаны теплое питье, горячие ножные ванны, при головной боли дают ибупрофен (Нурофен для детей*), парацетамол, метамизол натрия (Анальгин*), амидопирин*, антигистаминные препараты [хлоропирамин (Супрастин*), клемастин (Тавегил*)], кальция глюконат.

Прогноз благоприятный.

Профилактика

При сезонном повышении заболеваемости респираторными инфекциями, включая риновирусную инфекцию, назначаются рекомбинантный интерферон альфа-2b (Гриппферон*) в виде капель назальных или спрея назального дозированного в возрастной дозировке однократно утром с интервалом 24–48 ч или гель интерферон альфа-2b (Виферон*) в виде полоски геля длиной не более 0,5 см, которую наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 2 раза в день в течение 2–4 нед.

Кроме того, препарат интерферон альфа-2b (Гриппферон*) (капли назальные или спрей назальный дозированный) назначается с профилактической целью при контакте с больным респираторной инфекцией и/или при переохлаждении в разовой возрастной дозе 2 раза в день. При необходимости профилактические курсы повторяют.

Из гомеопатических препаратов для профилактики гриппа и ОРВИ применяют Оциллококцинум* по 1 дозе 1 раз в неделю в период повышения подъема заболеваемости.

Проводят также общие противоэпидемические мероприятия (ранняя изоляция больных, проветривание, влажная уборка с дезинфицирующими растворами, ультрафиолетовое облучение). Специфическая профилактика не разработана.

Реовирусная инфекция

Реовирусная инфекция — острое заболевание, сопровождающееся катаром верхних дыхательных путей и нередко поражением тонкого кишечника. В связи с этим вирусы получили название *respiratory enteric orphan viruses* (респираторно-кишечные вирусы человека — реовирусы).

Первый представитель рода реовирусов, описанный в 1954 г., ошибочно был отнесен к энтеровирусам (ЕСНО-10). В последующем различные серовары были выделены от больных с лихорадочными состояниями, ОРВИ, пневмонией, а также от больных с желудочно-кишечными заболеваниями, энцефалитом.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра В34.8. Другие вирусные инфекции неуточненной локализации.

Этиология

В семейство реовирусов объединены 3 рода. Практическое значение имеют 2 рода: собственно реовирусы и ротавирусы.

Реовирусы содержат двунитчатую РНК, вирион имеет диаметр 70–80 нм. Известны 3 серовара реовирусов человека: 1, 2 и 3. Они имеют общий компонентсвязывающий и типоспецифические антигены. Вирусы относительно устойчивы к нагреванию, ультрафиолетовым лучам и обычным дезинфицирующим средствам.

Вирус проникает в клетку посредством эндоцитоза и транспортируется в лизосомы, выходит из клетки при ее гибели. Реовирусы хорошо размножаются в культурах клеток разного происхождения. Цитопатический эффект может проявиться через 2–3 нед.

Эпидемиология

Реовирусная инфекция широко распространена во всех регионах земного шара. Источником инфекции являются больной человек и вирусоносители. Не исключается возможность заражения от животных, у которых возбудители широко распространены и выделяются с фекалиями.

Основной путь передачи инфекции — воздушно-капельный, но возможен и фекально-оральный путь заражения. Заболевания встречаются в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек, преимущественно в детских коллективах. Чаще болеют дети в возрасте от 6 мес до 3–5 лет. Практически все дети переболевают реовирусной инфекцией, на что указывает обнаружение специфических антител у большинства людей к 25–30 годам.

Патогенез

Патогенез не изучен. Известно, что вирус размножается в эпителии слизистой оболочки носоглотки и кишечника. Из лимфатических фолликулов вирус попадает в брыжеечные лимфатические узлы, а затем через лимфатическую систему в кровь. У детей реовирусы вызывают катаральное воспаление верхних дыхательных путей или тонкой кишки.

Клиническая картина

Инкубационный период длится от 1 до 7 дней. Заболевание начинается у большинства детей остро, с подъема температуры. Отмечаются головная боль, понижение аппетита, кашель, насморк, могут быть тошнота, рвота. При осмотре наблюдаются гиперемия лица, инъекция сосудов склер, конъюнктивит, гиперемия слизистой оболочки миндалин, дужек, задней стенки глотки, слизистые выделения из носа.

Могут быть увеличены шейные лимфатические узлы, печень и селезенка. У некоторых больных на высоте катаральных явлений появляется кишечный синдром. Дети жалуются на боли в животе, урчание по ходу тонкой кишки.

Заболевание в большинстве случаев протекает легко. Лихорадка длится от 1 до 7 дней.

У детей раннего возраста возможны пневмония, герпангина, серозный менингит, миокардит. Описаны летальные случаи среди новорожденных и детей раннего возраста. В старших возрастных группах реовирусная инфекция чаще протекает в виде стертых бессимптомных форм. Характерных изменений крови нет.

Диагностика

Без лабораторных исследований диагностировать реовирусную инфекцию сложно. Специфическая диагностика основана на выделении вируса из слизи носоглотки, фекалий, спинномозговой жидкости в культуре клеток, а также на установлении нарастания титра специфических антител в парных сыворотках в реакции торможения гемагглютинации.

Дифференциальная диагностика

Реовирусную инфекцию дифференцируют с ОРВИ другой этиологии, энтеровирусными заболеваниями, микоплазменной инфекцией.

Лечение

Как при других ОРВИ, показано включение в комплексную терапию интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного: интерферон альфа-2b (Виферон[®]) в суппозиториях и в виде геля и интерферон альфа-2b (Гриппферон[®]) капли назальные или спрей назальный дозированный назначаются при первых признаках заболевания гриппом и применяются в течение 5 дней в возрастной дозировке по схеме.

Из индукторов интерферона назначают Кагоцел[®] детям в возрасте от 3 лет.

При ОРВИ легкой и средней степени тяжести назначают препарат Оциллококцидум[®], представляющий собой гранулы с экстрактом печени и сердца барбарийской утки.

Из симптоматических средств для детей любого возраста в качестве успокаивающего средства при лечении сухого раздражающего кашля показан сироп от кашля Стодаль[®] с отхаркивающим и бронхолитическим эффектом.

Детям 6 лет и старше в качестве противовоспалительного и муколитического средства можно назначить препарат Гомеовокс[®]. Для детей от 18 мес и старше при отеке и/или раздражении слизистой носоглотки, сочетающихся с заложенностью носа, чиханием, ознобом, применяется препарат Коризалия[®].

Антибиотики назначают только при возникновении бактериальных осложнений.

Профилактика

Специфическая профилактика не разработана.

Проводятся общепринятые противоэпидемические мероприятия, как и при других ОРВИ.

Коронавирусная инфекция

Коронавирусная инфекция — острое вирусное заболевание респираторного тракта с полиморфной клинической картиной — от слабо выраженных катаров верхних дыхательных путей до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), протекающего в форме атипичной пневмонии с высокой летальностью. В общей структуре ОРВИ на долю коронавирусной инфекции приходится около 10–15%.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

B34.2. Коронавирусная инфекция неуточненная

COVID-19 (англ. Corona Virus Disease 2019) — официальное название новой коронавирусной инфекции, присвоенное 11 февраля 2020 г. В соот-

в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в чрезвычайных ситуациях используется код U07.

U07.1. COVID-19 — код новой коронавирусной инфекции (при необходимости указать пневмонию или другие проявления инфекции используется дополнительный код); коронавирусная инфекция неуточненная (B34.2) исключена.

Этиология

Семейство коронавирусов объединяет род коронавирусов и род торовирусов. До недавнего времени они были известны как возбудители ОРЗ человека, инфекционного бронхита мышей, бронхита птиц, гепатитов мышей, крыс, гастроэнтеритов свиней, порой заканчивающихся у животных смертельным исходом.

В род коронавирусов отнесены три серологические группы. В 1-ю группу входят коронавирусы человека, свиней (2 серотипа), собак, кошек (2 серотипа), кроликов. Во 2-ю группу включены коронавирусы человека, мышей, крыс, свиней, крупного рогатого скота и индюков. К 3-й группе отнесены коронавирусы кур (куриный бронхит) и индюков. Род коронавирусов подвержен большой изменчивости, итогом которой явились «реассортантные» вирусы SARS-CoV и MERS-CoV, вызвавшие вспышки тяжелых респираторных инфекций. Новый коронавирус, который появился в декабре 2019 г. в КНР, является третьим из «реассортантных» вирусов с начала XXI века. Вирус был идентифицирован в начале января 2020 года, первоначально получив название 2019-nCoV.

11 февраля 2020 г. Международный комитет по таксономии вирусов с учетом генетического родства с возбудителем вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS) присвоил новому вирусу наименование SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2). В настоящее время SARS-CoV-2 отнесен к новым бета-коронавирусам линии В (подрод *Sarbecovirus*), которая также включает вирус SARS-CoV, вызвавший ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром) в 2002–2003 гг.

Эпидемиология

Коронавирусные заболевания по типу катара верхних дыхательных путей широко распространены. Известны также случаи бронхитов, острых пневмоний, риносинуситов и др. Однако точно установить роль коронавирусов в эпидемиологическом процессе сложно в связи с широкой вариабельностью штаммов и несовершенством методов диагностики. Больше эпидемиологических данных появилось в связи с последней вспышкой коронавирусного ТОРС.

Первая пандемия ТОРС началась в ноябре 2002 г. в Китае и охватила 33 страны мира (КНР, Гонконг, Тайвань, Сингапур, Канаду, США и др.). По данным ВОЗ, было зарегистрировано 8500 случаев ТОРС, из них 900 с летальным исходом (10,5%).

За период с 2012 г. по 31 июля 2019 г. в 27 странах (Алжир, Австрия, Египет, Турция и др.) было также зарегистрировано 2458 лабораторно подтвержденных случаев инфицирования ближневосточным респираторным синдромом

(БВРС)-КоВ, из которых 849 закончились летальным исходом. Примерно 80% случаев инфицирования людей зарегистрировано в Саудовской Аравии. Основная масса пациентов инфицируется в условиях тесного контакта с больным без надлежащих средств индивидуальной защиты, в основном в медицинских учреждениях. Кроме того, источником инфицирования БВРС-КоВ является прямой или опосредованный контакт с зараженными одногорбыми верблюдами.

Сообщение о случаях пневмонии неизвестной этиологии с низкой эффективностью антибактериальной терапии в городе Ухань (провинция Хубэй, КНР) поступило в международную информационную сеть ProMed 30 декабря 2019 года. 30 января 2020 года в соответствии с Международными медико-санитарными правилами (ММСП, 2005) ВОЗ признала вспышку новой коронавирусной инфекции чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение (ЧСЗМЗ). 11 марта с учетом имеющейся тенденции к глобальному распространению текущая ситуация была охарактеризована как пандемия. В текущий эпидемический процесс вовлечены и дети, в том числе и новорожденные.

Источником инфекции коронавирусной инфекции является человек с клинически выраженной или стертой формой инфекции. Как правило, коронавирусы животных и птиц не патогенны для человека. Но в 2002–2003 гг. источником инфекции стали дикие животные (енотовидная собака, китайский хорьковый барсук и др.), на разведении которых специализируются многочисленные фермы Китая. Животных используют для приготовления деликатесов и в производстве парфюмерных изделий. Заражение происходит при забое, снятии шкур и разделке тушки, а также, вероятно, при кормлении и уходе за этими животными.

Источником инфекции COVID-19 является человек, возможность передачи инфекции от животного и наоборот не подтверждена. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что больной наиболее заразен в течение первых семи дней после появления симптомов. Вместе с тем не исключается возможность передачи вируса как в инкубационном периоде, так и в периоде реконвалесценции. Но, вероятно, заразительность при этом ниже.

Механизм передачи

Заболевание ТОРС передается от человека к человеку в основном воздушно-капельным и контактно-бытовым путями, возможны и другие пути. Характеризуется высокой контагиозностью. Группой высокого риска оказались работники стационаров, развернутых для приема больных с ТОРС, среди которых заболело около 25%. Кроме того, заболели люди, контактировавшие с больными в домашних условиях.

Природный резервуар БВРС — животные: больные верблюды, содержащие в своих биологических жидкостях БВРС-КоВ (опасны молоко, моча, кровь, мясо). Изначально подозрение в отношении резервуара инфекции падало только на летучих мышей, причем считается, что именно летучие мыши стали источником инфекции для верблюдов. При термообработке вирус полностью погибает.

Основные пути передачи инфекции COVID-19 — воздушно-капельный и контактный. При этом SARS-CoV-2 передается в основном через капельки, генерируемые, когда зараженный человек кашляет, чихает или говорит. Длительное присутствие вируса в фекалиях может быть потенциальным путем передачи. Однако данный путь в настоящее время не рассматривается как основной в передаче инфекции от человека к человеку. Установлено, что SARS-CoV-2 не обладает высокой устойчивостью во внешней среде и чувствителен к основным дезинфицирующим средствам.

Иммунитет

У инфицированных ТОРС-согоnavirus лиц были выявлены специфические антитела. Иммунитет после перенесенного БВРС непродолжительный, повторное заражение не исключено.

Патогенез и патоморфология

Патогенез коронавирусной инфекции изучен недостаточно. Преимущественно поражаются дыхательные пути. У детей отмечается поражение бронхов и легких.

Морфологические изменения при ТОРС в определенной степени зависят от стадии болезни. На ранних стадиях у умерших людей отмечались изменения, более характерные для проявлений острой дыхательной недостаточности (ОДН), а именно: диффузное повреждение альвеол, появление гиалиновых мембран, многоядерные клетки, отек интерстициальной ткани. Эпителиальные клетки, в цитоплазме которых обнаруживался коронавирус, теряли реснички и погибали, в ряде случаев выявлялась выраженная метаплазия. В более поздние сроки заболевания появлялись признаки пневмонической инфильтрации: грубые изменения в легочной паренхиме сочетались с грибковыми поражениями как легочных структур, так и других органов и систем.

Считается, что SARS-CoV-2 попадает в клетку присоединением к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) с помощью поверхностного S (spike) белка. После заражения вирус распространяется через слизь по дыхательным путям, вызывая значительный выброс цитокинов и иммунный ответ в организме. При этом наблюдается снижение количества лимфоцитов в крови, в частности Т-лимфоцитов.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет 2–7 дней, иногда достигает 10 дней. В настоящее время границы инкубационного периода для COVID-19 определены от 2 до 14 сут с медианой в 5,1 дня. Клинические проявления схожи с симптомами РС, парагриппозной и риновирусной инфекций (боль при глотании, явления ринита, недомогание, головная боль, бронхообструкция). Обычно заболевание протекает легко, со слабовыраженными симптомами; температура чаще нормальная или субфебрильная. Основным симптомом — ринит. Общая продолжительность болезни — 5–7 дней.

Для коронавирусной инфекции характерно сочетание респираторного и гастроинтестинального синдромов. Симптомы интоксикации (адинамия, беспокойство, снижение аппетита) выражены нерезко, сохраняются в течение 2–3 дней. В редких случаях заболевание протекает в тяжелой форме и разви-

вается подобно гриппу, с выраженной интоксикацией (резкое беспокойство, многократная рвота), наличие которой не всегда сопровождается гипертермией.

У детей раннего возраста наряду с катаральным синдромом часто отмечаются срыгивания или рвота, жидкий стул энтеритного характера в течение 2–5 дней; у детей старшего возраста возможны боли в животе, тошнота, рвота и 1–2-кратный разжиженный стул.

Заболевания, протекающие по типу ТОРС, начинаются с повышения температуры тела до 38–39 °С, недомогания, познабливания, потливости, головной боли, миалгии, першения в горле, сухого непродуктивного кашля, особенно в ночные часы. Реже наблюдаются диарея, тошнота, 1–2-кратная необильная рвота.

В период разгара болезни отмечается повторный подъем температуры тела, нарастает слабость, появляется «чувство нехватки воздуха», дыхание становится затрудненным, больные жалуются на стеснение в груди, сердцебиение.

При физикальном обследовании в легких выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы в базальных отделах с обеих сторон, крепитация, перкуторно определяется притупление легочного звука. Интенсивность хрипов возрастает на высоте вдоха, они не зависят от положения тела больного и не исчезают после кашля. Вследствие нарастающей гипоксии появляется цианоз носогубного треугольника, отмечается рост частоты сердечных сокращений, глухость сердечных тонов, возможно падение АД.

Появление одышки свидетельствует о переходе заболевания в стадию ОДН (респираторный дистресс-синдром). Ингаляция кислорода, как правило, не приносит облегчения, необходимо проведение неинвазивной вентиляции легких, а у крайне тяжелых больных — искусственной вентиляции.

Для рентгенологической картины ТОРС характерно наличие инфильтратов в периферических отделах легочных полей. При прогрессировании болезни инфильтраты расширяются, становятся двусторонними.

В периферической крови отмечаются лейкопения, лимфопения, увеличение относительного числа нейтрофилов, тромбоцитопения. В биохимическом анализе крови имеет место повышение активности лактатдегидрогеназы, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, креатининфосфокиназы, снижение натрия.

Симптомы БВРС схожи с проявлением острого респираторного вирусного заболевания различной выраженности — от бессимптомного течения до тяжелых форм с развитием пневмоний и неблагоприятного исхода. Инкубационный период — от 2–3 дней до 2 нед. Ведущими синдромами являются:

- 1) инфекционно-токсический синдром — субфебрильная и фебрильная лихорадка, симптомы интоксикации (головная боль, головокружение, слабость, миалгии, боли в глазных яблоках, упадок сил);
- 2) респираторный синдром — появление кашля, в начальные сроки сухого без отхождения мокроты, порою изнуряющего. При тяжелом течении достаточно быстро присоединяется пневмония, при которой усиливается слабость, сохраняется высокая лихорадка, усиливается

кашель, который становится продуктивным (появляется прозрачная вязкая мокрота).

Осложнением является развитие респираторного дистресс-синдрома: появление одышки и дыхательной недостаточности на фоне вышеперечисленных симптомов болезни. На фоне тяжелого течения может произойти остановка дыхания, что требует проведения реанимационных мероприятий. Нередко среди симптомов БВРС регистрируются симптомы поражения ЖКТ (боли в животе, диарея), а также почечная недостаточность.

Заболевание по типу COVID-19 может протекать в виде легкого ОРВИ или иметь тяжелое течение с развитием пневмонии, ОРДС и сепсиса. Симптомы неспецифичны и в любом возрасте могут включать лихорадку (87,9%), кашель (67,7%), усталость (38,1%), одышку (18,6%), боль в горле (13,9%), головную боль (13,6%), миалгию или артралгию (14,8%), озноб (11,4%), тошноту или рвоту (5,0%), заложенность носа (4,8%), диарею (3,7%) и кровохарканье (0,9%), а также заложенность конъюнктивы (0,8%). При тяжелых формах дыхательная недостаточность достигает максимальной выраженности к 6–8-му дню болезни.

Течение

Коронавирусная инфекция у детей раннего возраста в основном протекает в легкой и среднетяжелой форме. Заболевание, как правило, начинается остро, с катаральных симптомов в носоглотке или гастроинтестинальных проявлений, на фоне фебрильной или субфебрильной, а иногда и нормальной температуры тела. Микст-инфекции, обусловленные сочетанным воздействием коронавирусов и других респираторных вирусов, в целом протекают не тяжелее, чем соответствующие варианты моноинфекции.

Течение ТОРС острое. У 80–90% заболевших через 6–7 дней наступает улучшение с полным обратным развитием воспалительных изменений в органах дыхания. У части больных заболевание переходит в более тяжелую форму с острым нарушением функции дыхания (респираторный дистресс-синдром), при котором требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Возможны рецидив пневмонии в ближайшие 2–3 мес, фиброз легких.

У детей по сравнению со взрослыми отмечается более легкое течение COVID-19 с большим количеством легких форм. Тяжелее заболевание протекает в группе от 0 до 3 лет. В клинической картине часто отмечаются рвота и диарея. Кроме того, даже при отсутствии типичных жалоб у детей могут обнаруживаться изменения в легких, характерные для коронавирусной пневмонии. В этой связи необходимо проводить визуализацию легких даже при отсутствии физикальных признаков пневмонии, а также проводить изоляцию и обследование детей с легкими формами и контактных без симптомов заболевания, в связи с тем, что они могут быть источниками инфекции. Дети до года подвержены инфицированию, заражение обычно происходит при внутрисемейном контакте, в настоящее время у детей до 1 года чаще выявляются тяжелые формы заболевания.

Критериями для предположительного диагноза неонатальной инфекции COVID-19 могут являться:

- ▶ хотя бы один клинический симптом, включая нестабильную температуру тела, низкую активность или плохое питание, или одышку;
- ▶ изменения на рентгенограмме грудной клетки, показывающие аномалии, включая односторонние или двусторонние изменения по типу «матовых стекол»;
- ▶ наличие в семье или среди лиц, осуществляющих уход за ребенком, больных с подтвержденной инфекцией COVID-19;
- ▶ тесный контакт с людьми с подтвержденной инфекцией COVID-19 или пациентами с тяжелой пневмонией.

Диагноз

Для постановки диагноза ТОРС решающее значение имеют данные эпидемиологического анамнеза — посещение эндемичных районов Юго-Восточной Азии и других стран, где были случаи ТОРС, общение с больными, у которых подозревали данную болезнь. Существенных отличий гематологических показателей при коронавирусной инфекции от таковых при других ОРВИ нет. Картина крови соответствует тяжести заболевания и зависит от уровня поражения респираторного тракта и возникновения бактериальных осложнений. В пользу БВРС свидетельствуют симптомы ОРВИ, осложненные респираторным дистресс-синдромом при наличии пребывания на неблагополучной территории (Ближний Восток) в течение ближайших 14 дней, предшествующих болезни.

Диагноз COVID-19 у детей устанавливается при положительном эпидемиологическом анамнезе и при наличии любых двух из следующих клинических симптомов:

- ▶ дети, путешествующие или проживающие в очаге коронавирусной инфекции в течение 14 дней, предшествующих началу болезни;
- ▶ дети, контактировавшие с заболевшими с высокой температурой или респираторными симптомами из очагов инфекции;
- ▶ дети из семейных или иных очагов новой вирусной инфекции;
- ▶ новорожденные от матерей, инфицированных новой коронавирусной инфекцией.

Из клинических симптомов имеют значение лихорадка, непродуктивный кашель, утомляемость, изменения на рентгенограмме. В начале болезни — нормальные показатели клинического анализа крови. Общее количество лейкоцитов при COVID-19 изменяется нечасто, возможны как лейкоцитоз, так и лейкопения. Наиболее часто выявляются лимфопения и умеренное увеличение СОЭ. Уровень СРБ повышен у большинства пациентов, ПКТ остается нормальным (но у тяжелых пациентов повышен чаще, чем у взрослых).

Диагностика

Для лабораторного подтверждения используют ПЦР, РИФ, тестирование в системах «ELIZA» с моноклональными антителами. Диагностическое значение может иметь выявление нарастания титра антител в РСК и реакции торможения гемагглютинации.

Наиболее перспективными следует считать методы экспресс-диагностики коронавирусной инфекции — обнаружение антигена в клетках слизистой оболочки полости носа в РИФ и ПЦР. Одним из важных методов ранней диа-

гностики является метод ПЦР с обратной транскрипцией в биологическом материале (кровь, моча, секрет из носа; более достоверные результаты получают при исследовании проб из нижних дыхательных путей — трахеальных аспиратов, бронхоальвеолярных смывов). ПЦР с обратной транскрипцией позволяет выявить генетический материал вируса на ранних стадиях заболевания.

Возможно определение антител к SARS-CoV-2 классов А, М, G, однако необходимо учитывать, что антитела при COVID-19 появляются с третьей недели после заражения (15–21 день). Чувствительность ELISA для IgM и IgG колеблется в пределах 68–77%.

Лечение

При легких и среднетяжелых формах болезни проводится такое же лечение, как и при других ОРВИ. Организационно-режимные мероприятия — госпитализация по эпидемическим показаниям.

Пациенты с подозрением на ТОРС, БВРС и COVID-19 госпитализируются в отдельные палаты. Постельный режим на весь период лихорадки и при развитии тяжелых форм с осложнениями. Сбалансированная диета.

Этиотропная терапия не разработана.

В комплексную терапию ТОРС, БВРС и COVID-19 можно включить препараты интерферонового ряда (интерферон альфа-2b в адекватных дозировках). Интерферон-альфа может снизить вирусную нагрузку на начальных стадиях болезни, облегчить симптомы и уменьшить длительность заболевания.

Из жаропонижающей терапии рекомендуются парацетамол (препарат выбора) — 10–15 мг/кг (не более 60 мг/сут) или ибупрофен — 5–10 мг/кг (не более 30 мг/сут).

Дезинтоксикационная терапия включает калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид + повидон-12.6 тыс. (Гемодез[®]), меглюмина натрия сукцинатреамберинат (РЕАМБЕРИН[®]), декстран [ср. мол. масса 30 000–40 000 (Реополиглюкин[®])] и др.

Антибактериальная терапия показана при угрозе развития бактериального осложнения. В случае необходимости проводится интубация и перевод на ИВЛ.

Профилактика

При сезонном повышении заболеваемости респираторными инфекциями, включая коронавирусную инфекцию, назначается рекомбинантный интерферон альфа-2b (Гриппферон[®]) в виде капель назальных или спрея назального дозированного в возрастной дозировке однократно утром с интервалом 24–48 ч или гель интерферон альфа-2b (Виферон[®]) в виде полоски геля длиной не более 0,5 см, которую наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 2 раза в день в течение 2–4 нед.

Кроме того, интерферон альфа-2b (Гриппферон[®]) капли назальные или спрей назальный дозированный назначается с профилактической целью при контакте с больным респираторной инфекцией и/или при переохлаждении в разовой возрастной дозе 2 раза в день. При необходимости профилактические курсы повторяют.

Используют лейкоинтерфероновую мазь и другие индукторы интерферона: умифеновир (Арбидол[®]), азоксимера бромид (Полиоксидоний[®]) и др.

Специфическая иммунизация проводится отечественной комбинированной векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (Gam-COVID-Vac, Гам-КОВИД-Вак) у взрослых старше 18 лет. Вакцина получена биотехнологическим путем, при котором не используется патогенный для человека вирус SARS-CoV-2. Препарат состоит из двух компонентов: компонент I и компонент II. В состав компонента I входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26-го серотипа, несущий ген белка S-вируса SARS-CoV-2, в состав компонента II входит вектор на основе аденовируса человека 5-го серотипа, несущий ген белка S-вируса SARS-CoV-2. Вакцинацию проводят в два этапа: вначале компонентом I в дозе 0,5 мл, затем, через 3 нед, — компонентом II в дозе 0,5 мл.

Бокавирусная инфекция

Бокавирусная инфекция — острая респираторно-вирусная инфекция, характеризуется острым началом болезни, сочетанием респираторного синдрома с проявлениями интоксикации и диспепсическим синдромом.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Этиология

Бокавирус — ДНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству *Parvoviridae*, подсемейству *Parvovirinae*, роду *Bocavirus*. Название рода *Bocavirus* произошло в результате комбинации первых букв названий описанных ранее вирусов, принадлежащих к этому роду: бычьего парвовируса (*bovine parvovirus*) и минутного вируса собак (*canine minute virus*). Впервые описан в 2005 г. Т. Allander с сотрудниками клиники Каролинского университета в Стокгольме (Швеция) как новый респираторный вирус, полученный из носоглоточных образцов от детей с острыми заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей неясной этиологии. Вирсоны бокавируса (HBoV) имеют те же структурные характеристики, что и все члены семейства *Parvoviridae*.

Геном HBoV — это одноцепочечная ДНК длиной около 5200 оснований. Геном имеет в своем составе три открытые рамки считывания, кодирующие неструктурный протеин (NS1), два капсидных белка (VP1/VP2) и еще один неструктурный протеин с неизвестной функцией (NP1). Наличие гена неструктурного протеина NP1 отличает *Bocavirus* от других представителей подсемейства *Parvovirinae*. В настоящее время известно 4 генотипа бокавируса HBoV (1–4). HBoV1 является причиной респираторных заболеваний у детей, HBoV 2–4 наиболее часто выявляются у пациентов с симптомами гастроэнтерита.

Эпидемиология

Вирус широко распространен в мире, в том числе в Европейских странах (Швеция, Франция, Германия, Великобритания, Россия), в США, Австралии, Японии, и встречается с частотой 1,5–19% у больных ОРЗ и у 1% здоровых лиц. Ретроспективное исследование респираторных образцов, собранных за период 2002–2009 гг. от детей, находившихся на лечении в стационарах г. Москвы по поводу ОРЗ, показало, что в столице Российской Федерации HBoV

циркулирует круглогодично с пиком активности в осенние месяцы. Первичная НВов-инфекция встречается с первых месяцев жизни, но наиболее подвержены заражению дети в возрасте от 6 мес до 3 лет. Данные исследований свидетельствуют о наиболее частом поражении респираторного тракта в виде обструкции дыхательных путей. Нередко при бокавирусной инфекции имеет место сочетанное поражение дыхательных путей и ЖКТ в форме гастроэнтерита. В 2007 г. появились сообщения об обнаружении ДНК НВов в фекалиях у детей с гастроэнтеритами, как правило, с существенно меньшей частотой, чем в респираторном тракте при ОРЗ. Источником инфекции является больной человек с клинически выраженной формой инфекции или вирусоноситель.

Механизм передачи — вероятно, как при всех ОРВИ, воздушно-капельный, но не исключен и фекально-оральный.

Иммунитет

До настоящего времени иммунологический ответ к НВов остается не до конца изученным. В назальном секрете детей с бронхолитами, серопозитивных по НВов, определяются повышенные уровни интерлейкина-2 и -4, а также пониженные уровни интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли-альфа по сравнению с НРСВ-инфицированными пациентами. Отличий в уровнях других цитокинов между сравниваемыми группами зарегистрировано не было.

Клиническая картина

Среди клинических проявлений при гастроэнтеритах, ассоциированных с НВов, помимо диареи отмечены повышение температуры тела (62–68%), рвота (32–38%), ринорея и кашель (25–56%). Для бокавирусной инфекции характерны острое начало заболевания, лихорадка, сочетание интоксикации, респираторного синдрома и реже — диспепсического синдрома. Бокавирус вызывает поражение верхних и нижних дыхательных путей (ринит, фарингит, ларинготрахеит, бронхит, бронхолит), сопровождающееся ринитом в 67–90% случаев, кашлем (70–85%), затрудненным дыханием (48%), лихорадкой (59–70%), в редких случаях — «пароксизмальным, коклюшеподобным» кашлем (19%), диареей, гастроэнтеритом (16%), конъюнктивитом (9%). В небольшом проценте случаев при НВов-инфекции отмечено развитие эритемы (6%) либо экзантемы в сочетании с признаками системной инфекции. К настоящему моменту большинство исследователей склоняются к мнению, что НВов — возбудитель острых респираторных и, возможно, кишечных заболеваний у детей младшего возраста, преимущественно от 6 мес до 2 лет.

Диагностика

Наиболее надежным методом идентификации НВов в клинических образцах является ПЦР. S.J. Tozeg и соавт. установили высокую чувствительность ПЦР и способность выявлять НВов не только в респираторных образцах, но и в кале, и в цельной крови.

Лечение

До сих пор не существует разработанного этиотропного лечения НВов-инфекции. Одной из главных проблем лечения, в том числе и других ОРВИ, у детей следует считать поиск оптимально эффективных и безопасных средств этиотропной, иммуномодулирующей терапии, комплаентной для ребен-

ка. Развитию острых инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей и их осложнений, таких как пневмония, гайморит, отит, способствуют различные нарушения в иммунной системе, одним из важнейших компонентов которой является система интерферона. Таким образом, этиотропные препараты должны сочетать в себе, с одной стороны, свойства ингибитора вирусной репродукции, а с другой — эффективного стимулятора иммунной защиты организма с целью устранения инертности специфического противовирусного иммунного ответа у детей. Показано применение интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного. Из индукторов интерферона возможно применение кагоцела.

Метапневмовирусная инфекция

Метапневмовирусная инфекция — острая респираторно-вирусная инфекция, сходная по своим клиническим проявлениям с РС-инфекцией.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Этиология

Метапневмовирус (*metapneumovirus*) является РНК-содержащим вирусом. Первые сообщения о человеческом метапневмовирусе (*human metapneumovirus*) поступили из Нидерландов в конце 2001 г. В последующие годы в нескольких лабораториях Западной Европы, Северной Америки и Австралии исследования подтвердили существование человеческого метапневмовируса, с которым ассоциировались тяжелые формы респираторных заболеваний у детей и взрослых. Вирус был идентифицирован как новый тип метапневмовируса подсемейства *Pneumovirinae* семейства *Paramyxoviridae*. Человеческий метапневмовирус и птичий пневмовирус выделены в отдельный род *Metapneumovirus*. Вирионная РНК кодирует 9 структурных и неструктурных белков, а сходство аминокислотных последовательностей между метапневмовирусом и РС-вирусом составляет от 23 до 43%. Человеческий метапневмовирус располагает поверхностными G, F, SH-антигенами и M2-белком. SH-антиген участвует в регуляции РНК-полимеразного комплекса человеческого метапневмовируса. У вируса отсутствуют неструктурные белки (NS1 и NS2), которые есть у рода *Pneumovirus*. Это может снижать вирулентность человеческого метапневмовируса, поскольку NS1- и NS2-белки оказывают противодействие интерферонам. Действительно, инфекция, вызванная человеческим метапневмовирусом, протекает менее напряженно, чем РС-инфекция. Гены поверхностных белков G, SH и F неоднородны.

В структуре заболеваний нижних дыхательных путей уровень детекции человеческого метапневмовируса выше и составляет, по данным разных авторов, от 10,2 до 36%, в то время как среди заболеваний верхних дыхательных путей — от 1 до 5% с вариациями в разные годы.

Эпидемиология

В умеренных климатических широтах циркуляция метапневмовируса обнаруживается преимущественно ранней весной, пик его активности часто совпадает или следует за пиком активности РС-вируса. Данные, полученные из многих регионов земного шара, свидетельствуют о том, что этот вирус вызывает тяжелые заболевания респираторного тракта преимущественно у детей первого года жизни, стариков и взрослых с ослабленной иммунной системой.

С этим вирусом связано 41,18% случаев всех острых бронхитов среди госпитализированных пациентов грудного возраста. По мере взросления детей частота выявления метапневмовируса снижается, однако в дошкольном возрасте все же остается существенной (7,58%)

Иммунитет

К 10 годам все дети приобретают антитела к этому вирусу. В иммунном ответе на инфекцию, вызванную человеческим метапневмовирусом, основную роль играют CD4⁺ Т-лимфоциты и дендритные клетки.

Патогенез и патоморфология

В последнее время активно изучаются вопросы патогенеза инфекции, вызванной человеческим метапневмовирусом. Прямое инфицирование эпителиоцитов дыхательных путей сопровождается дегенерацией, некрозом, нейтрофильной инфильтрацией зоны воспалительной реакции. Повышается продукция слизи, возникают локальные геморрагии, образуются гиалиновые мембраны. На поздних стадиях формируется гиперплазия перибронхиальной лимфоидной ткани и происходит внутриальвеолярное накопление макрофагов, свидетельствующие о хроническом воспалении дыхательных путей. После двухфазной репликации в эпителиальных клетках респираторного тракта человеческий метапневмовирус мигрирует к нервным волокнам, иннервирующим легкие, где персистирует в течение нескольких месяцев, не приводя к воспалительным изменениям в эпителии.

Клиническая картина

По клиническим проявлениям метапневмовирусная инфекция имеет некоторое сходство с РС-вирусной инфекцией, но отличается более легким течением. Обструктивный синдром чаще наблюдается у детей более раннего возраста (до 1 года). У взрослых людей инфекция, вызванная человеческим метапневмовирусом, протекает как ОРЗ, а у пожилых может принимать более тяжелое течение в виде бронхитов и пневмоний, а также способствует присоединению бактериальных осложнений.

Осложнения

Среди осложнений инфекции, вызванной человеческим метапневмовирусом, описаны острые средние отиты, легочные ателектазы и перикардиты. Есть данные, указывающие на то, что метапневмовирусная инфекция не ограничивается патологией респираторного тракта, этот вирус способен проникать и в ЦНС с развитием тяжелых энцефалитов.

Лечение

Специфическая терапия на сегодняшний день не разработана. Осуществляют симптоматическую, поддерживающую терапию. Акцент должен быть сделан на гидратации больного, использовании дополнительного кислорода и мониторинге состояния ребенка. Антибиотики обычно не показаны. В целом бактериальные осложнения при метапневмовирусной инфекции у детей не характерны, за исключением острого среднего отита.

Прогноз

У большинства детей прогноз благоприятный. Имеются данные о том, что инфекция, вызванная человеческим метапневмовирусом, перенесенная в мла-

денчестве, может быть ответственной за формирование бронхиальной астмы и рецидивирующего крупа у детей более старшего возраста.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите особенности течения гриппа у новорожденных и детей 1-го года жизни.
2. Назовите 3 реассортантных вируса из рода Коронавирусов, вызвавших вспышки тяжелых респираторных инфекций в начале XXI века.
3. Назовите средства этиотропной терапии гриппа.
4. Перечислите средства специфической профилактики гриппа.
5. Перечислите иммуностропные препараты, входящие в комплексную терапию гриппа и ОРВИ.

Список литературы

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 4 (27.03.2020). Минздрав России. https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf
2. Шамшева О.В. Грипп и ОРВИ у детей: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
3. WHO Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>

Корь

Корь — острое, высококонтагиозное, антропонозное вирусное заболевание с аэрозольным механизмом передачи, протекающее с лихорадкой, интоксикацией, этапной пятнисто-папулезной сыпью и проявлениями со стороны респираторного тракта (кашель, ринит, конъюнктивит) и ЖКТ (диарея, рвота).

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

B05. Корь.

B05.0. Корь, осложненная энцефалитом.

B05.1. Корь, осложненная менингитом.

B05.2. Корь, осложненная пневмонией.

B05.3. Корь, осложненная средним отитом.

B05.4. Корь с кишечными осложнениями.

B05.8. Корь с другими осложнениями.

B05.9. Корь без осложнений.

Этиология

Возбудитель — вирус кори (*measles virus*) — РНК-содержащий вирус семейства *Paramyxoviridae*, рода *Morbillivirus*. Вирус обладает гемагглютинирующей, гемолитической и симпластообразующей активностью.

Основные белки: нуклеокапсидный протеин (NP), матриксный белок (M), поверхностные белки гемагглютинин (H) и белок слияния мембран (F), гемолизин, фосфопротеин (P). Белки H и F обеспечивают проникновение вируса в клетку: гемагглютинин H связывается с рецептором клетки-мишени, активируя тем самым белок F, отвечающий за слияние мембран вируса и клетки. В результате этого слияния образуются гигантские многоядерные клетки. Основная функ-

ция матриксного белка М — стабилизация вируса, а также его сборка в процессе размножения. Фосфопротеин Р кодирует белки, являющиеся антагонистами интерферона. В отличие от других парамиксовирусов вирус кори не содержит нейраминидазы. Пожизненный иммунитет, возникающий после заболевания, характеризуется нейтрализующими антителами в отношении белка Н.

Выделяют 8 филогенетических клад (групп), объединяющих 24 генотипа вируса кори, определение которых может быть использовано для отслеживания передачи и верификации элиминации инфекции.

Из лабораторных животных к вирусу кори восприимчивы только обезьяны, у которых заражение вирусом вызывает заболевание, напоминающее корь у человека.

Вирус кори высококонтагиозен, но нестоек во внешней среде. При комнатной температуре он погибает через 2–4 ч, а патогенные свойства теряет уже через несколько минут; быстро гибнет под действием солнечного света и ультрафиолетовых лучей. В высохших каплях слизи при температуре 12–15 °С вирус может сохраняться несколько дней.

Эпидемиология

Источником инфекции является только больной человек. Больной заразен в течение 1–2 сут до появления симптомов и до 5-го дня с момента появления сыпи (до 10 дней при наличии осложнений кори). Наиболее заразителен больной в катаральный период и в 1-й день появления сыпи.

Передача инфекции при кори происходит воздушно-капельным путем. При кашле, чиханье с капельками слизи с верхних дыхательных путей вирус кори выделяется во внешнюю среду и током воздуха в закрытых помещениях может распространяться на значительные расстояния — в соседние комнаты и даже через коридоры и лестничные клетки в другие квартиры. Возможен занос вируса кори с нижнего на верхний этаж по вентиляционной системе.

Восприимчивость к кори очень высокая, контагиозный индекс составляет около 100%. Корь распространена повсеместно. При заносе кори в регионы, где долго не было коревых эпидемий и не проводилась вакцинопрофилактика, переболевает почти все население, так как восприимчивость к возбудителю сохраняется до глубокой старости.

После кори создается стойкий иммунитет, повторные заболевания наблюдаются редко. Дети в возрасте до 3 мес, как правило, корью не болеют, что объясняется пассивным иммунитетом, полученным от матери. Если мать не болела корью, то ребенок может заболеть с 1-го дня жизни. Возможно внутриутробное заражение, если мать заболела корью во время беременности.

Патогенез

Основными клеточными рецепторами для вируса кори являются CD150 (экспрессируются тимоцитами, дендритными клетками, гемопоэтическими стволовыми клетками, макрофагами, Т- и В-клетками) и нектин-4 (экспрессируется эпителиальными, эндотелиальными клетками, кератиноцитами), которые играют решающую роль в патогенезе кори. Эпителиальные клетки респираторного тракта классически считались ранними клетками-мишенями инфекции вируса кори, однако отсутствие экспрессии CD150 или некти-

на-4 на их апикальной поверхности делает этот механизм проникновения маловероятным. То, что нектин-4 экспрессируется кератиноцитами и эндотелиальными клетками, указывает на потенциальную роль этого типа клеток в патогенезе сыпи при кори.

Входными воротами для вируса кори являются слизистые оболочки дыхательных путей, конъюнктивы глаз, где происходит адгезия вируса. Предполагают, что проникновение вируса кори происходит путем инфицирования клеток CD150⁺ в альвеолярных пространствах или за счет связывания с дендритными клетками подслизистого слоя в просвете дыхательных путей с последующей миграцией в лимфоидные ткани, связанные с бронхами, и лимфатические узлы, где происходит массивная репликация вируса в В- и Т-клетках. Из регионарных лимфоузлов вирус поступает в кровь (первичная вирусемия), где его можно обнаружить с последних дней инкубационного периода. С током крови вирус попадает в лимфоидные ткани, богатые CD150⁺ лимфоцитами (лимфатические узлы, белая пульпа селезенки, миндалины, лимфоидные ткани бронхов), купферовские клетки печени, где начинается новый этап интенсивной репликации вируса с образованием гигантских многоядерных клеток-синцитиев (клетки Уортина—Финкельдея), несущих коревой антиген. Размножившийся вирус вновь попадает в кровь (вторичная вирусемия) и разносится по всему организму — появляются клинические проявления заболевания.

Вируснейтрализующие антитела можно обнаружить в сыворотке крови в разгаре болезни. Считается, что через 4–5 дней после появления сыпи антитела IgM имеются у всех заболевших.

Корь сопровождается экзантемой и катаральным, афтозным или язвенным стоматитом. Появление сыпи на коже и пятен на слизистой ротовой полости следует рассматривать как результат вирус-специфического клеточного иммунного ответа хозяина на инфицирование дермальных эндотелиальных клеток и кератиноцитов. В ходе взаимодействия вирусов с антителами происходит образование иммунных комплексов и их фиксация в капиллярах кожи и слизистых с развитием васкулита (что подтверждает положительный турникет-тест у некоторых пациентов). Развивается спонгиоз, дистрофия, некроз клеток. Затем в пораженных местах наступает усиленное ороговение эпидермиса с последующим отторжением (шелушение). Ведущая роль иммунного ответа хозяина в патогенезе экзантемы подтверждается тем фактом, что у пациентов с ослабленным иммунитетом часто не появляется кожная сыпь при кори, хотя течение заболевания у этих пациентов обычно тяжелое и может закончиться летально.

При кори значительные изменения происходят в органах дыхания: воспалительный процесс распространяется вглубь тканей, захватывая не только слизистую оболочку бронха, но и мышечную и перибронхиальную ткань. При возникновении пневмонии в альвеолах обнаруживаются гигантские клетки с ацидофильными включениями, что считается специфической реакцией организма на коревой вирус. Для пневмоний характерно двустороннее полисегментарное поражение. Вирус поражает также слизистую кишечника (клинически проявляется диспепсическим синдромом). Катаральные коревые колиты могут

появляться уже в продроме. Язвенные и фибринозно-некротические колиты, иногда осложняющие корь (так же как и язвенный, некротический стоматит и ларингит), являются результатом присоединения вторичной инфекции.

При кори отмечается повышение печеночных трансаминаз, что может быть связано как с прямым действием вируса, так и с приемом нестероидных противовоспалительных средств, требующихся для контроля температуры тела.

При проникновении вируса кори через гематоэнцефалический барьер происходит поражение ЦНС (коровой энцефалит). До сих пор неясно, как вирус кори попадает в ЦНС. Возможно, инфицированные лимфоциты, циркулирующие в периферической крови во время виремии, могут переносить вирус в ЦНС, где он проникает в клетки мозга. Другое осложнение кори — подострый склерозирующий панэнцефалит, который связывают с персистирующей в ЦНС коревой инфекцией, хотя пока доподлинно не известно, где вирус сохраняется и как он распространяется в ЦНС. Существует предположение, что вирус может распространяться от одного нейрона к другому посредством слияния мембран между инфицированными и неинфицированными нейронами, что обеспечивает транссинаптическую передачу рибонуклеопротеина. Еще одним неврологическим последствием кори может быть острый диссеминированный энцефаломиелит — иммуноопосредованное аутоиммунное заболевание, в качестве патогенного механизма которого была предложена «молекулярная мимикрия», основанная на структурном сходстве белков вируса кори и миелина.

В патогенезе коревого процесса большое значение имеет способность вируса кори вызывать развитие транзиторной, глубокой иммунной супрессии за счет снижения количества Т- и В-лимфоцитов (по одной из гипотез, вирус истощает популяцию Т-клеток памяти и приводит к развитию иммунной амнезии). Иммунодефицитное состояние может длиться от нескольких недель до 2 лет после острой стадии заболевания. Это создает благоприятные условия для возникновения различных интеркуррентных заболеваний, бактериальных осложнений (гнойно-некротический ларинготрахеит, бронхит, пневмония и др.) и может приводить к летальным исходам.

Инкубационный период

Инкубационный период при кори — от 8 до 21 дня (в среднем 10–14 дней), может удлиняться до 28 дней у лиц, получивших в инкубационном периоде иммуноглобулин.

Клиническая картина

В клинической картине кори различают 3 периода: катаральный (продромальный), высыпания и пигментации.

Начало болезни (*катаральный период*) проявляется повышением температуры тела до 38,5–39 °С, появлением кашля, ринита и конъюнктивита. Катаральные явления неуклонно прогрессируют: выделения из носа обильные, сначала слизистые, затем слизисто-гнойные, голос осипший; кашель сухой, навязчивый, беспокоящий ребенка. Иногда в начале заболевания развивается синдром крупа. Отмечаются светобоязнь, гиперемия конъюнктивы, отечность век, склерит, затем появляется гнойное отделяемое (рис. 3.14, 3.15,

см. цв. вклейку). Общее состояние значительно ухудшается: ребенок становится вялым, плаксивым, плохо спит, беспокоен, аппетит снижается. Часто в начале болезни отмечаются жидкий стул, боли в животе. В более тяжелых случаях с первых дней заболевания резко выражены симптомы общей интоксикации, могут быть судороги и помрачение сознания.

Катаральный период кори продолжается 3–4 дня, иногда удлиняется до 5–7 дней. Для этого периода кори патогномоничны своеобразные изменения на слизистой оболочке щек у коренных зубов, реже на слизистой оболочке губ и десен в виде серовато-беловатых точек величиной с маковое зерно, окруженных красным венчиком (рис. 3.16, см. цв. вклейку). Слизистая оболочка при этом становится рыхлой, шероховатой, гиперемированной, тусклой. Этот симптом известен как пятна Бельского–Филатова–Коплика (рис. 3.17, см. цв. вклейку). Они появляются за 1–3 дня до высыпания, что помогает установить диагноз кори до появления сыпи и дифференцировать с ОРВИ.

В катаральном периоде кори появляется также энантема в виде мелких розовато-красных пятен на мягком и твердом нёбе, иногда на коже появляется скарлатиноподобная сыпь, которая обычно необильная и слабо выражена (рис. 3.18, см. цв. вклейку). С появлением коревой сыпи продромальная исчезает.

Пятнисто-папулезная сыпь появляется на 4–5-й день болезни (*период высыпаний*). Первые элементы сыпи появляются за ушами, на спинке носа в виде мелких розовых папул. Количество элементов сыпи очень быстро растет, так что к концу первых суток сыпь покрывает все лицо, шею и воротниковую зону (рис. 3.19, см. цв. вклейку). На 2-е сутки сыпь полностью покрывает туловище и верхнюю часть рук, на 3-й день она распространяется на ноги и дистальные части верхних конечностей (рис. 3.20, см. цв. вклейку). Этапность высыпания — очень важный диагностический признак кори. Сыпь при кори равномерно покрывает как наружные, так и внутренние поверхности рук и ног и располагается на неизменном фоне кожи. Иногда сыпь геморрагическая. Она может быть очень обильной, сливной или, наоборот, очень скудной, в виде отдельных элементов.

Вид коревого больного в период высыпания типичен: лицо одутловатое, веки утолщены, нос и верхняя губа отечны, глаза красные, гноящиеся, из носа обильные выделения.

Температура тела в 1-й день высыпания более высокая, чем в катаральном периоде. Иногда за 1–2 дня до высыпания она несколько снижается, и ее новый подъем в первый день сыпи делает температурную кривую двугорбой. Лихорадка сохраняется весь период высыпания. Тяжесть симптомов общей интоксикации при кори соответствует форме болезни. Часто бывают носовые кровотечения. При неосложненном течении температура тела нормализуется на 3–4-й день от начала появления сыпи.

Коревая сыпь очень быстро начинает темнеть, буреть, затем принимает коричневую окраску, начинается *период пигментации*. Сыпь пигментируется в первую очередь на лице, при этом на конечностях и туловище она остается красной, затем пигментируется на туловище и на конечностях, т.е. пигментация идет в той же последовательности, что и высыпание. Пигментация обычно дер-

жится 1–1,5 нед, иногда дольше. В этот период может быть мелкое отрубевидное шелушение. В период пигментации температура тела нормализуется. Общее состояние медленно восстанавливается. Катаральные явления постепенно ликвидируются. В период реконвалесценции кори долго сохраняется астения.

Классификация

Различают типичную и атипичную корь. При типичной кори имеются все симптомы этого заболевания. По тяжести типичную корь подразделяют на легкую, среднетяжелую и тяжелую.

К вариантам атипичного течения кори относят abortивную, митигированную, стертую, бессимптомную, гипертоксическую, геморрагическую и злокачественную формы.

- ▶ При *abortивной форме* отмечаются лишь небольшое повышение температуры тела в течение 1–2 дней, умеренно выраженные катаральные явления без появления сыпи.
- ▶ *Митигированная корь* развивается у детей, получивших в начале инкубационного периода иммуноглобулин или другие препараты, содержащие противокоревые антитела, а также у грудных детей на фоне остаточного пассивного иммунитета, полученного от матери. Митигированная корь протекает обычно при нормальной или слегка повышенной температуре тела, пятна Бельского–Филатова–Коплика нередко отсутствуют. Сыпь бледная, мелкая, необильная (иногда всего несколько элементов), этапность высыпания нарушена. Катаральные явления выражены очень слабо или полностью отсутствуют. Осложнений при митигированной кори не наблюдается.
- ▶ При *стертой форме* часть симптомов не развивается, появившиеся симптомы выражены слабо.
- ▶ При *бессимптомной форме* симптомы кори не развиваются, но последовательно появляются специфические антитела IgM и IgG к вирусу кори.
- ▶ *Гипертоксическая форма* протекает с выраженной интоксикацией, развитием нейротоксикоза.
- ▶ При *геморрагической форме* сыпь с геморрагическим компонентом, длительно сохраняется пигментация.
- ▶ *Злокачественная форма* отличается тяжелым течением, развитием осложнений и летальным исходом в ранние сроки заболевания.

Течение

Течение кори может быть гладким или осложненным.

Осложнения

Группами риска по развитию осложнений являются дети младше 5 лет, взрослые старше 20 лет, беременные, лица с иммунодефицитными состояниями.

Осложнения могут появиться в любом периоде кори: *ранние* — в катаральном периоде и периоде высыпаний; *поздние* — в периоде пигментации и реконвалесценции. Ранние осложнения связаны с непосредственным действием вируса кори, поздние — с присоединением бактериальной флоры. Чаше всего осложнения бывают со стороны органов дыхания — ларингиты, ларинготрахеобронхиты, пневмония. Ларингиты и ларинготрахеиты, возникшие в периоде

продромы, с появлением сыпи обычно исчезают, они обусловлены вирусным коревым процессом и имеют катаральный характер.

Некротические, фибринозно-некротические, язвенные *ларингиты* и *ларинготрахеиты* возникают обычно в периоде пигментации. Их течение длительное, иногда волнообразное, сопровождающееся афонией и выраженным стенозом гортани.

Пневмония при кори может развиваться в любом периоде заболевания. Ранние пневмонии, возникающие в периоде продромы, протекают в виде бронхопневмонии или интерстициальной пневмонии, отличаются тяжестью течения, сопровождаются выраженной интоксикацией, поражением ЦНС и сердечно-сосудистой системы. Физикальные изменения в легких при этом могут быть выражены неотчетливо. Поздние пневмонии при кори возникают обычно в периоде пигментации. Для них характерны лихорадка, появление хрипов в легких, симптомов дыхательной недостаточности. При рентгенологическом исследовании — картина очаговой пневмонии.

Средний отит — наиболее частое осложнение кори. В настоящее время обычно наблюдаются только катаральные отиты; гнойные отиты встречаются редко. Отиты обычно возникают в периоде пигментации кори, чаще у детей 1-го года жизни.

Кератит — редкое осложнение кори, возникает главным образом у детей с явлениями дистрофии и авитаминоза, особенно при плохом уходе за глазами.

Осложнения со стороны нервной системы при кори отличаются тяжелым течением и высокой летальностью.

Коревой энцефалит наблюдается приблизительно в 1–4 случаях на 1000–2000 переболевших корью лиц. Сопровождается фебрильной лихорадкой, интоксикацией, появлением общемозговой и очаговой симптоматики. Характерно нарушение сознания вплоть до комы, судороги (рис. 3.21, см. цв. вклейку).

Подострый склерозирующий панэнцефалит развивается у 1 на 10 000–100 000 случаев кори. Риск развития подострого склерозирующего панэнцефалита выше при заболевании корью в возрасте до 2 лет. Симптомы развиваются через несколько лет после перенесенной кори и обычно начинаются со снижения школьной успеваемости и небольшого изменения поведения, за которым постепенно следуют нарушение интеллекта, пирамидные и экстрапирамидные расстройства, миоклонии, эпилептиформные судороги, атаксия. Наиболее часто заболевание заканчивается формированием стойкого грубого неврологического дефицита.

С перенесенной корью может быть ассоциировано развитие аутоиммунного заболевания с вовлечением преимущественно белого вещества головного мозга — *острый диссеминированный энцефаломиелит*, который развивается с частотой ~1:1000 случаев кори и характеризуется развитием центральной демиелинизации с формированием патологического неврологического симптомокомплекса.

Диагноз

Диагноз типичной кори не представляет особых затруднений. Корь в типичной манифестной форме характеризуется совокупностью следующих клинических проявлений:

- ▶ кашель и/или насморк, конъюнктивит;
- ▶ общая интоксикация, температура 38 °С и выше;
- ▶ поэтапное высыпание пятнисто-папулезной сливной сыпи с 4–5-го дня болезни (1-й день — лицо, шея; 2-й день — туловище; 3-й день — ноги, руки) и пигментация.

Важно помнить о возможности появления диарей и рвоты в клинической картине кори.

Окончательный диагноз кори устанавливается на основании клинических данных при наличии *обязательного* лабораторного подтверждения (в Национальном и Региональном центрах по надзору за корью).

Диагностика

Специфическая диагностика основана на выявлении в сыворотке крови больного специфических антител IgM методом ИФА, что является основанием для установления (подтверждения) диагноза «корь». Взятие крови для исследований осуществляется на 4–5-й день с момента появления сыпи.

В целях определения генотипа возбудителя кори используется ПЦР, для чего на 1–3-й день с момента появления высыпаний у больного проводится отбор проб клинического материала [моча, носоглоточные смывы, ликвор (при поражении ЦНС)] для исследований.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с другими заболеваниями, протекающими с экзантемой: краснухой, скарлатиной, иерсиниозом, менингококковой, парвовирусной инфекцией, ЭВИ, внезапной экзантемой, болезнью Кавасаки и др.

Лечение

Лечение больных корью может проводиться в домашних условиях. Госпитализации подлежат: дети с тяжелым течением кори; с осложнениями; больные, домашние условия которых не позволяют организовать соответствующий уход; дети из закрытых детских учреждений, а также все дети в возрасте до 1 года. Госпитализация осуществляется в боксированные отделения инфекционных стационаров.

Разработаны стандарты специализированной медицинской помощи детям при кори (приказы Минздрава России от 09.11.12 № 765н, 766н, 811н).

Этиотропная терапия кори не разработана. Основное внимание должно быть направлено на создание хороших санитарно-гигиенических условий, правильный уход за больным, правильное питание и питьевой режим. Исключительно большое значение имеет гигиенический уход за кожей и слизистыми оболочками. Проводится патогенетическая и симптоматическая терапия. Назначают жаропонижающие препараты при лихорадке 38,5 °С и выше (парацетамол), адrenomиметики (ксилометазолин), муколитические препараты. Антибактериальная терапия (защищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины II–III поколения) назначается при тяжелых формах кори (независимо от возраста), при среднетяжелых формах детям 1-го года жизни и при развитии бактериальных осложнений. ВОЗ рекомендует назначение ретинола всем детям с корью (две дозы с интервалом 24 ч).

В периоде реконвалесценции у детей, перенесших корь, остается состояние астении, поэтому надо ограждать их от чрезмерной эмоциональной и физической нагрузки, постепенно вводить в школьные занятия. Дети раннего возраста после перенесенной кори должны некоторое время находиться на щадящем режиме, предусматривающем удлиненный сон, более длительное пребывание на воздухе, калорийное, витаминизированное питание.

Прогноз

Прогноз при неосложненном течении кори благоприятный. Летальный исход возможен при развитии пневмонии, осложнений со стороны ЦНС.

Профилактика

Активная иммунизация против кори проводится лиофилизированными живыми аттенуированными вакцинами, в том числе комбинированными (корь—паротит, корь—краснуха—паротит). Коровой вакцинный штамм культивируется на фибробластах эмбрионов японских перепелов (отечественные вакцины) или куриных эмбрионов (зарубежные вакцины). В России в рамках Национального календаря профилактических прививок иммунизация детей против кори проводится в возрасте 12 мес и 6 лет.

Туберкулиновую пробу следует проводить до вакцинации либо не ранее чем через 6 нед после нее во избежание ложноотрицательных результатов (вакцинальный процесс может вызвать временное снижение чувствительности к туберкулину).

Защитный титр противокоревых антител появляется у 95–98% вакцинированных уже с начала 2-й недели, длительность поствакцинального иммунитета — более 25 лет. Поскольку на протяжении десятилетий «дикий» вирус кори остается с неизменной антигенной структурой, изменение эффективности вакцины не наблюдалось.

В ответ на введение живой коревой вакцины в период с 5-го по 15-й день могут возникнуть клинические проявления вакцинального процесса в виде повышения температуры тела, появления конъюнктивита, катаральных симптомов, кореподобной сыпи. Вакцинальная реакция продолжается обычно не более 2–3 дней. Дети с вакцинальными реакциями неконтагиозны для окружающих.

Противопоказаниями к вакцинации против кори являются: сильные реакции и осложнения на предыдущую вакцинацию; острые заболевания или обострения хронических; клеточный иммунодефицит; тяжелые формы аллергических реакций на аминогликозиды, яичный белок; беременность. Вакцинируемых женщин необходимо предупреждать о необходимости избегать беременности в течение 3 месяцев после вакцинации, в то же время наступление беременности в этот период не требует ее прерывания. Кормление грудью не является противопоказанием к вакцинации.

Противоэпидемические мероприятия в очаге кори

При выявлении случая, подозрительного на корь, информация о заболевшем (сроки заболевания, адрес места жительства, а также детского учреждения, которое посещал больной) передается в течение 2 ч по телефону и в течение 12 ч в виде экстренного извещения (форма № 058/у) в органы государственной

го санитарно-эпидемиологического надзора. Каждый случай кори подлежит регистрации и учету в «Журнале учета инфекционных заболеваний» (форма № 060/у) по месту его выявления.

С момента выявления первого больного в очаге вплоть до 21 дня с момента выявления последнего заболевшего в коллектив не принимаются дети, не болевшие корью и не привитые против этой инфекции. За контактными неиммунными детьми в течение 21 дня с момента выявления последнего случая кори в очаге устанавливается медицинское наблюдение, на протяжении которого эти дети не допускаются в социальные организации и к плановой госпитализации в стационары неинфекционного профиля (только по жизненным показаниям).

Контактным по кори детям старше 12 мес, не болевшим корью ранее, не привитым, не имеющим сведений о прививках против кори, а также привитым против кори, однократно вводится *вакцина для профилактики кори* в течение первых 72 ч с момента выявления больного (при расширении границ очага кори сроки иммунизации могут продлеваться до 7 дней).

Контактным по кори детям в возрасте до 12 мес, а также имеющим противопоказания к вакцинации вводится *иммуноглобулин человека нормальный* в соответствии с инструкцией по его применению не позднее 5-го дня с момента контакта.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите пути передачи вируса кори.
2. Какие периоды выделяют в клинической картине кори? Дайте характеристику каждого из них.
3. Какие профилактические мероприятия необходимо провести в очаге кори?
4. Перечислите осложнения кори.
5. В каком возрасте регламентирована плановая вакцинация против кори?

Список литературы

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.В. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.
2. Мазанкова Л.Н., Беляева Н.М., Горбунов С.Г., Нестерина Л.Ф. Корь у детей и взрослых на этапе элиминации: учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 72 с.
3. Орлова О.Г., Ермоленко Е.И., Рыбальченко О.В. Morbillivirus — вирус кори. Общая характеристика и диагностика инфекции: учебно-методическое пособие. СПб.: СпецЛит, 2013. 30 с.
4. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи, эпидемического паротита».
5. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика-2018: справочник. 13-е изд., расшир. М.: Боргес, 2018. 272 с.
6. Laksono B., Vries R., McQuaid S. et al. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis // Viruses. 2016. Vol. 8, N 8. P. 210.

Краснуха

Краснуха — острое антропонозное вирусное заболевание, характеризуется непродолжительной мелкой пятнисто-папулезной сыпью, незначительным подъемом температуры, отсутствием интоксикации, лимфаденопатией (увеличением заднешейных, затылочных лимфоузлов). Возможно поражение плода при заболевании краснухой беременных.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
B06. Краснуха (немецкая корь).

B06.0. Краснуха с неврологическими осложнениями.

B06.8. Краснуха с другими осложнениями.

B06.9. Краснуха без осложнений.

Этиология

Вирус краснухи является представителем рода *Rubivirus* семейства *Togaviridae*, однако в противоположность большинству других тогавирусов вирус краснухи не переносится членистоногими, а передается воздушно-капельным путем. Вирус краснухи не дает перекрестного реагирования с другими тогавирусами.

Вирусные частицы имеют сферическую форму, состоят из нуклеокапсида, содержащего однонитевую геномную РНК положительной полярности, окруженную сложной липидной оболочкой. Вирус содержит 3 структурных белка: 2 оболочечных гликопротеина (Е1 и Е2) и внутренний капсидный (С-белок), окружающий РНК. Против всех 3 белков продуцируются вирус-индуцированные антитела (антигемагглютинины, вируснейтрализующие и комплементсвязывающие антитела), но наиболее иммуногенным является Е1. Вирус краснухи генетически не однороден. Имеется не менее 2 групп (или клад) вирусов краснухи: в 1-й содержится 10 генотипов [1а (предполагаемый), 1В, 1С, 1D, 1Е, 1F, 1G, 1Н, 1I и 1J], во 2-й — 3 генотипа (2А, 2В и 2С).

Вирус краснухи относительно термолабильный, но более устойчивый, чем вирус кори. Он инактивируется в течение 2 мин при 100 °С, при воздействии ультрафиолетового излучения — через 30 с, чувствителен к широкому спектру дезинфицирующих веществ. В замороженном состоянии (–60 °С) сохраняет инфекционную активность годами. Обладает способностью к длительной персистенции, в частности при внутриутробном инфицировании и при поражении нервной системы.

Вирус размножается в первичной культуре клеток амниона человека, что используется при создании вакцин против краснухи.

Эпидемиология

Источник инфекции — больной краснухой человек, в том числе со стертыми и бессимптомными формами заболевания, а также дети с врожденной краснухой. Ежегодно в мире рождается более 100 тыс. детей с синдромом врожденной краснухи (преимущественно в Африканском регионе и Юго-Восточной Азии из-за низкого охвата вакцинацией против краснухи).

Основной путь передачи — воздушно-капельный. Наличие вiremии обуславливает внутриутробный путь передачи инфекции от матери плоду. Выделение вируса из носоглотки начинается за 7 дней до начала высыпаний

и продолжается не менее 7 дней после появления сыпи (до 2–3 нед). У детей с врожденной краснухой вирус может выделяться с носоглоточными секретами, мочой в течение 1–2 лет после рождения.

Восприимчивость детей к краснухе высокая, но менее высока, чем к кори. Краснухой заболевают люди любого возраста, дети до 6 мес болеют очень редко в связи с наличием врожденного иммунитета. Если мать не болела краснухой, ребенок может заболеть в любом возрасте.

Россия достигла элиминации краснухи с января 2015 г., что документально подтверждено ВОЗ. Это стало возможным благодаря плановой вакцинации детского и взрослого (женщин до 25 лет) населения против этой инфекции. Статус элиминации РФ должна подтверждать ежегодно.

Иммунитет

Иммунитет после перенесенного заболевания — стойкий пожизненный, повторные случаи заболевания очень редки.

Патогенез

Патогенез и гистологические изменения при данном заболевании изучены мало, так как приобретенная краснуха почти всегда завершается выздоровлением. Проникая в организм через слизистую оболочку верхних дыхательных путей, вирус краснухи первично размножается в регионарных лимфатических узлах, затем развивается вирусемия, вследствие которой вирус вновь попадает в лимфатические узлы, где происходит его репликация. Как и при кори, сыпь при краснухе обусловлена иммунными механизмами и появляется одновременно с антителами.

Патогенез врожденной краснухи сложен и до конца не ясен. Вирус попадает в плод через кровоток матери в период вирусемии, поражает эпителий ворсин хориона и эндотелий капилляров плаценты и оттуда заносится в кровоток плода, диссеминируя в ткани, находящиеся в процессе формирования, в так называемом критическом периоде внутриутробного развития (3–11-я неделя беременности для мозга, 4–7-я неделя — для глаз и сердца, 7–12-я неделя — для органа слуха). По-видимому, аномалии связаны с угнетением митотической активности клеток, некрозом тканей без воспаления, повреждением хромосом. Кроме врожденных пороков, возможны внутриутробная задержка развития, уменьшение количества мегакариоцитов в костном мозге, интерстициальная пневмония. Частота поражения плода зависит от срока гестации: наиболее опасный период — первые 12 нед, при заражении после 20 нед пороки возникают редко.

Классификация

Выделяют приобретенную и врожденную краснуху. Приобретенную краснуху подразделяют на типичную, атипичную (без сыпи) и инаппарантную (субклиническую) форму.

- ▶ При *типичной форме* краснухи имеются все симптомы этого заболевания. По тяжести типичную краснуху подразделяют на легкую, среднетяжелую и тяжелую. Критериями тяжести являются выраженность симптомов интоксикации и лихорадки. Типичные формы могут иметь гладкое или осложненное течение.

- ▶ *Атипичная форма* краснухи протекает легко, без высыпаний, отмечаются легкие катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей и умеренно выраженная лимфаденопатия (возможна изолированная лимфаденопатия).
- ▶ *Инаппарантная (субклиническая) форма* наблюдается в 50% случаев краснушной инфекции и может быть выявлена только при серологическом обследовании в очагах.

Инкубационный период

Инкубационный период при краснухе составляет 10–21 день, наиболее часто заболевание начинается через 16–18 дней после контакта.

Клиническая картина приобретенной краснухи

Первым симптомом обычно является сыпь, так как остальные симптомы, как правило, слабо выражены. Общее состояние ребенка нарушается незначительно. Температура тела редко повышается до 38 °С, обычно она остается субфебрильной (37,3–37,5 °С), нередко не повышается в течение всей болезни. Отмечаются вялость, недомогание, дети старшего возраста и взрослые иногда жалуются на головную, мышечную и суставную боль. Сыпь появляется сначала на лице, затем в течение нескольких часов распространяется по всему телу, преимущественно локализуется на разгибательных поверхностях конечностей вокруг суставов, на спине и на ягодицах. Сыпь пятнистая, иногда папулезная, розового цвета, появляется на неизменной коже (рис. 3.22–3.25, см. цв. вклейку). Краснушная сыпь значительно более мелкая, чем коревая, без тенденции к слиянию отдельных элементов. Только у некоторых больных отмечаются более крупные элементы сыпи, но и в этих случаях экзантема отличается от коревой тем, что величина отдельных элементов сыпи примерно одинакова и они имеют круглую или овальную форму. Сыпь при краснухе обычно необильная, нередко имеется всего несколько мелких бледно-розовых элементов. Экзантема отсутствует на ладонях и подошвах. Сыпь держится 2–3 дня, не оставляет пигментации и шелушения.

Катаральные явления в верхних дыхательных путях в виде небольшого насморка и кашля, а также конъюнктивит появляются одновременно с высыпанием. Иногда катаральные явления отмечаются за 1–2 дня до появления сыпи (в основном у подростков и взрослых). В ротоглотке могут быть небольшая гиперемия и рыхлость миндалин, экзантема в виде мелких бледно-розовых пятнышек на мягком нёбе (пятна Форхгеймера), которая появляется, как и катаральные явления, перед высыпанием. Конъюнктивит при краснухе обычно выражен очень слабо, отмечаются легкая гиперемия век и незначительная их припухлость, гнойного отделяемого нет.

Характерный симптом для краснухи — увеличение периферических лимфатических узлов, особенно затылочных и заднешейных, чувствительных при пальпации. Увеличение лимфатических узлов появляется до высыпания и держится некоторое время после исчезновения сыпи. Лимфаденопатия при краснухе может быть более выраженной и длительной, чем при других экзантемных заболеваниях (например, при кори).

Течение и исход

Течение и исход приобретенной краснухи благоприятные.

Осложнения

Осложнения приобретенной краснухи наблюдаются крайне редко (чаще у подростков и взрослых).

Полиартрит. Через 1–2 дня после угасания сыпи появляются припухлость и болезненность суставов (мелкие суставы кистей, реже — коленные и локтевые). Явления артрита нестойкие, исчезают в течение 1–2 нед.

Краснушный энцефалит (менингоэнцефалит, энцефаломиелит) развивается на фоне экзантемы или вскоре после ее исчезновения, характеризуется высокой летальностью (15–20% и более). Повышается температура тела, появляется усиление головной боли, ухудшение общего самочувствия, в дальнейшем развиваются судороги, коматозное состояние, гемипарезы.

Крайне редко в качестве осложнений краснухи отмечается развитие *пневмоний, тромбоцитопенической пурпуры* и др.

Врожденная краснушная инфекция возникает при внутриутробном инфицировании плода вирусом краснухи, может приводить к выкидышу, внутриутробной смерти или рождению ребенка с синдромом врожденной краснухи.

Синдром врожденной краснухи является одним из возможных исходов внутриутробного заражения вирусом краснухи, особенно в I триместре беременности. Врожденные дефекты, ассоциированные с синдромом врожденной краснухи, включают заболевания сердца, поражения глаз (катаракта, снижение остроты зрения, нистагм, косоглазие, микрофтальмия или врожденная глаукома), снижение слуха, отдаленные задержки умственного развития (рис. 3.26–3.28, см. цв. вклейку).

Синдром врожденной краснухи в виде триады наиболее часто встречающихся аномалий развития — катаракты, пороков сердца и глухоты — впервые описал австралийский офтальмолог N. Gregg (1942).

При врожденной краснухе возникает хроническая инфекция с персистенцией вируса от нескольких месяцев до 1 года и дольше. Такие дети представляют эпидемиологическую опасность для окружающих.

Из ранних неонатальных проявлений врожденной краснухи характерны множественные гемorragии, сопровождающие тромбоцитопению (рис. 3.29, см. цв. вклейку). Высыпания держатся 1–2 нед, иногда дольше. Бывают гепатиты с желтухой, увеличение селезенки, гемолитическая анемия, интерстициальная пневмония, поражение трубчатых костей (при рентгеновском исследовании выявляются участки разрежения и уплотнения костей). Реже встречаются пороки развития скелета и черепа, органов мочеполовой, пищеварительной системы и др. Возможно развитие прогрессирующего краснушного панэнцефалита (на втором десятилетии жизни). Врожденная краснуха повышает риск развития инсулинозависимого сахарного диабета.

Диагноз

Диагноз типичной краснухи основывается на клинико-лабораторных данных. Краснуха в типичной манифестной форме характеризуется: непродолжительной мелкой пятнисто-папулезной сыпью, преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей, спине и ягодицах; незначительным подъемом температуры; отсутствием интоксикации; лимфаденопатией (увеличением заднешейных, затылочных лимфоузлов); артралгией (редко).

Изменения в общем анализе крови [лейкопения, тромбоцитопения, появление плазматических клеток (10–30%)] в значительной степени подтверждают диагноз краснухи. Большое значение имеют эпидемиологические данные.

Окончательный диагноз краснухи устанавливается при наличии *обязательного* лабораторного подтверждения диагноза.

Диагностика

Специфическая диагностика основывается на выявлении методом ИФА в сыворотке крови больного специфических антител IgM не ранее 4–5-го дня с момента появления сыпи. IgM часто можно обнаружить в течение 2 мес после выздоровления.

Ложноположительные результаты исследования на IgM-антитела к вирусу краснухи могут быть обусловлены перекрестнореагирующими IgM [к вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ), парвовирусу В19 и др.], наличием ревматоидного фактора или другими аутоантителами, а также поликлональной иммунной стимуляцией ВЭБ. В затруднительных случаях проводится повторное исследование с интервалом 1–2 нед, при этом диагноз «краснуха» устанавливается при 4-кратном нарастании титра IgM и/или сероконверсии IgG, появляющихся через неделю после появления сыпи.

В целях определения генотипа возбудителя краснухи, мониторинга персистенции вируса у детей с синдромом врожденной краснухи, а также в качестве дополнительного метода исследования у беременных женщин, контактировавших с больным с синдромом экзантемы, используется ПЦР. Исследуют носоглоточные смывы, кровь, мочу, цереброспинальную жидкость (ЦСЖ).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с корью, энтеровирусными экзантемами, внезапной экзантемой, псевдотуберкулезом, лихорадкой Чикунгунья (при наличии указания на пребывание в эндемичном регионе), аллергической сыпью.

Лечение

Этиотропная терапия не разработана. При необходимости назначается симптоматическая терапия. Для лечения краснушных артритов назначают нестероидные противовоспалительные средства, при развитии краснушного энцефалита применяют патогенетическую терапию, соответствующую стандартам ведения вирусных энцефалитов. У новорожденных с врожденной краснухой терапия ориентирована на лечение осложнений.

Профилактика

Специфическая профилактика краснухи (плановая) проводится лиофилизированными живыми аттенуированными вакцинами, в том числе комбинированными (корь–краснуха–паротит). Краснушный вакцинный штамм культивируется на диплоидных клетках человека. В России в рамках Национального календаря профилактических прививок иммунизация детей против краснухи проводится в возрасте 12 мес и 6 лет. Двукратную вакцинацию против краснухи должны иметь все дети в возрасте 1–18 лет, а также женщины фертильного возраста, не болевшие краснухой (лабораторно подтвержденной), при отсутствии данных о вакцинации.

Туберкулиновую пробу следует проводить до вакцинации либо не ранее чем через 6 нед после нее во избежание ложноотрицательных результатов (вакцинальный процесс может вызвать временное снижение чувствительности к туберкулину).

Поствакцинальный иммунитет к краснухе развивается через 15–20 дней, сохраняется более 20 лет.

В ответ на введение вакцины для профилактики краснухи в период с 5-го по 12-й день изредка могут возникать нетяжелые постпрививочные реакции: субфебрилитет, гиперемия в месте введения вакцины, артралгии, увеличение затылочных, шейных, заушных лимфоузлов, кратковременные высыпания. Реакции наблюдаются реже при вакцинации на 7-й день от начала менструального цикла. Дети с вакцинальными реакциями неконтагиозны для окружающих.

Противопоказаниями к вакцинации против краснухи являются: сильные реакции и осложнения на предыдущую вакцинацию; острые заболевания или обострения хронических; клеточный иммунодефицит; тяжелые формы аллергических реакций на аминокгликозиды; беременность. Вакцинируемых женщин необходимо предупреждать о необходимости избегать беременности в течение 3 месяцев после вакцинации, в то же время наступление беременности в этот период не требует ее прерывания. Кормление грудью не является противопоказанием к вакцинации.

Постэкспозиционная профилактика краснухи в санитарных правилах (СП 3.1.2952-11) не предусмотрена.

Противоэпидемические мероприятия в очаге краснухи

Больного краснухой необходимо изолировать до исчезновения клинических симптомов, но не менее 7 дней с момента появления сыпи. Допуск реконвалесцентов краснухи в организованные коллективы разрешается после их клинического выздоровления.

Ребенок с врожденной краснухой, независимо от ее клинической формы (манифестной или бессимптомной), в течение первого года жизни является источником инфекции и подлежит на протяжении этого срока динамическому лабораторному обследованию в установленном порядке. Очаг врожденной краснушной инфекции/синдрома врожденной краснухи считается ликвидированным после получения отрицательных результатов исследования двух клинических образцов, собранных с интервалом в 2–4 нед.

За *контактными неиммунными детьми* в течение 21 дня с момента выявления последнего случая краснухи в очаге устанавливается медицинское наблюдение, на протяжении которого эти дети не допускаются в социальные организации и к плановой госпитализации в стационары неинфекционного профиля (только по жизненным показаниям). В очаге с момента выявления первого больного до 21 дня с момента выявления последнего заболевшего в коллектив не принимаются дети, не болевшие краснухой и не привитые против этой инфекции.

Беременные женщины, контактные с больным краснухой, подлежат изоляции, медицинскому наблюдению и динамическому серологическому обследованию.

дованию. Могут потребоваться дополнительные исследования (определение авидности IgG-антител, иммуноблоттинг, выделение вируса и др.).

В табл. 3.1 представлена интерпретация результатов серологического обследования беременных женщин на краснуху, протекающую без клинических симптомов.

Таблица 3.1. Интерпретация результатов серологического обследования беременных женщин на краснуху (при отсутствии клинической картины заболевания)

Результат ИФА	Рекомендации
IgM положит. IgG отр.	Обследование повторить для исключения ложноположительных результатов. Беременную предупреждают о наличии риска врожденной патологии плода, о чем делается запись в медицинской документации, удостоверяемая подписями врача и беременной
IgM положит. IgG положит.	Повторное исследование с определением авидности IgG. Если индекс авидности IgG высокий — медицинское наблюдение не проводится. Если IgM положит., индекс авидности IgG низкий — беременную предупреждают о наличии риска врожденной патологии плода
IgM отр. IgG 25 МЕ/мл и выше	Обследование повторить через 10–14 дней для исключения ложных результатов. Если при повторном исследовании IgM отр., IgG 25 МЕ/мл и выше — медицинское наблюдение не проводится
IgM отр. IgG отр.	Медицинское наблюдение. Исключить контакты с больными краснухой. Два повторных серологических исследования с интервалом 10–14 дней

Родоразрешение беременных женщин, перенесших во время беременности краснуху, проводится в условиях изоляции в связи с потенциальной контагиозностью новорожденного.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите пути передачи вируса краснухи.
2. Опишите клиническую картину краснухи.
3. Какие профилактические мероприятия необходимо провести в очаге краснухи?
4. Какие аномалии могут сформироваться у плода в случае инфицирования вирусом краснухи женщины в I триместре беременности?
5. В каком возрасте регламентирована плановая вакцинация против краснухи?

Список литературы

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Юшука, Ю.В. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.
2. Руководство по эпидемиологическому надзору за корью, краснухой и синдромом врожденной краснухи в Европейском регионе ВОЗ. Всемирная организация здравоохранения. 2012.
3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи, эпидемического паротита».
4. Стандарты специализированной помощи детям при краснухе (приказы Минздрава России от 09.11.2012 № 767н, 768н, 769н).
5. Таточенко В.К., Озерещковский Н.А. Иммунопрофилактика-2018: справочник. 13-е изд., расшир. М.: Боргес, 2018. 272 с.

Эпидемический паротит

Эпидемический паротит (паротитная инфекция) — это острое антропонозное вирусное заболевание с преимущественным поражением слюнных желез, реже — других железистых органов (поджелудочная железа, яички, яичники, молочные железы и др.), а также нервной системы.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

B26. Эпидемический паротит.

B26.0. Паротитный орхит.

B26.1. Паротитный менингит.

B26.2. Паротитный энцефалит.

B26.3. Паротитный панкреатит.

B26.8. Эпидемический паротит с другими осложнениями.

B26.9. Эпидемический паротит неосложненный.

Этиология

Возбудитель — вирус эпидемического паротита (*mumps virus*) — РНК-содержащий вирус из семейства *Paramyxoviridae*, рода *Rubulavirus*.

Вирусная РНК отрицательной полярности длиной ~15,5 тыс. нуклеотидов связана с нуклеопротеином, окруженным оболочкой, состоящей из матричного (М) белка и двойного слоя липидов, на поверхности которого находятся гемагглютинин-нейраминидаза (HN-гликопротеин) и белок фузии (слияния) (F-гликопротеин). Гликопротеин HN отвечает за прикрепление вновь зародившегося вируса к соседним клеткам через его рецептор, сиаловую кислоту. Совместно с гликопротеином F гликопротеин HN обеспечивает слияние вируса с клеткой и слияние клеточной мембраны, способствуя распространению вируса. Белки SH и V играют роль в уклонении от противовирусного ответа хозяина (блокируют TNF α и выработку интерферонов).

Существует не менее 12 генетических групп (A, B, C, D, F, G, H, I, J, K, L, N) и множество штаммов вируса.

Вирус эпидемического паротита чувствителен к воздействию дезинфицирующих средств, погибает при нагревании, высушивании, устойчив к низким температурам. Вирус и его РНК можно выделить из крови, слюны, молока, ликвора, мочи.

Эпидемиология

Источник возбудителя — человек как с манифестными, так и со стертыми и субклиническими формами болезни. Основной путь передачи — воздушно-капельный. Отсутствие катаральных явлений делает невозможной передачу вируса на большие расстояния (не далее 1–2 м от больного), поэтому заражаются преимущественно дети, находящиеся вблизи источника инфекции (из одной семьи или сидящие за одной партой, спящие в одной спальне и т.д.). Допускается передача вируса через предметы обихода, игрушки, инфицированные слюной больного (контактно-бытовой путь), но этот путь передачи не имеет существенного значения. Описан вертикальный механизм передачи инфекции от беременной плоду.

Больной становится заразным за 1–2 дня до начала клинических проявлений. Наибольшая контагиозность приходится на первые дни болезни (3–5-й

день). После 9-го дня вирус выделить из организма не удастся и больного следует считать не представляющим эпидемиологической угрозы. Индекс контагиозности составляет около 85%.

Заболееваемость эпидемическим паротитом регистрируется во всех странах мира. В регионах с охватом вакцинацией населения в декретированные сроки более 95% эпидемический паротит встречается преимущественно в виде спорадических случаев. Эпидемические вспышки характеризуются постепенным распространением в течение 2–3 мес, волнообразным течением. Дети 1-го года жизни болеют редко, так как имеют специфические антитела, полученные от матери трансплацентарно. После инфекции остается стойкий пожизненный иммунитет. Повторные случаи болезни встречаются крайне редко.

Патогенез

Патогенез заболевания и морфологические изменения в пораженных органах при эпидемическом паротите изучены недостаточно, так как заболевание редко приводит к летальному исходу. Предполагается, что в месте входных ворот возбудителя (слизистые оболочки верхних дыхательных путей), а затем в регионарных лимфатических узлах происходит первоначальная репликация вируса. В дальнейшем вирус проникает в кровь (первичная вирусемия в течение 3–5 дней) и разносится по всему организму, попадая гематогенным путем в слюнные железы и другие железистые органы.

Излюбленная локализация вируса — слюнные железы, где происходят его наибольшая репродукция и накопление. Выделение вируса со слюной обуславливает воздушно-капельный путь передачи инфекции. Первичная вирусемия не всегда клинически проявляется. В дальнейшем она поддерживается повторным, более массивным выбросом возбудителя из пораженных желез (вторичная вирусемия), что обуславливает поражение многочисленных органов и систем: ЦНС, поджелудочной железы, половых желез, почек и др. Клинические симптомы поражения того или иного органа могут появиться в первые дни болезни, одновременно или последовательно. Вирусемия, сохраняющаяся в результате повторного поступления возбудителя в кровь, объясняет появление этих симптомов в более поздние сроки болезни.

Патоморфология

Морфологические изменения возникают в основном в интерстициальной ткани слюнных желез, поджелудочной железе, яичках, ЦНС, реже — в других органах. Очаги воспаления локализуются преимущественно около слюнных выводных протоков, кровеносных сосудов, железистая ткань органа в патологический процесс почти не вовлекается. Однако воспалительные дегенеративные процессы в яичках при орхите могут быть достаточно выраженными. Иногда имеются очаги некроза железистой ткани с закупоркой канальцев. Впоследствии возможна атрофия яичка. При менингите выявляются отек головного мозга, гиперемия и инфильтрация лимфоцитами оболочек, в ряде случаев имеется серозно-фибринозный выпот.

Инкубационный период

Инкубационный период в среднем составляет 11–21 день, в редких случаях может укорачиваться до 9 дней и удлиняться до 4 нед.

Клиническая картина

Клинические проявления зависят от формы болезни. Различают типичную и атипичную (без поражения слюнных желез) формы эпидемического паротита. Типичная форма может протекать с изолированным поражением слюнных желез или быть комбинированной: с поражением слюнных желез и других железистых органов; с поражением слюнных желез и нервной системы. По тяжести выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания. Критериями тяжести служат выраженность интоксикации, лихорадки, органных поражений.

Поражение околоушных желез (паротит) — наиболее частое проявление паротитной инфекции. Заболевание начинается, как правило, остро, с подъема температуры тела до 38,0–39,0 °С. В легких случаях температура повышается до субфебрильных значений или остается нормальной. В последующие дни выраженность температурной реакции зависит от распространенности процесса. С вовлечением в процесс других слюнных желез или появления других органных поражений температура вновь повышается, становясь волнообразной. Одновременно с повышением температуры тела появляются симптомы интоксикации. Ребенок жалуется на головную боль, недомогание, боли в мышцах, снижение аппетита, становится капризным, нарушается сон. Нередко первыми симптомами болезни становятся болевые ощущения в области околоушной слюнной железы, особенно во время жевания или разговора. К концу первых, реже на вторые сутки от начала болезни увеличиваются околоушные слюнные железы. Обычно процесс начинается с одной стороны, а через 1–2 дня вовлекается железа с противоположной стороны (рис. 3.30, см. цв. вклейку). Припухлость появляется впереди уха, спускается вдоль восходящей ветви нижней челюсти и за ушную раковину, поднимая ее вверх и кнаружи. Увеличение околоушной слюнной железы может быть небольшим и определяться лишь при пальпации. В других случаях околоушная железа достигает больших размеров, отек подкожной клетчатки распространяется на шею и височную область. Кожа над припухлостью напряжена, но без воспалительных изменений. При пальпации слюнная железа мягкой или тестоватой консистенции, болезненная. Выделяют болезненные точки Н.Ф. Филатова: впереди мочки уха, в области верхушки сосцевидного отростка и в месте вырезки нижней челюсти. Слизистая оболочка ротовой полости сухая, саливация снижена, выявляется симптом Мурсона (отек и гиперемия устья выводного протока околоушной слюнной железы).

Увеличение околоушных желез обычно нарастает в течение 2–4 дней, а затем их размеры медленно нормализуются. Одновременно или последовательно в процесс вовлекаются и другие слюнные железы — подчелюстные (субмаксиллит), подъязычные (сублингвит).

Субмаксиллит встречается у каждого 4-го больного с паротитной инфекцией. Чаще он сочетается с поражением околоушных слюнных желез, редко бывает первичным и единственным проявлением. В этих случаях припухлость располагается в подчелюстной области в виде округлого образования тестоватой консистенции (рис. 3.31, см. цв. вклейку). При тяжелых формах в области железы может появиться отек клетчатки, распространяющийся на шею.

Изолированное поражение подъязычной слюнной железы (сублингвит) встречается исключительно редко. При этом припухлость появляется под языком.

Увеличение пораженных слюнных желез обычно сохраняется 5–7 дней. Сначала исчезает болезненность, затем уменьшается отек, и воспалительный процесс заканчивается к 8–10-му дню болезни. Иногда болезнь затягивается до 2–3 нед. В этих случаях температурная кривая волнообразная, что связано с последовательным вовлечением в процесс новых железистых органов или ЦНС («ползучая инфекция»).

Поражение поджелудочной железы (острый панкреатит) обычно развивается на 4–9-й день болезни, сопровождается болью в верхних отделах живота с возможной иррадиацией в спину (опоясывающие боли), тошнотой, рвотой, отсутствием аппетита. При объективном осмотре отмечается болезненность в точках Дежардена, Мейо-Робсона, зоне Шоффара. Могут наблюдаться симптомы раздражения брюшины. Отмечается повышение активности амилазы крови и мочи. При копрологическом исследовании кала выявляется значительный рост количества неизмененных мышечных волокон, жирных кислот и внеклеточного крахмала. Как единственный симптом болезни панкреатит встречается крайне редко. Панкреатит может развиваться до увеличения околоушных слюнных желез. Клинические симптомы стихают обычно через 10–12 дней: исчезает болевой синдром, улучшается общее состояние больного. Функция поджелудочной железы восстанавливается на 3–4-й неделе болезни. Отдаленными последствиями поражения поджелудочной железы могут стать развитие хронического панкреатита, сахарного диабета, ожирения.

Поражение половых желез. При паротитной инфекции в патологический процесс могут вовлекаться яички, яичники, предстательная железа, молочные железы.

У подростков и мужчин до 30 лет чаще встречается *орхит*. Эта локализация паротитной инфекции отмечается приблизительно у 25% заболевших. После перенесенного орхита остаются стойкие нарушения функции яичек, это одна из главных причин мужского бесплодия. Почти у половины перенесших орхит нарушается сперматогенез, а у трети выявляются признаки атрофии яичек. Есть мнение, что до 25% случаев мужского бесплодия связано с паротитной инфекцией без явных клинических проявлений орхита.

Орхит обычно появляется на 6–8-й день болезни, реже — в более поздние сроки. Иногда яички становятся первичной локализацией паротитной инфекции. Возможно, что в этих случаях поражение слюнных желез бывает слабо выраженным и своевременно не диагностируется.

Воспаление яичек является результатом воздействия вируса на эпителий семенных канальцев. Возникновение болевого синдрома обусловлено раздражением рецепторов в ходе воспалительного процесса, а также отеком малоподатливой белочной оболочки. Повышение внутриканальцевого давления приводит к нарушению микроциркуляции и функции органа.

Заболевание начинается с повышения температуры тела до 38–39 °С и часто сопровождается ознобом. С 1-го дня выражены симптомы интоксикации:

головная боль, разбитость, интенсивные боли в паху, усиливающиеся при попытке ходить, с иррадиацией в яичко. Боли локализуются преимущественно в области мошонки и яичка. Яичко увеличивается, уплотняется, при пальпации резко болезненно. Кожа мошонки гиперемирована, иногда с синюшным оттенком (рис. 3.32, см. цв. вклейку).

Чаще наблюдается односторонний процесс. Выраженная припухлость яичка сохраняется 5–7 дней, а затем медленно уменьшается. Признаки атрофии органа выявляются позже, спустя 1–2 мес. при этом яичко уменьшено и становится мягким. Орхиты могут сочетаться с эпидидимитом.

Поражение предстательной железы (простатит) проявляется дискомфортом, болями в области промежности и заднего прохода. Диагноз устанавливается с помощью пальцевого исследования прямой кишки (пальпируется плотная, болезненная простата). У мальчиков в допубертатном возрасте, как правило, не наблюдается.

Поражение женских половых желез (оофорит) наблюдается у девочек в пубертатном возрасте, проявляется болезненностью в подвздошной области в течение 5–7 дней. Может быть причиной бесплодия, ранней менопаузы (преждевременная яичниковая недостаточность), карциномы яичника, атрофии яичников, нарушений менструального цикла, ювенильных маточных кровотечений.

Тиреоидит — редкая форма паротитной инфекции. Клинически он проявляется увеличением щитовидной железы, лихорадкой, тахикардией, болями в области шеи.

Возможно поражение слезной железы — *дакриoadенит*, клинически проявляющийся болями в глазах и отеком век.

Поражение нервной системы (асептический менингит, менингоэнцефалит, неврит, полирадикулоневрит). Обычно нервная система вовлекается в патологический процесс вслед за железистыми органами, и лишь в редких случаях поражение нервной системы — единственное проявление паротитной инфекции. В этих случаях слюнные железы затронуты болезнью минимально и это почти не замечается.

Паротитный (асептический) менингит чаще появляется на 7–10-й день болезни, когда симптомы паротита начинают убывать или почти полностью ликвидируются. Паротитный менингит начинается остро, с повышения температуры, появления головной боли и многократной рвоты. Дети становятся сонливыми, вялыми. С первых дней болезни выявляется менингеальный синдром: ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Кернига, Брудзинского. Выраженность клинических проявлений может быть различной, что определяется тяжестью заболевания. При легких формах интоксикация и менингеальные симптомы выражены незначительно или отсутствуют. Заболевание проявляется головной болью, однократной рвотой, субфебрильной температурой, но диагностика паротитного менингита в этих случаях не вызывает особых затруднений, поскольку клиническая симптоматика появляется на спаде типичных проявлений паротита. Окончательно диагноз устанавливают по результатам спинномозговой пункции. При паротитном

менингите спинномозговая жидкость прозрачная, вытекает частыми каплями или струей; обнаруживается высокий лимфоцитарный цитоз. Содержание белка нормальное либо незначительно повышено при нормальной концентрации глюкозы, хлоридов и лактата.

В редких случаях менингит при паротитной инфекции сочетается с *энцефалитом* (*менингоэнцефалит*), для которого характерны повторная рвота, сильная головная боль, нарушение сознания, бред, судороги, возможны гиперкинезы и патологические рефлексy. В этих случаях церебральные симптомы возникают или одновременно с менингеальными, или спустя 2–3 дня. В редких случаях симптомы энцефалита начинают выявляться лишь в периоде реконвалесценции серозного менингита. Течение болезни обычно благоприятное. Через 3–5 дней начинается обратная динамика клинических симптомов, а через 7–10 дней явления менингита ликвидируются. Спинномозговая жидкость нормализуется медленно, ее изменения могут сохраняться до 3–5 нед. В редких случаях процесс затягивается — длительно сохраняются психосенсорные расстройства, проявляющиеся снижением памяти, повышенной утомляемостью, головными болями.

Невриты при паротитной инфекции встречаются редко, преимущественно у детей старшего возраста, в основном поражаются VII и VIII пары черепных нервов. Резкое увеличение околоушной железы может приводить к сдавлению и параличу лицевого нерва (VII пара). В этом случае на стороне поражения нарушается функция мимических мышц: складки лба сглажены, бровь несколько опущена, глазная щель не смыкается («заячий глаз»), носогубная складка сглажена. Появляется болезненность в точке выхода лицевого нерва. Неврит слухового нерва (VIII пара) сопровождается головокружением, нистагмом, шумом в ушах, снижением слуха вплоть до глухоты.

Полирадикулоневриты проявляются клинической картиной острого вялого пареза в сочетании с корешковым болевым синдромом и нарушением чувствительности.

Редко при эпидемическом паротите наблюдаются такие осложнения, как *нефрит, цистит, уретрит, миокардит*.

Допускается связь паротитной инфекции с врожденным фиброэластозом эндокарда. Заболевание в этих случаях выявляется у детей в течение первых 2 лет жизни и включает в себя симптомы гипертрофии левого желудочка с последующим нарастанием сердечной недостаточности.

Диагностика

В типичных случаях диагностика не вызывает затруднений. Эпидемический паротит характеризуется общей интоксикацией (слабость, недомогание, лихорадка) и одним или несколькими из следующих симптомов:

- ▶ болезненное увеличение одной или нескольких слюнных желез (одностороннее или двустороннее) — *паротит*;
- ▶ резкие боли в эпигастральной области, тошнота, многократная рвота, напряжение мышц живота, симптомы раздражения брюшины — *панкреатит*;
- ▶ у мужчин — сильные боли в области мошонки (чаще с одной стороны), иррадиирующие в нижние отделы живота, увеличение размеров яичка — *орхит*,

- ▶ у женщин — болезненность в подвздошной области (чаще с одной стороны) — *оофорит*;
- ▶ общемозговая симптоматика, менингеальные симптомы — *серозный менингит*.

Труднее диагностировать эпидемический паротит при изолированных поражениях того или иного органа без вовлечения в процесс околоушных слюнных желез. При этих формах большое значение имеет эпидемиологический анамнез: случаи заболевания в семье, детском учреждении.

Изменения в клиническом анализе крови (лейкопения, относительный лимфоцитоз) не специфичны и диагностического значения не имеют. У всех больных эпидемическим паротитом отмечается повышение активности амилазы крови и мочи, что происходит вследствие поражения как слюнных желез, так и поджелудочной железы.

Инструментальные методы исследования: УЗИ брюшной полости (поджелудочной железы) при болях в животе для исключения острого панкреатита; УЗИ слюнных желез (по показаниям для исключения абсцедирования); УЗИ мошонки при развитии орхита, УЗИ органов малого таза (при подозрении на оофорит).

Окончательный диагноз эпидемического паротита устанавливается на основании клинических данных при наличии серологического подтверждения диагноза и/или эпидемиологической связи с другими лабораторно подтвержденными случаями данного заболевания.

Специфическая диагностика

Для специфической диагностики эпидемического паротита применяются вирусологический, серологический и молекулярно-биологический методы исследования.

Для выявления антител могут быть использованы методы РСК, реакции торможения гемагглютинации (метод «парных сывороток»), однако в практике наиболее часто применяют ИФА.

Метод ИФА высокочувствителен, специфичен, улавливает весь спектр антител: вирусоспецифических IgM (маркеры текущей инфекции) и IgG, при определении авидности которых можно дифференцировать острую инфекцию от инфекции, перенесенной ранее. IgM обнаруживаются с 4-го по 28-й день от момента появления клинических симптомов. Необходимо отметить, что при заболевании ранее привитых против эпидемического паротита (однократная вакцинация) антитела IgM не обнаруживаются в 50–60% случаев. Титр IgG нарастает к 3–4-й неделе болезни и сохраняется в течение всей жизни. При определении специфических IgG в «парных сыворотках» диагноз считается подтвержденным, если наблюдается не менее чем четырехкратное нарастание титров. По определению авидности IgG на 15–45-й день от начала заболевания можно дифференцировать острую инфекцию от инфекции, перенесенной ранее.

Молекулярно-биологический метод (ПЦР) — выявление РНК вируса (в слюне, носоглоточных смывах, крови, спинномозговой жидкости) — позволяет не только быстро подтвердить или исключить диагноз, но и опре-

делить циркулирующие генотипы вируса на конкретной территории, установить источник инфекции и дифференцировать местные случаи заболевания от завозных, отличить «дикие» вирусы эпидемического паротита от вакцинных штаммов, уловить изменения вируса, происходящие на генетическом уровне.

Дифференциальная диагностика

Поражение слюнных желез при эпидемическом паротите дифференцируют с бактериальным паротитом, слюннно-каменной болезнью, а также с другими заболеваниями, имеющими внешне сходную симптоматику (отек подкожной клетчатки при токсической дифтерии ротоглотки, лимфаденит при ИМ). Паротитный менингит дифференцируют с энтеровирусными менингитами, лимфоцитарным хориоменингитом. Поражение поджелудочной железы при эпидемическом паротите дифференцируют с острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости (аппендицит, бактериальный панкреатит, острый холецистит).

Лечение

Этиотропная терапия не разработана.

В остром периоде болезни назначают постельный режим. Особенно важно соблюдать постельный режим мальчикам старше 10–12 лет, так как считают, что физические нагрузки увеличивают частоту орхита. Диета щадящая, молочно-растительная (жидкая и полужидкая теплая пища) с исключением продуктов, оказывающих выраженный сокогонный эффект (соки, сырые овощи), а также кислых, острых, жирных блюд. Рекомендовано обильное питье, гигиенический уход за полостью рта.

При появлении клинических симптомов *панкреатита* больной нуждается в более строгой диете: первые 1–2 дня назначают максимальную разгрузку (голодные дни), затем диета постепенно расширяется, но сохраняется ограничение жиров и углеводов. Для снятия болевого синдрома назначают спазмолитики и анальгетики (метамизол натрия, папаверин, дротаверин).

Высокий уровень амилазы без клинических проявлений панкреатита (боль в животе, рвота) не являются показанием для терапии, показано лишь соблюдение диеты.

Больного с *орхитом* лучше госпитализировать. Назначают постельный режим, суспензорий на острый период болезни. В качестве противовоспалительных средств применяют глюкокортикостероидные гормоны из расчета (по преднизолону) 2–3 мг/кг в сутки в течение 3–4 дней с последующим быстрым уменьшением дозы при общей продолжительности курса не более 7–10 дней. Для снятия болевого синдрома назначают анальгетики и десенсибилизирующие препараты. При значительном отеке яичка с целью устранения давления на паренхиму органа оправдано хирургическое лечение — рассечение белочной оболочки.

При подозрении на *паротитный менингит* с диагностической целью показана спинномозговая пункция, в редких случаях ее можно проводить и как лечебное мероприятие для понижения внутричерепного давления. Назначается дегидратационная терапия.

Специфическая профилактика (плановая)

Активная иммунизация против эпидемического паротита проводится лиофилизированными живыми аттенуированными вакцинами, в том числе комбинированными (корь—паротит, корь—краснуха—паротит). Паротитный вакцинный штамм культивируется на фибробластах эмбрионов японских перепелов (отечественные вакцины) или куриных эмбрионов (зарубежные вакцины). В России в рамках Национального календаря профилактических прививок иммунизация детей против паротита проводится в возрасте 12 мес и 6 лет. Длительность поствакцинального иммунитета — более 10 лет (возможно, пожизненно).

Туберкулиновую пробу следует проводить до вакцинации либо не ранее чем через 6 нед после нее во избежание ложноотрицательных результатов (вакцинальный процесс может вызвать временное снижение чувствительности к туберкулину).

Реакции на введение живой паротитной вакцины редки. Иногда в период с 4-го по 10-й день после вакцинации могут повыситься температура тела в течение 1—2 дней, появиться катаральные явления. В период с 10-го по 42-й день от вакцинации могут возникнуть увеличение околоушных слюнных желез, вакциноассоциированный асептический менингит, панкреатит, орхит. Дети с вакцинальными реакциями не контагиозны для окружающих.

Противопоказаниями к вакцинации против паротита являются: сильные реакции и осложнения на предыдущую вакцинацию; острые заболевания или обострения хронических; клеточный иммунодефицит; тяжелые формы аллергических реакций на аминогликозиды, яичный белок; беременность.

Противоэпидемические мероприятия в очаге эпидемического паротита

При выявлении случая, подозрительного на эпидемический паротит, информация о заболевшем (сроки заболевания, адрес места жительства, а также детского учреждения, которое посещал больной) передается в течение 2 ч по телефону и в течение 12 ч в виде экстренного извещения (форма № 058/у) в органы государственного санитарно-эпидемиологического надзора. Каждый случай эпидемического паротита подлежит регистрации и учету в «Журнале учета инфекционных заболеваний» (форма № 060/у) по месту его выявления.

С момента выявления первого больного в очаге до 21 дня с момента выявления последнего заболевшего в коллектив не принимаются дети, не болевшие эпидемическим паротитом и не привитые против этой инфекции. За контактными неиммунными детьми в течение 21 дня с момента выявления последнего случая эпидемического паротита в очаге устанавливается медицинское наблюдение (осмотр, термометрия), на протяжении которого эти дети не допускаются в социальные организации и к плановой госпитализации в стационары неинфекционного профиля (только по жизненным показаниям).

Контактным детям старше 12 мес, не болевшим эпидемическим паротитом ранее, не привитым, не имеющим сведений о прививках, а также привитым однократно, вводится *вакцина для профилактики паротита* (в течение 7 дней с момента выявления первого больного в очаге).

Контактным детям, не достигшим прививочного возраста, а также имеющим противопоказания к вакцинации, вводится *иммуноглобулин человека нормальный* (не позднее 5-го дня с момента контакта).

Источник инфекции — больного эпидемическим паротитом — изолируют из детского коллектива до исчезновения клинических проявлений, но не менее чем на 9 дней от начала заболевания. Больной эпидемическим паротитом подлежит обязательной госпитализации в случае тяжелого клинического течения заболевания. Госпитализации также подлежат дети из организаций с круглосуточным пребыванием; проживающие в общежитиях и в неблагоприятных бытовых условиях (в том числе коммунальных квартирах); при наличии в семье заболевшего лиц из числа декретированных групп населения. В направлениях на госпитализацию больных наряду с анкетными данными указываются первоначальные симптомы заболевания, сведения о проведенном лечении и профилактических прививках, а также данные эпидемиологического анамнеза. Допуск реконвалесцентов в организованные коллективы разрешается после их клинического выздоровления.

Заключительная дезинфекция в очаге инфекции не проводится, но следует проветрить помещение и провести влажную уборку с использованием дезинфицирующих средств.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите пути передачи вируса эпидемического паротита.
2. Какие органы поражаются при эпидемическом паротите?
3. Какие профилактические мероприятия необходимо провести в очаге эпидемического паротита?
4. Перечислите осложнения эпидемического паротита.
5. В каком возрасте регламентирована плановая вакцинация против эпидемического паротита?

Список литературы

1. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным эпидемическим паротитом, 2015 (разработаны НИИДИ ФМБА России).
2. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи, эпидемического паротита».
3. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика-2018: справочник. 13-е изд., расшир. М.: Боргес, 2018. 272 с.

Энтеровирусные инфекции

Энтеровирусные инфекции (ЭВИ) — группа антропонозных острых инфекционных заболеваний, вызываемых энтеровирусами, которые характеризуются разнообразием клиническим форм, с преимущественным поражением слизистых оболочек, нервной системы, мышц.

Энтеровирусы входят в семейство пикорнавирусов (*Picornaviridae*). Название семейства происходит от латинских слов *pico* и *RNA* — «маленькая РНК». Это семейство включает в себя самые мелкие (до 30 нм и около 7 тыс. оснований) и наиболее просто устроенные вирусы. В семейство пикорнавиру-

сов, кроме энтеровирусов, включены еще 34 рода, в том числе: риновирусы, карлиовирусы, парэховирусы и афтовирусы. В род энтеровирусов входит 12 видов энтеровирусов (А-Л) и 3 вида риновирусов (А-С).

Клинические проявления группы острых заболеваний, вызываемых энтеровирусами, многообразны: от бессимптомного носительства и легких лихорадочных состояний до тяжелых менингоэнцефалитов, миокардитов.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A85.0. Энтеровирусный энцефалит, энтеровирусный энцефаломиелит.

A87.0. Энтеровирусный менингит; менингит, вызванный вирусом Коксаки/менингит, вызванный ЕСНО-вирусом.

A88.0. Энтеровирусная экзантематозная лихорадка (бостонская экзантема).

B08.4. Энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой, вирусная пузырьчатка полости рта и конечностей.

B08.5. Энтеровирусный везикулярный фарингит, герпетическая ангина.

B08.8. Другие уточненные инфекции, характеризующиеся поражением кожи и слизистых оболочек; энтеровирусный лимфодулярный фарингит.

B34.1. Энтеровирусная инфекция неуточненная.

Этиология

Род энтеровирусов включает вирус полиомиелита (3 типа), вирусы Коксаки, ЕСНО, вирус гепатита А (бывший энтеровирус типа 72), энтеровирусы животных (34 типа) и некоторые другие (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Классификация энтеровирусов

Род	Вид энтеровируса	Число типов
<i>Enterovirus</i>	A	24
	B	61
	C	23
	D	5
	E	4
	F	6
	G	11
	H	1
	J	6

Согласно международной таксономии вирусов, энтеровирусы, способные вызвать заболевание у человека, относятся к энтеровирусам А–D. В настоящее время в практике используется более удобная классификация, приведенная в табл. 3.3.

Таблица 3.3. Классификация энтеровирусов человека

Название	Серотипы
Полиовирусы	1, 2, 3
Coxsackieviruses A	1–22, 24
Coxsackieviruses B	1–6
ЕСНО-вирусы	1–9, 11–21, 24–27, 29–33
Энтеровирусы	68–71

Различают 2 группы вирусов Коксаки: группу А (24 серологических типа) и группу В (6 серологических типов). Вирусы Коксаки группы А высоковирулентны для новорожденных мышей, у которых они вызывают тяжелый миозит скелетной мускулатуры и смерть. Вирусы Коксаки группы В отличаются способностью вызывать у мышей менее тяжелые миозиты, но обуславливают характерное поражение нервной системы, иногда — поджелудочной железы и других внутренних органов. К тому же некоторые типы вирусов Коксаки А и все типы вирусов Коксаки В размножаются в культуре клеток эмбриона человека, почек обезьян и других культурах, оказывая выраженное цитопатогенное действие. Все типы можно выделить при заражении сосунков белых мышей, у которых возникает паралитическая форма инфекции.

Вирусы ЕСНО получили название по первым буквам английских слов Enteric Cytopathogenic Human Orphan (кишечные цитопатогенные человеческие сиротки¹). От вирусов Коксаки вирусы ЕСНО отличаются отсутствием патогенности в отношении новорожденных мышей. Известен 31 серологический тип этих вирусов. Вирусы ЕСНО широко циркулируют среди населения.

Большинство серотипов вирусов Коксаки и ЕСНО могут вызывать заболевание у человека.

Энтеровирусы устойчивы во внешней среде и могут долго сохранять жизнеспособность в фекалиях, сточных водах, плавательных бассейнах, илистом слое открытых водоемов. Энтеровирусы способны сохраняться на поверхности пищевых продуктов (в частности, на овощах и фруктах).

Энтеровирусы устойчивы к антибиотикам. Быстро инактивируются при нагревании выше 50 °С, при кипячении погибают мгновенно.

Помимо вирусов Коксаки и ЕСНО есть еще 4 типа энтеровирусов (типы 68–71), которые хорошо культивируются в культуре клеток почек обезьяны. Типы 68, 69 — возбудители респираторных и кишечных заболеваний, тип 70 — геморрагического конъюнктивита, а энтеровирусы типа 71 были выделены от больных менингитами, миелитами и энцефалитами.

Эпидемиология

Источник инфекции — только больной человек или вирусоноситель.

Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный, через инфицированную воду и продукты питания (вирусы размножаются в кишечнике и долго выделяются во внешнюю среду) и воздушно-капельный путь (в первые дни болезни вирусы обнаруживают в носоглоточной слизи). Возможна трансплацентарная передача вирусов Коксаки и ЕСНО.

Восприимчивость к вирусам Коксаки и ЕСНО высокая. Наиболее часто болеют дети в возрасте 3–10 лет. Дети до 3-месячного возраста заболевают редко в связи с наличием у них трансплацентарного иммунитета. Дети старшего возраста и взрослые болеют редко, что объясняется иммунитетом, приобретенным в результате перенесенной ранее бессимптомной инфекции. В результате инфекционного процесса человек приобретает стойкий типоспецифический иммунитет.

¹ Слово «сиротки» связано с историей открытия вируса и означает, что вирус не связан с каким-либо известным заболеванием — ЕСНО-вирусы были впервые выделены из кала детей, не имевших симптомов заболевания.

ЭВИ имеют выраженную сезонность, максимальная заболеваемость регистрируется в теплое время года. Возможно формирование вспышек инфекции с интервалом в 3–4 года. При выяснении эпидемиологического анамнеза необходимо уточнять возможные контакты с людьми, прибывшими из регионов с теплым климатом в течение 2 мес.

Вирусы Коксаки и ЕСНО весьма контагиозны, поэтому при заносе в детский коллектив легко возникают эпидемические вспышки, при которых переболевают до 80% детей. Эти вспышки имеют много общего с таковыми при респираторных вирусных инфекциях: крутой первоначальный подъем количества заболевших и волнообразное течение (2–3 нед).

Описаны крупные эпидемии с охватом больших территорий и целых стран. В России особенно большие эпидемические вспышки наблюдались в Приморском крае и на Дальнем Востоке. Как правило, вспышки ЭВИ связаны со сменой доминирующего штамма на определенной территории.

Патогенез

Репликация вирусов Коксаки и ЕСНО происходит в эпителиальных клетках и лимфоидных образованиях верхних дыхательных путей и кишечника. В дальнейшем вирусы гематогенным путем в соответствии с тропизмом достигают разных органов-мишеней, вызывая их поражение. К типичным органам-мишеням можно отнести слизистые ротоглотки, кожу, нервную систему, мышцы. Возможно повреждение миокарда, поджелудочной железы, печени. В ряде случаев развивается одновременное поражение нескольких органов и систем с возникновением комбинированных форм болезни.

Считаем важным отдельно остановиться на патогенетической основе головной боли при менингите. При этой нозологической форме развиваются два параллельных механизма: формирование воспалительного процесса в оболочках головного мозга и стимулирующее влияние энтеровирусов на сосудистые сплетения боковых желудочков, с развитием гипертензионного синдрома. Этим объясняется неполное купирование головных болей при использовании препаратов, воздействующих на болевые рецепторы.

Патоморфология

При миокардите отмечают дилатацию полостей сердца, клеточную инфильтрацию, отек межклеточной ткани, очаговое перерождение и некроз мышечных волокон. В мягкой мозговой оболочке определяют отек и клеточную инфильтрацию, в различных отделах мозга — отек, геморрагии, очаги некроза и дистрофические изменения нервных клеток.

В легких могут быть полнокровие и ателектазы, в печени, селезенке, почках, надпочечниках, поджелудочной железе обнаруживают полнокровие, очаги некроза и воспаление. Возможно формирование кровоизлияний в плевре и перикарде. Отмечают ценкеровское перерождение поперечнополосатой мускулатуры.

Клиническая картина

Клинические проявления инфекций, вызванных вирусами Коксаки и ЕСНО, весьма разнообразны в связи с тропизмом вирусов ко многим органам и тканям человека.

Классификация

ЭВИ принято классифицировать по ведущему клиническому синдрому.

Могут развиваться и другие редкие варианты с поражением печени, почек, поджелудочной железы.

Классификация ЭВИ по клиническим формам:

- ▶ менингит;
- ▶ везикулезный фарингит;
- ▶ эпидемическая миалгия;
- ▶ энтеровирусная лихорадка;
- ▶ энцефаломиокардит;
- ▶ эпидемическая экзантема;
- ▶ энцефалит;
- ▶ гастроэнтеритическая;
- ▶ везикулезный стоматит с экзантемой (синдром рука—нога—рот);
- ▶ увент;
- ▶ геморрагический конъюнктивит.

Каждая форма может быть изолированной, но нередко наряду с ведущим синдромом есть и другие клинические симптомы болезни. Такие формы называют комбинированными.

Несмотря на разнообразие клинических форм, некоторые симптомы присутствуют при всех типичных формах болезни.

Инкубационный период

Инкубационный период составляет 2–10 сут (чаще 2–4 сут). В редких случаях возможно удлинение до 35 дней.

Клиническая картина

Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до 39–40 °С. Высота лихорадки может варьировать от субфебрильной до фебрильной. С первых дней больные жалуются на недомогание, слабость, плохой аппетит, беспокойный сон.

При физикальном обследовании выявляются более или менее выраженные гиперемия слизистых оболочек мягкого нёба, дужек и зернистость задней стенки глотки. Язык обычно обложен. Шейные лимфатические узлы несколько увеличены, безболезненны.

При лабораторных исследованиях в этом периоде в периферической крови количество лейкоцитов нормальное или слегка повышено. Нередко отмечают умеренный нейтрофилез, сменяющийся в поздние периоды лимфоцитозом. СОЭ обычно в пределах нормы или несколько повышена.

Течение болезни, исходы и длительность лихорадочного периода зависят от тяжести и формы заболевания.

Лихорадочная форма — наиболее частый вариант ЭВИ. Она может вызываться разными типами вирусов Коксаки и ЕСНО. Для этой формы характерно острое начало с повышения температуры тела, появления симптомов интоксикации. Лихорадка сохраняется в течение нескольких дней (2–4 дня).

Клинически диагностировать эту форму ЭВИ в спорадических случаях весьма трудно. Ее можно заподозрить лишь при вспышке ЭВИ в детском кол-

лективе, во время которой выявляются и другие, более манифестные формы болезни (серозный менингит, везикулезный фарингит и др.). Заболевание обычно протекает легко и заканчивается выздоровлением.

Афтозный везикулезный фарингит чаще вызывают вирусы Коксаки А. Встречается у детей различного возраста. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до 39–40 °С, ухудшается общее состояние, появляются жалобы на боли в горле, отказ от еды, возможны головная боль, дискомфорт и умеренные боли в животе. Наиболее типичны изменения в ротоглотке, которые выявляются при осмотре уже с первых дней болезни. На слизистой оболочке нёбных дужек, язычка, мягком и (редко) твердом нёбе появляются единичные мелкие папулы диаметром 1–2 мм на гиперемизированном фоне, которые быстро превращаются в «нежные» везикулы и в последующие несколько дней самопроизвольно вскрываются, образуя эрозивные поверхности с гиперемизированным венчиком (рис. 3.33, а, см. цв. вклейку). Число таких элементов невелико (обычно 3–8), в редких случаях они обильны (до 25). Элементы никогда не сливаются между собой. Как правило, больные жалуются на боли в горле при глотании, дети младшего возраста отказываются от приема пищи. При осмотре также выявляется увеличение регионарных лимфатических узлов, преимущественно тонзиллярных, переднешейных групп.

Заболевание может сочетаться с другими формами ЭВИ — менингитом, миалгией, но может быть единственным проявлением болезни.

Лихорадка сохраняется 1–3 дня, иногда — до 5 дней. Изменения в ротоглотке исчезают в течение 5–7 сут. Течение заболевания может быть волнообразным, с присоединением вторичной микробной флоры. В этих случаях заболевание затягивается, показано назначение антибактериальных препаратов.

Экзантема характерна на фоне острого инфекционного начала болезни. Сыпь появляется на лице, туловище, реже — на руках и ногах при высокой температуре тела или сразу после ее снижения. Элементы сыпи розового цвета на неизменном фоне кожи. Сыпь может быть полиморфной, чаще скарлатиноподобной или мелкой пятнисто-папулезной, напоминающей высыпания при краснухе. Возможно формирование геморрагических элементов. Как правило, сыпь появляется одномоментно или в течение короткого времени, не имеет этапности и сохраняется в течение нескольких суток. Исчезая, сыпь не оставляет пигментации и шелушения. Течение болезни благоприятное. Лихорадочный период непродолжительный и редко превышает 5–7 дней. В редких случаях появляются другие высыпания — по типу везикул, располагающихся на кистях, стопах, слизистых оболочках полости рта. Энтеровирусная экзантема чаще является диагнозом исключения.

Везикулезный стоматит с экзантемой (синдром рука—нога—рот. Hand—Foot—Mouth Disease). В ряде случаев ЭВИ протекает с сочетанием поражения слизистой полости рта и кожи конечностей, экзантема имеет достаточно типичную локализацию. При этом возникает четкий клинический синдромокомплекс: на фоне высокой лихорадки, симптомов интоксикации, снижения аппетита у детей развивается сочетание экзантемы в виде афтозного везикулезного фарингита и экзантемы в виде пятнисто-папулезной сыпи, распространяющейся

преимущественно на ладони и стопы (рис. 3.33, б, см. цв. вклейку). Элементы могут сливаться, но чаще располагаются по отдельности. Возможно появление единичных элементов на предплечьях и голених. При этом отличительной особенностью является наличие болевого синдрома: дети отказываются ходить из-за выраженных болей в области подошв, чаще пяток. Течение заболевания, как правило, средней тяжести или тяжелое и заканчивается полным выздоровлением на 7–10-й день с полным обратным развитием элементов. При этом в редких случаях возможно развитие комбинированных форм с присоединением воспаления мозговых оболочек.

Менингит — одна из наиболее типичных форм ЭВИ. На фоне острого начала болезни, характеризующегося лихорадкой и интоксикацией, слабостью, отказом от еды, чувством дискомфорта в животе, спине, ногах, шее, появляются общемозговые симптомы: головная боль, тошнота, повторная рвота, не приносящая облегчения.

Головная боль имеет свои особенности: чаще носит характер постоянной, плохо купируется приемом болеутоляющих и жаропонижающих средств. Пациенты отмечают особый характер головных болей, не знакомых ребенку до настоящего заболевания. Локализация головной боли чаще симметричная. При осмотре наряду с невыраженными катаральными явлениями в ротоглотке удается выявить симптомы, характерные для воспаления мозговых оболочек. Менингеальные симптомы представлены обычно триадой: ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Кернига и «посадки». Также возможно выявление верхнего и нижнего симптома Брудзинского, у детей до 1 года — положительный симптом Лесажа. Нередко менингеальный синдром выражен слабо или неполно — выпадают отдельные признаки (порой наблюдается только положительный симптом Кернига или небольшая ригидность затылочных мышц). Менингеальные симптомы могут усиливаться на высоте температурной реакции, но не исчезают при ее нормализации. Возможно развитие заболевания без типичных менингеальных симптомов, но с выраженными изменениями в ЦСЖ, в других случаях при выраженных клинических проявлениях менингита изменения в спинномозговой жидкости отсутствуют (гипертензионный синдром).

Менингеальные знаки сохраняются, как правило, 3–5 сут, а нормализация состава ЦСЖ наступает на 3–4-й неделе от начала болезни. Нередко температурная реакция бывает двухволновой, в таком случае общемозговая симптоматика наиболее ярко проявляется на второй волне. В течение 2–3 мес после перенесенного заболевания сохраняется астения и возможны остаточные явления внутричерепной гипертензии (приступы головной боли, периодическая рвота, повышение сухожильных рефлексов и др.). Рецидивы энтеровирусного менингита, как правило, связаны с инфицированием другим штаммом энтеровирусов.

Лабораторная диагностика нейроинфекции наряду с рутинными лабораторными тестами включает обязательное исследование ЦСЖ. При спинномозговой пункции жидкость прозрачная или слегка опалесцирует, вытекает под повышенным давлением. Наиболее часто плеоцитоз составляет до 200–

500 клеток в 1 мкл, в редких случаях может увеличиваться до 2500–3000 тыс. в мкл. В первые 2–4 дня болезни плеоцитоз, как правило, смешанный (нейтрофильно-лимфоцитарный), в последующие дни — всегда лимфоцитарный. Содержание белка, глюкозы, лактата и хлоридов обычно не изменено, реакция Панди слабоположительная или отрицательная.

Эпидемическая миалгия, или плевродиния, болезнь Борнхольма, чаще вызывается вирусами Коксаки В, реже — Коксаки А и ЕСНО. Особенностью данной формы является развитие на фоне острого начала с симптомами интоксикации интенсивных мышечных болей. Локализация болей различная, чаще они бывают в мышцах конечностей, груди, живота, реже — спины. Боли приступообразные и усиливаются при движении. Из-за сильных болей дыхание учащается, становится поверхностным, напоминает дыхание при плеврите. При аускультации изменений в легких обычно не отмечается, лишь в редких случаях на высоте болевого синдрома некоторые авторы наблюдали шум трения плевры, исчезающий сразу после прекращения болевого приступа. При локализации болей в прямых мышцах живота пальпация передней брюшной стенки болезненна, отмечают активное ее напряжение и шажение при дыхании, что может служить причиной ошибочной диагностики синдрома острого живота. Продолжительность болевого приступа — от нескольких секунд до 1–15 мин и больше. Боли исчезают так же внезапно, как и появляются, после чего состояние ребенка сразу улучшается, и он часто не предъявляет никаких жалоб. Дыхание становится глубоким и свободным. Боль может повторяться в течение суток несколько раз, а заболевание принимать волнообразное течение. Через 1–3 сут после снижения температуры тела возможно ее новое повышение, а также возобновление болей. Редко рецидивы повторяются неоднократно на протяжении 7 сут и более.

Продолжительность болезни — от 3–5 до 7–10 сут. Эпидемическая миалгия чаще сочетается с другими проявлениями ЭВИ: менингитом и везикулезным фарингитом.

Кишечная форма ЭВИ бывает преимущественно у детей раннего возраста и очень редко у детей старше 2 лет. Согласно данным многочисленных исследований этиологической структуры ОКИ у детей энтеровирусы вызывают не более 5% случаев. Заболевание характеризуется острым началом с развитием невыраженного кишечного синдрома. Появляются боли в животе и жидкий стул, иногда с примесью слизи, но всегда без крови. Симптомы интоксикации выражены незначительно. Тяжелая дегидратация не развивается. Колитический синдром (тенезмы, спазм сигмовидной кишки, зияние ануса) отсутствует. Продолжительность болезни не превышает 1 нед. Повышение температуры тела сохраняется до 3–5 сут, иногда наблюдается двухволновая лихорадка. Заболевание заканчивается полным выздоровлением.

Паралитическая форма встречается редко, чаще она ассоциируется с энтеровирусами D68, энтеровирусом типа 71, реже — вирусами группы Коксаки А, Коксаки В и вирусами ЕСНО. Отмечают спорадические случаи, как правило, у детей раннего возраста. Паралитические формы Коксаки- и ЕСНО-инфекции проявляются так же, как и паралитический полиомиелит, вызванный полиовирусами (спинальная, бульбоспинальная).

Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела, умеренных катаральных явлений с присоединением общемозговой симптоматики и неврологических нарушений в виде вялых параличей конечностей. Возможно появление параличей без предшествующих продромальных явлений. У части детей появление двигательных нарушений начинается на 3–7-й день от начала заболевания в конце лихорадочного периода и некоторого улучшения общего состояния. Патогенетической основой служит необратимое повреждение вирусом клеток передних рогов спинного мозга. Более подробно клиническая картина описана в главе, посвященной полиовирусной инфекции. Паралитические формы Коксаки- и ЕСНО-инфекции иногда сочетаются с другими манифестными проявлениями болезни — афтозным везикулезным фарингитом, мигренью, экзантемой и др.

Лабораторные данные: в рутинных анализах патогномичных отклонений нет. При исследовании ЦСЖ выявляется умеренный лимфоцитарный плеоцитоз. К особенностям форм, ассоциированных с вирусом D68 и 71 типа, относят частое развитие паралитических форм с дыхательными нарушениями, а также низкую вероятность выделения антигенов вируса в ЦСЖ и образцах стула; наиболее информативно исследование мазков из ротоглотки.

Паралитические формы Коксаки- и ЕСНО-инфекций протекают чаще в среднетяжелой форме и могут оставлять негрубые резидуальные параличи. Наряду с этим заболевания, ассоциированные с вирусом D68, могут носить крайне тяжелый характер, с грубыми остаточными неврологическими дефицитами.

Энцефаломиокардит обычно вызывается вирусами Коксаки группы В. Эта форма наблюдается у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Заражение новорожденных происходит от матери или других инфицированных членов семьи, а также от обслуживающего персонала родильных домов, отделений недоношенных детей. Обсуждается вопрос возможного внутриутробного заражения.

Заболевание начинается с повышения температуры тела, иногда она может быть нормальной или субфебрильной, появления вялости, сонливости, отказа от груди, присоединения рвоты. Очень быстро присоединяются симптомы нарастающей сердечной недостаточности: общий цианоз или акроцианоз, одышка, тахикардия, расширение границ сердца, нарушение его ритма, увеличение печени. Выслушиваются сердечные шумы. Часто присоединяются симптомы поражения головного мозга. При этом помимо указанных симптомов определяется выбухание родничка, могут развиваться судороги. В ЦСЖ смешанный или лимфоцитарный плеоцитоз, небольшое повышение белка, нормальное содержание глюкозы и хлоридов.

Течение болезни тяжелое, имеет высокую летальность. Однако в последние годы при своевременном и правильном лечении, назначении глюкокортикоидов летальность значительно снизилась.

Диагностика энцефаломиокардита у новорожденных, как правило, не представляет особых трудностей. Миокардит и перикардит чаще вызывают вирусы Коксаки типа В, редко — Коксаки А и ЕСНО. Заболевание встречается как

у детей, так и у взрослых, чаще протекает по типу перикардита, реже — миокардита и панкардита. В сердце обычно имеется очаговый интерстициальный патологический процесс, нередко развивается коронарит.

Острый геморрагический конъюнктивит обычно вызывает энтеровирус типа 70. В последние годы все чаще описывают вспышки конъюнктивитов, возникающих под воздействием других серотипов энтеровирусов (Коксаки А 24 и др.). Заболевание начинается с внезапных сильных болей в глазах, слезотечения, светобоязни, иногда повышения температуры тела до субфебрильных значений, головных болей и слабых катаральных явлений. Воспалительные изменения глаз быстро нарастают. Веки краснеют, отекают, появляются кровоизлияния в конъюнктиву, иногда в склере, часто развивается мелкоочаговый эпителиальный кератит, с первых дней появляется серозное отделяемое из глаз, которое в последующие дни становится гнойным в связи с присоединением бактериальной инфекции. Обычно увеличиваются регионарные (околоушные) лимфатические узлы. Заболевание очень трудно дифференцировать с аденовирусным кератоконъюнктивитом и фарингоконъюнктивитом. На основании клинических данных диагностика возможна лишь когда помимо геморрагического конъюнктивита у больного появляется афтозный фарингит или другие характерные признаки Коксаки-инфекции.

Увеит. Энтеровирусы ЕСНО 11 и 19 могут вызвать тяжелое поражение сосудистого тракта глаза (увеит). Наблюдается преимущественно у детей 1-го года жизни с измененным преморбидным фоном. Болезнь начинается остро, с лихорадки, симптомов интоксикации, отмечаются умеренно выраженные симптомы поражения верхних дыхательных путей, у части детей наблюдают кишечный синдром. При физикальном осмотре могут выявляться: сыпь, которая носит мелкоочаговый пятнисто-папулезный характер; увеличенные лимфатические узлы; гепатоспленомегалия. Патогномоничным для данной формы является специфическое поражение органа зрения, при котором наиболее сильно поражается сосудистая оболочка. Неблагоприятное течение болезни может быть у детей первых 3 мес жизни, особенно при сочетании с другими заболеваниями. Изменения глаз стойкие и могут закончиться дистрофией радужки III—IV степени, развитием увеальной катаракты, помутнением роговицы, субатрофией глазного яблока.

Описанные клинические формы далеко не исчерпывают всего многообразия клинических проявлений ЭВИ.

Диагноз

Диагноз ЭВИ основывается на эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. К основным эпидемиологическим факторам можно отнести летне-осеннюю сезонность, купание в открытом водоеме или бассейне. Важное значение имеет контакт в очаге ЭВИ.

Клиническая диагностика основана на выявлении симптомов и синдромов, патогномоничных для ЭВИ, к примеру, афтозного везикулезного фарингита или синдрома рука—нога—рот. При развитии таких патогномоничных симптомов, как афтозный стоматит, эпидемическая миалгия, энцефаломиелит у новорожденных, диагноз расценивается как подозрительный на ЭВИ.

Диагностика

Лабораторное подтверждение диагноза основано на двух основных методах. Наиболее распространенным и доступным является метод обнаружения в биологических средах вирусной РНК с помощью ПЦР. Второй способ — культуральный метод, который позволяет выделять энтеровирусы на чувствительных линиях клеток по их способности вызывать цитопатический эффект. Еще одним методом является выявление нарастания титров специфических антител. Такие тест-системы зарегистрированы для некоторых серотипов энтеровирусов.

Для лабораторного исследования могут быть использованы стерильные и нестерильные типы биологических материалов.

К стерильным материалам относят:

- ЦСЖ;
- отделяемое конъюнктивы;
- мазок с везикул;
- кровь;
- биоптаты органов;
- аутопсийный материал;
- ткани головного, спинного, продолговатого мозга и варолиева моста;
- ткани печени, легких, миокарда;
- лимфоузлы;
- содержимое кишечника и ткань кишечной стенки;
- соскоб кожных высыпаний.

К нестерильным типам образцов относят:

- мазок (смыв) из ротоглотки/носоглотки;
- мазок отделяемого афт;
- образцы стула.

Типы материалов отбираются в соответствии с клинической формой заболевания.

Подтверждением энтеровирусной этиологии в период спорадической заболеваемости может служить обнаружение РНК в одном типе стерильного материала или в двух образцах нестерильного материала, взятых из разных локусов. При развитии вспышки ЭВИ этиология заболевания может быть подтверждена на основании эпидемиологического анамнеза. Обобщенные критерии этиологического подтверждения заболевания приведены ниже:

- ▶ обнаружение энтеровирусов или их РНК в стерильных типах клинического материала;
- ▶ выявление энтеровирусов или их РНК в нестерильных типах клинического материала при наличии этиологически расшифрованной вспышки ЭВИ и при наличии у пациента характерной для данной вспышки клинической картины заболевания;
- ▶ выявление энтеровирусов или их РНК в нестерильных типах клинического материала при отсутствии вспышки и соответствии их серо- или генотипа специфичной клинической картине заболевания (синдром рука—нога—рот, острый геморрагический конъюнктивит, увеит и др.);

- ▶ выявление энтеровирусов или их РНК в двух пробах нестерильных клинических материалов разных типов.

Иммунный ответ при ЭВИ является серотип-специфичным. Гуморальный иммунитет играет основную роль в острой фазе заболевания, сохраняется длительно, предотвращает возможность реинфекции. Для ЭВИ характерна выработка секреторного иммуноглобулина класса А, максимум выработки приходится на 2-ю неделю заболевания. Основную роль клеточного ответа играют тканевые макрофаги. При этом известно, что чрезмерная активация Т-лимфоцитов может приводить к усилению патологического процесса.

В абсолютном большинстве случаев ЭВИ имеет циклическое течение с полным выздоровлением. Однако возможна персистенция у иммунокомпromитированных пациентов с агаммаглобулинемией, наследственными болезнями В-клеточного звена, первичным иммунодефицитным состоянием.

Врожденная энтеровирусная инфекция

При заболевании беременной возможна передача вируса плоду. При внутриутробном заражении вирусами Коксаки заболевание у новорожденных обычно проявляется в виде миокардита, энцефаломиокардита, энцефаломиелита и гепатита. Признаки болезни могут быть выявлены при рождении или возникают в первые дни жизни. Течение болезни очень тяжелое и часто заканчивается летально.

Лечение

Большинство больных ЭВИ лечат в домашних условиях. Госпитализации подлежат только дети со среднетяжелыми и тяжелыми формами болезни, а также все пациенты с подозрением на нейроинфекцию (менингит, менингоэнцефалит, энцефаломиокардит новорожденных).

Этиотропная терапия не разработана. Лечение ограничено назначением симптоматических и патогенетических средств. Назначают постельный режим на период острых проявлений заболевания. Существенных ограничений в диете не требуется. При гипертермии, головных и мышечных болях назначают жаропонижающие средства: ибупрофен (Нурофен для детей*, Бруфен[®] сироп), парацетамол, метамизол натрия (Анальгин*) и др.

При развитии менингита или менингоэнцефалита терапия дополняется проведением дегидратации при помощи диуретиков: ацетазоламид (Диакарб*), фуросемид (Лазикс*), маннитол. Облегчение может принести и спинномозговая пункция. При тяжелых генерализованных формах новорожденным вводят внутривенно иммуноглобулин из расчета до 1 г/кг на курс, преднизолон по 3–5 мг/кг в сутки, декстран ср. мол. масса 30 000–40 000 (Реополиглюкин*), альбумин человека (Альбумин*) и др.

Антибиотики назначают лишь в случае присоединения вторичной бактериальной инфекции. При энцефаломиокардите новорожденных наряду с дегидратационной и противосудорожной терапией применяют гормональные препараты (дексаметазон), пентоксифиллин (Трентал*), ноотропы — пирацетам (Ноотропил*) и др.

При явлениях острой сердечной недостаточности вводят внутривенно 0,05% раствор строфантина-К в возрастной дозе или Коргликон[†].

После перенесенной ЭВИ без вовлечения нервной системы дети не требуют диспансерного наблюдения. Диспансерное наблюдение пациентов с нейротрофической инфекцией проводит врач-невролог не менее 6 мес.

Профилактика

Специфическая профилактика ЭВИ не разработана. Определенное противоэпидемическое значение имеют ранняя диагностика и своевременная изоляция больных сроком до 10 сут — до исчезновения клинических симптомов. Больных менингитом выписывают из стационара после исчезновения клинических симптомов и нормализации спинномозговой жидкости.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите основные принципы терапии энтеровирусной инфекции.
2. Назовите методы лабораторной диагностики, позволяющие уточнить этиологию энтеровирусной инфекции.
3. Какие типы клинического материала используют для этиологической расшифровки энтеровирусной инфекции?
4. Какие клинические формы энтеровирусной инфекции встречаются наиболее часто?
5. Назовите методы профилактики энтеровирусной инфекции.

Список литературы

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.В. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.
2. Методические указания МУ 3.1.1.2363 «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции».
3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2950-11 «Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции».

ПОЛИОМИЕЛИТ

Полиовирусная инфекция — острое антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое тремя типами полиовирусов, которое характеризуется преимущественным поражением центральной нервной системы. Клинические проявления имеют большой диапазон — от abortивных до паралитических форм.

До XIX и начала XX в. полиомиелит был распространен по всему земному шару, отмечались спорадические случаи и эпидемические вспышки, заболевание представляло большую проблему мирового здравоохранения. Заболеваемость была особенно высокой после Второй мировой войны; в США она достигала 37,2%, в Швеции — 71%. К середине 50-х гг. XX в. в мире заболевало порядка 300—400 тыс. человек в год. В России в послевоенный период также произошел подъем заболеваемости с 0,67% (1940) до 10,7% (1958). Переломным моментом, приведшим к драматическому снижению заболеваемости полиомиелитом, стала разработка и внедрение высокоэффективных вакцин. Широкое применение с конца 50-х — начала 60-х гг. XX в. инактивированной вакцины Джонаса Солка (J. Salk), а затем живой вакцины Альберта Сэбина (A. Sabin)

позволило добиться значительных успехов в борьбе с этим тяжелым заболеванием. Под руководством М.П. Чумакова и А.А. Смородинцева в Советском Союзе была разработана и внедрена живая оральная вакцина из аттенуированных штаммов Сэбина. Благодаря этому заболеваемость полиомиелитом в нашей стране снизилась более чем в 100 раз. В 1988 г. ВОЗ приняла резолюцию об искоренении полиомиелита на земном шаре к 2000 г. Эта цель не была достигнута, однако благодаря крупномасштабной международной коллаборации уже к 1993 г. западное полушарие было свободно от полиомиелита, а к 1997 г. случаи полиомиелита, вызванного дикими штаммами, не регистрировались по всей территории России, и уже в 2002 г. весь Европейский регион ВОЗ получил сертификат «территории, свободной от полиомиелита». Благодаря глобальной инициативе ликвидации полиомиелита дикий полиовирус типа 2 был полностью ликвидирован в мире в 1999 г., а 17 октября 2019 г. глобальная сертификационная комиссия объявила о ликвидации дикого полиовируса типа 3. К настоящему времени лишь в двух странах мира — Афганистане и Пакистане — сохраняется циркуляция дикого полиовируса типа 1. Сам факт сохранения таких территорий создает глобальные риски распространения инфекции в условиях ликвидации диких полиовирусов. Применение живых вакцин в долгосрочной перспективе привело к формированию вакциноподобных штаммов полиовирусов, и в настоящее время на первый план выходит проблема возникновения случаев полиомиелита, ассоциированных с такими вирусами. К 2019 г. количество случаев полиомиелита, ассоциированных с вакциноподобными вирусами, превышало количество, ассоциированных с дикими штаммами.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A80. Острый полиомиелит.

A80.0. Острый паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной.

A80.1. Острый паралитический полиомиелит, вызванный диким завезенным вирусом.

A80.2. Острый паралитический полиомиелит, вызванный диким природным вирусом.

A80.3. Острый паралитический полиомиелит другой и неуточненный.

A80.4. Острый непаралитический полиомиелит.

A80.9. Острый полиомиелит неуточненный.

Этиология

Вирусы полиомиелита относятся к семейству *Picornaviridae* (*pico* — маленький, *na* — РНК, *virus* — яд), роду *Enterovirus*. Полиовирусы безоболочечные, капсид икосаэдрический, состоит из 60 субъединиц, содержат однонитчатую РНК. Полиовирусы являются одними из наиболее маленьких вирусов — их размер не превышает — 25–60 нм (10^{-12} м). Основные отличия полиовирусов друг от друга заключаются в строении наружного белка капсида VP1.

Биохимические и биофизические свойства полиовирусов схожи с другими энтеровирусами: они резистентны ко многим дезинфицирующим средствам, включая мыло. Вирусная активность сохраняется в течение ме-

сяцев при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ и нескольких дней — при температуре $+30^{\circ}\text{C}$. Полиовирусы быстро инактивируются под воздействием ультрафиолетовых лучей, при обработке формальдегидом или свободным остаточным хлором в концентрации $0,3-0,5$ мг/л, высушивании, нагревании до 50°C . При замораживании их активность сохраняется многие годы, при хранении в бытовом холодильнике — несколько недель, а при комнатной температуре — несколько дней. Полиовирусы устойчивы ко всем известным антибиотикам.

Вирусы полиомиелита представлены антигенными типами I, II и III, которые при попадании в организм человека вызывают выработку типоспецифических антител. Культивирование вируса в лабораторных условиях проводят путем заражения различных культур тканей (HeLa, почек обезьян, человеческого амниона) и лабораторных животных (хлопковые крысы, белые мыши, обезьяны).

Эпидемиология

Единственным природным резервуаром и источником инфекции является человек, заражение происходит при контакте с больным или вирусоносителем. Вирус выделяется с носоглоточным или кишечным содержимым, что определяет возможность как алиментарного, так и воздушно-капельного пути распространения инфекции.

Передача полиовирусной инфекции осуществляется следующими механизмами и путями:

- ▶ фекально-оральный механизм:
 - водный путь;
 - пищевой путь;
 - контактно-бытовой путь;
- ▶ аэрозольный механизм:
 - воздушно-капельный путь;
 - пылевой путь.

В отделяемом носоглотки вирус обнаруживается в течение 7–10 дней от начала болезни, наиболее интенсивное выделение — в первые 3–5 сут. Вирус начинает выделяться с фекалиями в инкубационном периоде, на протяжении всего заболевания и еще несколько недель и даже месяцев после полного клинического выздоровления. В большинстве случаев выделение полиовирусов заканчивается до 45–60 дня от начала заболевания. Наиболее часто реализуются водный (инфицированная вода) и контактно-бытовой (через предметы домашнего обихода) пути. Реже передача инфекции происходит воздушно-капельным путем при тесном (преимущественно бытовом, семейном) контакте в первые дни болезни.

Человек не имеет естественного иммунитета к полиовирусной инфекции, восприимчивы люди всех возрастов. При этом максимальное число заболевших приходится на детей в возрасте до 5–7 лет. Дети первых 2–3 мес жизни полиомиелитом практически не болеют. Причины этого до конца не ясны, определенную роль играет наличие материнских антител.

Патогенез

Полиовирусы попадают в организм через ротовую полость. Первичная адгезия и репликация происходит в слизистой оболочке полости рта, глотки и тонкой кишки, в лимфатических узлах и пейеровых бляшках. Происходит накопление вирусных частиц с последующим выходом в кровеносное русло. Проникновение в ЦНС возможно двумя путями: гематогенным и периневральным. Наиболее значим первый путь, который реализуется при преодолении вирусом гематоэнцефалического барьера. Вторым путем развивается при попадании вируса в мышечную ткань, откуда он, распространяясь вдоль аксонов периферических нервов и далее вдоль волокон двигательных нейронов, также преодолевает гематонейрональный, а затем и гематоэнцефалитический барьер. Наибольшую тропность полиовирусы проявляют к альфа-мотонейронам передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепных нервов. Размножение вируса приводит к необратимым повреждениям и лизису клеток. Выход вирусов за пределы клетки приводит к распространению процесса и инфицированию соседних клеток. Следует подчеркнуть, что этот процесс длится непродолжительное время и всегда прекращается. Персистенция полиовирусов в пределах центральной нервной системы не описана. При этом присутствие полиовирусов в интратекальном пространстве непродолжительное, не превышает нескольких дней и всегда заканчивается полной элиминацией. Причины и механизмы такого исчезновения вирусов из ЦНС в настоящее время до конца не изучены.

Патоморфология

Изменения слизистых и лимфоидной ткани неспецифичны. Отмечается полнокровие внутренних органов. В сердце возможны явления интерстициального миокардита, в дыхательных путях — катаральный трахеит, бронхит, в легких — циркуляторные нарушения вследствие нейрогенных расстройств. В мягких мозговых оболочках происходят воспалительные изменения (гиперемия, отек, инфильтрация), более выраженные в мягкой мозговой оболочке спинного мозга. В остром периоде полиомиелита спинной мозг гиперемирован, отекает, отмечаются стазы, кровоизлияния и участки некроза в сером веществе. Возможен тотальный некроз с последующим размягчением и замещением астроцитарной глией и образованием рубца. Кроме того, вследствие отека области ствола головного мозга могут развиваться нарушения сосудодвигательного и дыхательных центров, расположенных в продолговатом мозге. При гистологическом исследовании наибольшие деструктивные изменения определяют в крупных двигательных нейронах передних рогов спинного мозга. Пораженные клетки набухают, происходит растворение тигроидных глыбок и пикноз ядер. После гибели ядрышка клетка умирает. Особенностью полиовирусной инфекции является мозаичное распределение участков лизированных клеток передних рогов в пределах сегмента спинного мозга. Наиболее часто поражается поясничный отдел спинного мозга, реже — грудной и шейный. В отдельных случаях могут поражаться участки продолговатого мозга и двигательные ядра черепных нервов. При гибели более $\frac{1}{2}$ мотонейронов сегмента возникает полный паралич мышц, иннервируемых пораженным участком нервной системы. Смерть альфа-мотонейронов приводит к денерва-

ции мышечных групп, последние претерпевают полную или частичную нейрогенную атрофию.

Клиническая картина

После попадания полиовируса в организм человека начинается инкубационный период, который длится от 5 до 35 дней, чаще 10–12 сут. Дальнейшее развитие клинической картины вариабельно и зависит от многих факторов, в том числе инфицирующей дозы, особенностей иммунного реагирования.

Согласно клинической классификации, полиовирусная инфекция делится на паралитические и непаралитические формы.

К непаралитическим формам относятся инаппарантная, abortивная, а также менингеальная.

Паралитические формы в свою очередь делятся по уровню поражения нервной системы: бульбарная, понтинная, спинальная. Возможно формирование смешанных бульбо-спинальных, понто-спинальных форм.

Клиническая классификация полиовирусной инфекции:

- ▶ инаппарантная;
- ▶ abortивная;
- ▶ менингеальная;
- ▶ паралитическая.

Различают формы без поражения нервной системы (инаппарантная и abortивная формы) и с поражением нервной системы — непаралитический (менингеальная форма) и паралитический полиомиелит.

Вирус проникает в нервную систему не более чем у 1% инфицированных, у абсолютного большинства развиваются непаралитические формы болезни, крайне редко формируется вирусоносительство.

Полиовирусная инфекция без вовлечения нервной системы не имеет специфической картины. Для этих форм характерны кратковременные и невыраженные симптомы интоксикации, возможны катаральные явления со стороны ротоглотки, диспепсический синдром. Заболевание заканчивается полным клиническим выздоровлением.

Непаралитическая форма полиовирусной инфекции.

Данная нозологическая форма развивается наиболее часто. Различают инаппарантную (субклиническую), abortивную и менингеальную формы.

Инаппарантная форма не имеет четких клинических проявлений. По существу инфекционный процесс ограничивается слизистой ЖКТ, при этом клинически значимых симптомов не развивается. Исходом данной формы является выздоровление и формирование специфического иммунитета к конкретному полиовирусу. Эта форма заболевания играет большую роль в эпидемиологии полиовирусной инфекции, так как создает предпосылки для существенного распространения инфекции при отсутствии манифестных симптомов.

Abortивная форма проявляется повышением температуры тела, чаще субфебрильным, а также развитием явлений интоксикации. Выявляются вялость, снижение аппетита, возможна умеренная головная боль. У ряда больных возникают боли в животе, кратковременные кишечные расстройства. Неврологические симптомы не отмечается. Длительность указанных симптомов обычно

не превышает 5–7 сут, заканчивается выздоровлением, при этом также формируется типоспецифический иммунитет.

При осмотре у таких пациентов удается выявить катаральные явления в ротоглотке, урчание по ходу кишечника.

В связи с отсутствием патогномичных симптомов диагностика abortивной формы только на основании клинически данных невозможна. Данная форма может быть установлена при наличии перечисленных выше симптомов, а также эпидемиологического анамнеза (неблагополучной эпидемиологической обстановки) и результатов лабораторного обследования.

При менингеальной форме развиваются общетоксические и общеинфекционные симптомы. Наряду с этим присоединяется общемозговая симптоматика в виде интенсивной головной боли, повторной рвоты, не приносящей облегчения, гиперактузии, часто выявляется горизонтальный нистагм. При осмотре наряду с катаральными явлениями в ротоглотке удается выявить положительные менингеальные симптомы (симптом Кернига, верхний и нижний симптомы Брудзинского, симптом «посадки»), которые появляются на 2–3-й день от начала болезни. Очаговой неврологической симптоматики при этой форме не развивается. Со стороны других систем органов выявляются неспецифические изменения в виде увеличения окологлоточных и мезентериальных лимфоузлов, урчания и чувствительности при пальпации по ходу тонкой кишки, приглушенности сердечных тонов.

При рутинном лабораторном обследовании значимых изменений выявить не удается. При исследовании ЦСЖ ликвор вытекает под повышенным давлением, прозрачный, при микроскопии выявляется умеренно выраженный лимфоцитарный плеоцитоз (до 200–300 клеток в 1 мм^3 , редко больше), нормальное или несколько повышенное содержание белка и глюкозы при нормальном содержании хлоридов и лактата. Санация ЦСЖ происходит в течение 2–3 нед. Двигательных нарушений при этой форме не развивается, однако в отдельных случаях возможна быстро проходящая утомляемость при ходьбе или негрубая преходящая слабость в конечностях. Течение болезни благоприятное.

Паралитический полиомиелит. Сочетание общеинфекционных симптомов и парезов конечностей по периферическому типу составляет ядро паралитического полиомиелита.

В зависимости от локализации воспалительного процесса различают: спинальную, бульбарную, понтинную формы, а также смешанные (распространенные) формы — бульбарно-спинальную, понто-спинальную, бульбо-понто-спинальную.

Наиболее высокий тропизм полиовирусы проявляют к мотонейронам поясничного отдела позвоночника, поэтому двигательные нарушения нижних конечностей в сочетании с поражением верхних или краниальных нервов встречаются в 95–100% случаев. Распространенная спинальная форма может сопровождаться параличами мышц туловища, шеи, а также диафрагмы.

В абсолютном большинстве случаев развивается спинальная форма полиомиелита, в которой различают следующие периоды:

- ▶ препаралитический;

- ▶ паралитический;
- ▶ восстановительный;
- ▶ остаточных явлений.

Препаралитический период начинается после инкубационного, с повышения температуры тела до 39 °С и выше, появления симптомов интоксикации (головная боль, адинамия, рвота, вялость, сонливость, нарушение сна, ухудшение аппетита) и небольших катаральных явлений (чувство саднения в горле, редкий кашель, гиперемия слизистой ротоглотки). В первые дни могут отмечаться боли в животе, иногда разжижение стула или запор. Возможно развитие вегетативных расстройств в виде потливости, умеренного снижения артериального давления, учащения пульса. Пациенты могут жаловаться на боли в шее, конечностях, при этом боли чаще ощущаются в тех мышечных группах, где в первую очередь впоследствии возникают параличи. При осмотре могут выявляться менингеальные симптомы (симптом треножника или «посадки», ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского, Ласега). Часто обнаруживается горизонтальный нистагм.

Препаралитический период, как правило, непродолжительный и составляет 2–5 сут. В конце этой стадии температура тела снижается. Конец препаралитического периода знаменуется развитием двигательных нарушений. Препаралитический период может отсутствовать, и тогда заболевание начинается сразу с появления двигательных расстройств.

Паралитический период. В типичном случае в конце препаралитического периода температура имеет тенденцию к нормализации, при этом появляются и нарастают параличи конечностей и/или лицевых мышц. Для полиовирусной инфекции характерен короткий период нарастания неврологической симптоматики: параличи нередко возникают после ночного сна — развивается так называемый «утренний паралич». Длительность развития двигательных нарушений до максимального уровня не превышает 4–5 дней, в абсолютном большинстве случаев — менее 3 сут. Чаще вовлекаются мышцы ног, реже — рук, шеи, туловища. Параличи всегда носят периферический характер: сопровождаются снижением мышечного тонуса вплоть до атонии, сухожильные рефлексы снижены или отсутствуют. Расстройства со стороны функции тазовых органов не развиваются, возможна кратковременная задержка мочи. Чувствительных нарушений нет. Клинико-патогенетические соотношения при полиовирусной инфекции представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.4. Клинико-патогенетические соотношения при полиовирусной инфекции

Клиническая форма	Патогенетическая фаза
Инаппарантная (вирусоносительство)	Размножение вируса в кишечнике
Абортивная	Виремия, элиминация
Менингеальная (менингит)	Проникновение вируса в ЦНС с воспалением оболочек мозга
Паралитическая	Проникновение вируса в ЦНС с поражением мотонейронов ядер ствола головного мозга и передних рогов спинного мозга

Можно выделить несколько особенностей параличей при полиовирусной инфекции.

1. Короткий период нарастания двигательных нарушений. Длительность развития параличей более 4 сут диктует необходимость продолжения диагностического поиска.
2. В пораженных конечностях нет чувствительных нарушений. Избирательное поражение передних рогов спинного мозга приводит к формированию только двигательных нарушений.
3. Преимущественно поражаются проксимальные отделы конечностей. При вовлечении нескольких сегментов спинного мозга поражение мышц проксимальных отделов конечностей превалирует над дистальными. В тяжелых случаях развиваются глубокие парезы всей конечности.
4. Парезы носят асимметричный характер. При парапарезах удается выделить более и менее пораженную конечность.
5. Вовлечение отдельных мышечных волокон в структуре мышечной группы различное. Это отражает мозаичное повреждение мотонейронов в структуре сегмента спинного мозга.
6. Раннее развитие мышечных гипо- и атрофий в пораженных конечностях.

Восстановительный период. Ранний восстановительный период начинается уже на 3—4-й неделе с появления движений в пораженных конечностях. Восстановление происходит неравномерно и не во всех пораженных мышечных группах. Длительность этого периода — от 6 мес до 1 года, именно в это время происходит наиболее интенсивное включение мышечных групп, иннервируемых непораженными участками спинного мозга. В дальнейшем скорость восстановления существенно снижается.

Период остаточных явлений. Неравномерность восстановления функций вовлеченных мышц приводит к искривлениям, деформациям скелета и формированию контрактур. Рост пораженной конечности отстает от здоровой, она становится более холодной, цианотичной. В костях формируются вторичные изменения в виде остеопороза. Остаточные явления включают в себя стойкие вялые параличи, атрофию пораженных мышц. В зависимости от локализации и тяжести процесса они могут быть умеренными или приводить к тяжелой инвалидности (рис. 3.34, а, б; 3.35 см. цв. вклейку). Этот период обозначается как резидуальный.

Понтинная форма. При понтинной форме развивается изолированное поражение ядра лицевого нерва с парезом мимических мышц по периферическому типу. При этом длительность нарастания пареза может составлять от нескольких часов до нескольких дней. В неврологическом статусе, как правило, выявляется общемозговая симптоматика, положительные менингеальные симптомы. Очаговая неврологическая симптоматика представлена расширением глазной щели на стороне поражения в покое, неполное смыкание века. При мимических движениях обнаруживается сглаженность носогубной складки на стороне поражения, перетягивание угла рта в здоровую сторону и неполное смыкание век со стороны поражения (рис. 3.36, см. цв. вклейку). Рутинное

лабораторное обследование не выявляет значимых изменений. При исследовании ЦСЖ определяется лимфоцитарный плеоцитоз. Эта форма имеет наиболее благоприятный прогноз, однако может формироваться резидуальный неврологический двигательный дефицит.

Бульбарная форма. При этой форме патологический воспалительный процесс развивается в области ствола головного мозга. Данная форма протекает особенно тяжело: с первых дней паралитического периода выявляются нарушение глотания, поперхивание, попадание жидкой пищи в нос во время кашля, клокочущее дыхание, невозможность проглотить пищу и даже слюну (бульбарный паралич), нарушение фонации в связи с поражением мышц гортани. Речь смазанная, дизартрическая, ребенок говорит шепотом, хриплым, глухим голосом (ларингеальный паралич). Отек стволовых структур может приводить к нарушению функций дыхательного и сосудодвигательного центров, в этом случае болезнь может закончиться летально в результате развития острой сердечной и дыхательной недостаточности. Возможен паралич диафрагмы и других дыхательных мышц. Появляются одышка, признаки периферической дисциркуляции. Дыхание становится поверхностным и учащенным. Кашель беззвучный, голос глухой, тихий. При поражении межреберных мышц возникает парадоксальное дыхание (брюшная стенка при вдохе не выпячивается, как при нормальном дыхании, а втягивается), развиваются ателектазы и гипостатические пневмонии. Пациенты с этой формой заболевания требуют пребывания в отделении интенсивной терапии. В восстановительном периоде пациенты, как правило, нуждаются в длительной этапной двигательной реабилитации, часть пациентов — в длительной респираторной поддержке.

Смешанные (распространенные) формы полиомиелита развиваются при поражении нескольких участков нервной системы. При вовлечении в процесс черепных нервов и участков спинного мозга диагностируется бульбо-спинальная или понто-спинальная форма. Клиническая картина при этом будет сочетать соответствующие топике симптомы поражения нервной системы. Смешанные формы, как правило, протекают более тяжело и формируют более тяжелый резидуальный дефицит (рис. 3.37, см. цв. вклейку).

Диагностика

Диагностика полиовирусной инфекции представляет собой комплексный процесс, который часто носит междисциплинарный характер с привлечением различных специалистов, в том числе инфекционистов, неврологов, врачей функциональной диагностики, миографистов.

Лабораторная и инструментальная диагностика. Рутинные исследования (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови) не имеют патогномоничных изменений. В остром периоде возможно появление лейкопении, лимфоцитоза.

Изменения в ЦСЖ при менингеальной форме полиовирусной инфекции описаны выше. При паралитической форме в начале паралитического периода выявляется невысокий лимфоцитарный плеоцитоз с нормальным или несколько повышенным уровнем белка, нормальным содержанием глюкозы.

хлоридов и лактата. При исследовании на 2–3-й неделе может выявляться белково-клеточная диссоциация.

При бульбарной и смешанных формах возможны изменения со стороны кислотно-щелочного равновесия, которые связаны с развивающимися дыхательными нарушениями.

Электромиография/электронейромиография. Данный инструментальный метод позволяет проводить топическую диагностику поражения периферической нервной системы. Глобальная электромиография при паралитических формах позволяет выявить урежение интерференционной кривой вплоть до ритма «частотокола», отражающее денервационные процессы в пораженных мышечных группах. Данные изменения могут отсутствовать при исследовании в первую неделю от начала параличей и всегда выявляются в восстановительном и резидуальном периодах. При этом электронейромиографических изменений со стороны чувствительных порций нервов нет. При игольчатой электромиографии также выявляют изменения, характерные для спинальной денервации мышц.

Нейровизуализационные методы. При полиовирусной инфекции поражение сегментов спинного мозга носит мозаичный характер, относительно сохраненные участки мозговой ткани чередуются с пораженными, поэтому изменения при магнитно-резонансной томографии спинного мозга в остром периоде болезни могут отсутствовать или соответствовать изменениям, характерным для очагового миелита в соответствующих областях. В резидуальном периоде выявляется магнитно-резонансная картина, соответствующая сирингомиелитическим изменениям. В некоторых случаях изменения могут отсутствовать.

Молекулярно-генетические методы. Исследование ЦСЖ и крови методом ПЦР в остром периоде болезни, как правило, с негативным результатом, что связано с крайне коротким периодом виремии, а также быстрым исчезновением возбудителя из интратекального пространства. Исследование образцов стула и носоглоточных смывов позволяет идентифицировать сам факт присутствия энтеровирусов. Лишь дальнейшее секвенирование помогает установить видовую и типовую принадлежность выделенного антигена к полиовирусам.

Вирусологическое исследование. Культуральный метод является ключевым звеном этиологической диагностики полиовирусной инфекции. Для исследования собирают образцы стула (1–2 г) в максимально ранние сроки от начала паралитического периода (паралитический и ранний восстановительный периоды) болезни. Культуральный метод позволяет выявить присутствие полиовирусов в клинических образцах и является «золотым стандартом» этиологической диагностики полиовирусной инфекции. С течением болезни выделение полиовирусов в образцах стула становится дискретным, поэтому для повышения надежности исследования собирают 2 образца стула с разницей в 24–48 ч. Культуральным методом возможно исследовать любые биологические пробы. В случае летальных исходов для исследования берут аутопсийный материал участков спинного мозга, Варолиева моста, нисходящего отдела толстой кишки.

Серологические методы. Серологическая диагностика полиовирусной инфекции может быть проведена с помощью реакции микронейтрализации для обнаружения специфических вируснейтрализующих антител. При острой инфекции проводят исследование методом «парных сывороток»: первую сыворотку отбирают как можно раньше от начала заболевания, вторую — через 7–10 дней. Исследуются антитела к каждому из 3 типов полиовирусов. Диагностическим считается более чем 4-кратное нарастание титра антител к одному или нескольким типам.

Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит

При применении оральной вакцины существует риск развития крайне редкого побочного проявления после иммунизации — вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП).

ОПВ содержит живые аттенуированные (ослабленные) полиовирусы, лишенные нейровирулентных свойств. Вакцинные штаммы имеют потенциальную возможность реверсии нейротропных свойств, с развитием в неиммунном организме паралитической формы полиовирусной инфекции. Такая реверсия может происходить как в кишечнике ребенка, получившего ОПВ, так и в кишечнике ребенка, получившего вакцинные полиовирусы от другого человека. Передача вакцинных полиовирусов наиболее интенсивно происходит в неиммунном восприимчивом коллективе и существенно увеличивает риск появления мутаций, приводящих к усилению нейровирулентности. Ряд факторов, связанных с макроорганизмом, являются предрасполагающими к отложенной элиминации полиовирусов из кишечника. К ним относятся, в частности, особенности иммунологического статуса, варианты первичных варибельных иммунодефицитов, гипо- и агаммаглобулинемия, а также состояния, сопровождающиеся нарушением местного иммунитета кишечника, наличием у ребенка дисбиоза кишечника. Таким образом, развитие ВАПП возможно как у реципиента оральной полиовакцины, так и у контактного с ним неиммунного ребенка.

Случай развития ВАПП у реципиента ОПВ называют «ВАПП у реципиента», а развитие ВАПП у ребенка, не получившего ОПВ, — «ВАПП у контактного». Последний вариант развивается вследствие контакта пациента с ребенком, получившим ОПВ, как правило, в течение последних 60 дней, чаще при реализации фекально-орального механизма передачи инфекции.

Этапы развития инфекции, клиническая манифестация и результаты комплексных лабораторно-инструментальных исследований при полиомиелите, ассоциированном с вакцинными вирусами, не отличаются от таковой при инфекции, вызванной «дикими» штаммами полиовирусов. Острое начало, симптомы интоксикации, развитие вялых параличей конечностей составляют ядро болезни. Следует отметить, что на сегодняшний день не зарегистрировано понтинных форм ВАПП.

ВАПП относится к редким побочным явлениям после иммунизации, и наибольший риск развития возникает при использовании оральной полиовирусной вакцины для 1-й и 2-й вакцинации, в связи с чем в Национальном

календаре профилактических прививок РФ первые 2 вакцинации проводятся инактивированными препаратами, что сводит к минимуму риск развития ВАПП у реципиента при последующем применении ОПВ.

Критериями диагностики полиомиелита, ассоциированного с вакциной, являются:

- ▶ начало заболевания в сроки с 4-го по 30-й день после применения живой вакцины (для «контактных» случаев этот срок удлиняется до 60 дней);
- ▶ выделение вакцинного штамма вируса полиомиелита из биологических образцов и не менее чем 4-кратного нарастание к нему типоспецифических антител.

Течение ВАПП, как правило, среднетяжелое, однако возможно развитие тяжелых распространенных форм (рис. 3.38, см. цв. вклейку).

Дифференциальная диагностика

Формы полиовирусной инфекции без поражения нервной системы диагностируются преимущественно на основании клинической картины, эпидемиологического анамнеза, данных исследования клинических образцов молекулярно-генетическим или культуральным методом.

Дифференциальный диагноз паралитических форм проводится с полиомиелитом неполиовирусной этиологии, в том числе ассоциированным с другими энтеровирусами (D68, ЭВ71 и др.), флавивирусами (вирус клещевого энцефалита, лихорадки западного Нила), вирусами герпетической группы [вирус простого герпеса (ВПГ)-1 и 2, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус *Varicella Zoster*]. Также в дифференциально-диагностический ряд целесообразно включение объемных образований спинного мозга, острых вазогенных спинальных нарушений на фоне неспецифических инфекционных состояний.

При менингеальной форме дифференциальный диагноз проводится с менингитами, вызванными другими энтеровирусами, вирусами паротита, кори, клещевого энцефалита, вирусами семейства герпесов и др.

В ряде случаев причина синдрома «полиомиелита» остается невыясненной. Понтинную форму полиовирусной инфекции дифференцируют с невритом лицевого нерва другой вирусной этиологии, чаще ассоциированной с ВПГ-1 и -2, вирусом *Varicella Zoster*, поражением при иксодовом клещевом боррелиозе и прочими заболеваниями.

Во всех случаях при дифференциальной диагностике необходимо учитывать всю совокупность клинических и эпидемиологических данных, а также результаты лабораторных исследований.

Профилактика

Человек не имеет врожденного иммунитета к полиовирусной инфекции. Профилактика полиовирусной инфекции проводится путем активной иммунизации. Используют 2 вида вакцин: живая оральная и инактивированная вакцина. Оральная вакцина производится только в виде моновакцины, инактивированная вакцина может вводиться как в виде моноварианта, так и входить в состав комбинированных иммунных препаратов. Вследствие вакцинации формируется иммунитет к типам полиовирусов, входящим в состав вакцины.

В России зарегистрированы и разрешены к применению несколько вакцин:

- ▶ вакцина для профилактики полиомиелита [БиВак полио (Вакцина полиомиелитная пероральная, двухвалентная, живая аттенуированная 1, 3 типов)*], Россия;
- ▶ вакцина для профилактики полиомиелита (Имовакс Полио[®]) — инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита фирмы «Санофи Пастер», Франция;
- ▶ вакцина для профилактики полиомиелита [Полиорикс (Вакцина для профилактики полиомиелита инактивированная)*] — инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита фирмы «ГлаксоСмитКляйн», Англия;
- ▶ вакцина для профилактики полиомиелита (Полимилекс[®]) — инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита фирмы «Нанолек», Россия.

Также инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита входит в состав комбинированных препаратов для профилактики коклюша, столбняка, дифтерии, гемофильной инфекции и др.

Вакцинация проводится с 3-месячного возраста по схеме: 3 мес; 4,5 мес; 6 мес с ревакцинацией в 18 и 20 мес, а также в 14 лет. Курс вакцинации состоит из 3 введений, далее следует трехкратная ревакцинация. Согласно Национальному календарю профилактических прививок, первые 2 вакцинации проводят инактивированными вакцинами, для последующих введений допускается использование как инактивированных, так и живых вакцин, за исключением детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией, детей с ВИЧ-инфекцией, детей, находящихся в домах ребенка. Многочисленные исследования показали, что такой регламент исключает риск развития ВАПП у реципиента ОПВ. Для уменьшения рисков развития ВАПП у контактных проводят разобщение детей, привитых живой вакциной, и непривитых детей (получивших менее 3 вакцинаций), сроком на 60 дней. Вакцинация детей, находящихся в детских домах, проводится только инактивированной полиовакциной. При проведении вакцинации в семье, где есть невакцинированные сибсы, предпочтительно использовать инактивированную полиовакцину.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите пути передачи полиовирусов.
2. Назовите признаки, составляющие ядро болезни при полиомиелите.
3. Перечислите заболевания, с которыми проводят дифференциальный диагноз при подозрении на полиомиелит.
4. Какие вакцины применяют для профилактики полиовирусной инфекции?
5. Назовите наиболее тяжелое осложнение при применении оральной полиовакцины и способы его профилактики.

Список литературы

1. Деконенко Е.П., Лобов М.А., Мазанкова Л.Н. и др. Полномеллит (современное состояние проблемы): клиническое руководство для врачей. М.: МАИ, 2013. 128 с.
2. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2951-11 «Профилактика полномеллита».
3. Методические рекомендации «Клиника, диагностика и лечение острого полномеллита». 1998.
4. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСАМИ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА

Герпес простой

Простой герпес (В00) клинически проявляется поражением многих органов и тканей, сопровождается появлением группирующихся пузырьковых высыпаний на коже и слизистых оболочках. Имеет склонность к длительному латентному течению с периодическими рецидивами.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

В00.0. Герпетическая экзема (осповидные высыпания Капоши).

В00.1. Герпетический везикулярный дерматит: фациалис; лабиалис; везикулярный дерматит, вызванный человеческим (альфа) герпесом 2: уха, губы..

В00.2. Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит.

В00.3. Герпетический менингит.

В00.4. Герпетический энцефалит (герпетический менингоэнцефалит, обезьянья болезнь В).

В00.5. Герпетическая болезнь глаз: конъюнктивит; дерматит век; иридоциклит; ирит; кератит; кератоконъюнктивит; передний увеит.

В00.7. Диссеминированная герпетическая болезнь (септицемия, вызванная вирусом простого герпеса).

В00.8. Другие формы герпетических инфекций (герпетический гепатит, гнойное воспаление мякоти дистальной фаланги пальца).

В00.9. Герпетические инфекции неуточненные.

Этиология

Вирус простого герпеса (ВПГ) содержит ДНК, вирион имеет диаметр от 120 до 150 нм, хорошо размножается в тканях куриного эмбриона. В инфицированных клетках вирус образует внутриядерные включения и гигантские клетки, оказывает хорошо выраженное цитопатическое действие, проявляющееся в округлении и образовании многоядерных гигантских клеток. Вирус длительно сохраняется при низких температурах (-70°C), инактивируется при $50-52^{\circ}\text{C}$ через 30 мин, чувствителен к действию ультрафиолетовых и рентгеновских лучей, но может в течение 10 лет и более сохраняться в высушенном состоянии. При введении вируса в роговицу глаза кролика, морской свинки, обезьяны возникает кератоконъюнктивит, а при внутримозговом введении — энцефалит.

ВПГ по антигенным свойствам и различиям в нуклеиновом составе разделены на 2 группы: ВПГ1 и ВПГ2. С 1-й группой связывают наиболее распространенные формы заболевания — поражение кожи лица и слизистых оболочек полости рта. Вирусы 2-й группы чаще вызывают поражение гениталий, а также менингоэнцефалит. Инфицирование одним типом ВПГ не препятствует возникновению инфекции, вызываемой ВПГ другого типа.

Эпидемиология

Инфекция широко распространена у детей. Инфицирование происходит в первые 3 года жизни ребенка. Дети первого полугодия жизни не болеют простым герпесом в связи с присутствием специфических антител класса IgG, полученных трансплацентарно от матери. При отсутствии иммунитета у матери дети первых месяцев жизни в случае инфицирования болеют особенно тяжело — возникают генерализованные формы. Практически 70–90% детей 3-летнего возраста имеют достаточно высокий титр вируснейтрализующих антител против ВПГ1. С 5–7-летнего возраста увеличивается число детей с высоким уровнем антител и к ВПГ2. Источником инфекции являются больные и вирусносители. Передача осуществляется воздушно-капельным, половым, контактным, бытовым и парентеральным путем. Возможен трансплацентарный путь передачи инфекции, но особенно часто заражение ребенка происходит во время прохождения родовых путей. К факторам передачи вируса относятся: кровь, слюна, моча, везикулезный и вагинальный секрет, сперма.

Обычно встречаются спорадические случаи заболеваний, но в организованных коллективах и особенно среди ослабленных детей в больницах возможны небольшие эпидемические вспышки, чаще зимой. Для распространения инфекции имеют значение плохие санитарно-гигиенические условия, переохлаждение, скученность, повышенная инсоляция, высокая заболеваемость вирусными инфекциями.

Патогенез

Входными воротами инфекции служат травмированные слизистые оболочки и кожные покровы. ВПГ свойственна дерматотропность. В организме он размножается у входных ворот, при этом появляются герпетические высыпания в местах поражения. Из мест первичной локализации вирус редко проникает в регионарные лимфатические узлы и еще реже — в кровь, обуславливая вирусемию. В дальнейшем развитие простого герпеса будет зависеть от вирулентности возбудителя, а главным образом — от состояния иммунокомпетентных систем макроорганизма, предшествующей сенсibilизации. При локализованных формах процесс заканчивается местными проявлениями. При генерализованных формах вирус с током крови заносится во внутренние органы (печень, легкие, селезенку и др.), вызывая их поражение. В крови при этом быстро накапливаются вируснейтрализующие и комплементсвязывающие антитела. Поскольку ВПГ является слабым индуктором интерферона, инактивации вирусной ДНК внутри клеток не наступает. Вирус сохраняется в организме на протяжении всей жизни, периодически вызывая рецидивы болезни. Присутствие вируснейтрализующих антител в крови не предупреждает рецидивов.

В патогенезе длительного рецидивирующего течения болезни большое значение имеет способность ВПГ находиться в интегрированном состоянии в паравертебральных сенсорных ганглиях и в прочной связи с форменными элементами крови (эритроциты и лейкоциты). Активация вируса наступает под влиянием «пускового фактора» (переохлаждение, ультрафиолетовые лучи, физическое напряжение и т.д.), стимулирующего образование простагландинов и кортикостероидных гормонов, что приводит к расщеплению внутриклеточных колоний вируса и высвобождению свободной вирусной ДНК. Несомненно, что в патогенезе рецидивирующих форм большую роль играет угнетение факторов местного иммунитета, а также генетически детерминированный дефицит клеточного иммунитета. В условиях ослабленного иммунного контроля становится невозможной полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, он беспрепятственно распространяется от клетки к клетке по межклеточным мостикам или экстрацеллюлярным путем.

Патоморфология

Патологические изменения зависят от локализации инфекции. Вследствие экссудативного воспаления в эпидермисе образуются пузырьки — баллонизирующая дегенерация эпителия. Первоначально возникают очаговые изменения клеток шиповидного слоя, одновременно образуются многоядерные клетки, затем пропотевает серозный экссудат, который разъединяет пораженные клетки. Формируется полость пузырька, лежащего на инфильтрированном и отеком сосочковом слое дермы. Появляются гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями, отмечается дистрофия ядер и цитоплазмы.

При генерализованных формах образуются мелкие очаги коагуляционного некроза во многих органах и системах. В ЦНС изменения встречаются преимущественно в корковом, редко — в белом веществе и подкорковых центрах. Типичны диффузный васкулит, пролиферация глии, некроз отдельных нервных клеток.

Возможны субарахноидальные кровоизлияния. Обнаруживается картина лептоменингита с инфильтрацией оболочек и стенок сосудов клеточными лимфогистиоцитарными элементами. Аналогичные изменения возможны в печени, легких, селезенке, костном мозге, коре надпочечников.

Клинические проявления

Инкубационный период длится от 2 до 14 дней, в среднем — 6 дней. Можно выделить четыре последовательные стадии развития простого герпеса: эритематозную, везикулезную, корковую, стадию клинического выздоровления.

В зависимости от локализации патологического процесса различают:

- ▶ поражение слизистых оболочек (гингивит, стоматит, тонзиллит и др.);
- ▶ поражение глаз (конъюнктивит, блефароконъюнктивит, кератит, кератоиридоциклит, хориоретинит, увеит, периваскулит сетчатки, неврит зрительного нерва);
- ▶ поражение кожи (герпес губ, носа, век, лица, рук и других участков кожи);
- ▶ герпетическую экзему;
- ▶ генитальный герпес (поражение полового члена, вульвы, влагалища, цервикального канала, промежности, уретры, эндометрия);

- ▶ поражение ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит, неврит и др.);
- ▶ висцеральные формы (гепатит, пневмония и др.).

В формулировке диагноза следует также указать на распространенность поражений (локализованный, распространенный или генерализованный простой герпес). Течение болезни может быть острым, abortивным и рецидивирующим. В любом случае после ликвидации клинических проявлений, несмотря на образование специфических антител, вирус герпеса остается в организме в латентном состоянии пожизненно и при неблагоприятных условиях может вновь проявиться на том же месте, что и первоначально, или поражать другие органы и системы.

Примеры формулировки диагноза: «Простой герпес локализованный, поражение кожи лица, острое течение»; «Простой герпес распространенный, поражение слизистых оболочек полости рта, носа, половых органов, рецидивирующее течение»; «Простой герпес генерализованный. Поражение печени, легких, острое течение».

Поражение слизистых оболочек. Наиболее частым клиническим проявлением простого герпеса является острый стоматит или гингивостоматит (рис. 3.39–3.40, см. цв. вклейку). Он наблюдается у детей любого возраста, но чаще в возрасте 2–3 лет. После инкубационного периода (от 1 до 8 дней) заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 39–40 °С, появления озноба, беспокойства, общего недомогания, отказа от еды из-за резкой болезненности во рту. Отмечаются повышенное слюноотечение, запах изо рта. У детей раннего возраста снижается масса тела, возможны кишечные расстройства и небольшая дегидратация. Слизистая оболочка полости рта ярко гиперемирована, отечна. На слизистой оболочке щек, десен, языка, внутренней поверхности губ, на мягком и твердом нёбе, нёбных дужках и миндалинах — герпетические высыпания в виде пузырьков, элементы диаметром 2–10 мм, сначала с прозрачным, а затем желтоватым содержимым. Они быстро вскрываются, образуя эрозии с остатками отслоившегося эпителия. Регионарные лимфатические узлы всегда увеличены, становятся болезненными при пальпации. Болезнь продолжается 1–2 нед. Температура тела нормализуется на 3–5-й день. В отдельных случаях заболевание принимает рецидивирующее течение.

Поражение кожи чаще всего возникает вокруг рта (*herpes labialis*), носа (*herpes nasalis*), ушных раковин (*herpes oticum*). На месте внедрения вируса появляются сгруппированные пузырьки диаметром 0,1–0,3 см на фоне эритемы и отечности (рис. 3.41–3.42, см. цв. вклейку). Иногда за 1–2 дня до высыпания отмечаются продромальные явления — жжение, покалывание, зуд, небольшие боли или чувство растяжения. Через несколько часов появляются пузырьки, заполненные прозрачной жидкостью, которая затем мутнеет, а иногда может становиться геморрагической из-за примеси крови. После вскрытия пузырька остается поверхностная эрозия, а затем — буровато-желтоватая корочка. Вскоре корочки отпадают, и некоторое время на их месте остается небольшое покраснение кожи или легкая пигментация. Пузырьки обычно располагаются группами на умеренно инфильтрированном основании и окружены зоной гиперемии. В среднем весь процесс продолжается 10–14 дней. У части боль-

ных пузырьки сливаются в многокамерный плоский пузырь, после вскрытия которого образуется эрозия неправильных очертаний.

Различают локализованные и распространенные (диссеминированные) поражения кожи, вызываемые ВПГ.

При локализованном поражении кожи в большинстве случаев общее состояние ребенка не страдает. Температура тела остается нормальной.

При распространенной (диссеминированной) форме болезнь начинается остро, с подъема температуры тела до 39–40 °С, иногда бывает озноб. Состояние ухудшается. Дети жалуются на головную боль, общую слабость, недомогание, мышечные и суставные боли.

На высоте интоксикации бывают тошнота, рвота, судороги. К концу 1-го дня, реже на 2–3-й день болезни одновременно на различных участках тела — на лице, руках, туловище — появляются группирующиеся герпетические пузырьки с характерной эволюцией элементов сыпи. Нередко герпетические высыпания сливаются и образуют массивные корки. На высоте болезни отмечается увеличение лимфатических узлов ближе к месту наибольшего поражения, а также пальпируется увеличенная печень, реже — селезенка. Болезнь продолжается до 2–3 нед и больше. Чаше эта форма наблюдается у детей раннего возраста.

Своеобразной формой генерализованного герпеса является *герпетическая экзема Капоши*. Возникает у детей, больных экземой, атопическим дерматитом, нейродермитом и другими дерматозами, при которых имеются эрозивные поражения (входные ворота инфекции). В литературе встречаются и другие названия болезни: вакциниформный пустулез, осповидные высыпания Капоши, герпетиформная экзема и др.

Инкубационный период короткий — 3–5 дней. Заболевание начинается остро, иногда после непродолжительной продромы, с подъема температуры тела до 39–40 °С и быстро прогрессирующих симптомов токсикоза (вялость, беспокойство, сонливость, состояние протрации), возможны судороги с кратковременной потерей сознания, часто бывает рвота. Обильная везикулезная сыпь появляется с 1-го дня болезни, но чаще — на 2–3-й день. Сыпь располагается на обширных участках кожи (особенно в местах, пораженных экземой, нейродермитом и др.) и не исчезает 2–3 нед. Отмечается болезненный регионарный лимфаденит.

Пузырьки заполнены сначала прозрачным содержимым, но уже на 2–3-й день жидкость мутнеет, пузырьки уплощаются, возникает пупковидное вдавление, элементы сыпи напоминают вакцинальные пустулы. Пузырьки часто сливаются, лопаются, покрываются сплошной коркой. После отпадения корок остается розовое пятно, в особо тяжелых случаях — рубцовые изменения. Болезнь бывает длительной, возможны повторные высыпания в течение 2–3 нед. Однако чаще температура тела нормализуется на 7–10-й день, состояние улучшается. Вскоре очищаются и кожные покровы. У ослабленных детей герпетическая экзема протекает особенно тяжело. В патологический процесс, помимо кожи и слизистых оболочек, нередко вовлекаются нервная система, глаза, висцеральные органы, в связи с чем может наступить летальный исход.

Большую угрозу жизни ребенка представляет и вторичная бактериальная инфекция, которая легко присоединяется из-за обширности поражения кожных покровов.

Поражение глаз (офтальмогерпес) — частая форма простого герпеса. Возможно изолированное поражение глаза, но нередко встречаются сочетанные поражения глаза, кожи и слизистых оболочек полости рта (рис. 3.43, см. цв. вклейку). Развивается фолликулярный, катаральный или везикулезно-язвенный конъюнктивит с сопутствующим увеличением регионарных лимфатических узлов. Чаще наблюдается сочетанное поражение конъюнктивы и век.

Болезнь начинается остро, с появления конъюнктивита, язвочек или герпетических пузырьков на коже века вблизи ресничного края (блефароконъюнктивит). При локализации процесса в области внутренней трети век может развиваться каналикулит с последующей обструкцией слезных точек и канальцев и появлением слезотечения. Вовлечение в процесс роговицы сопровождается герпетическими высыпаниями в эпителиальном слое, после вскрытия пузырьков остается эрозированная поверхность или поверхностная язва, что сопровождается слезотечением, светобоязнью, блефароспазмом, инъекцией сосудов склеры и невралгическими болями. Течение поверхностных герпетических кератитов обычно доброкачественное.

Наиболее тяжело протекают глубокие дисковидные герпетические кератиты, часто сочетающиеся с воспалением переднего отдела сосудистого тракта (кератоиридоциклиты). Это торпидные и часто рецидивирующие процессы (рис. 3.44—3.45, см. цв. вклейку). В исходе кератоиридоциклита могут быть помутнение роговицы и снижение остроты зрения. У новорожденных возможны катаракта, хориоретинит и увеит.

Генитальный герпес (*herpes genitalis*). У детей встречается в более старшем возрасте в связи с преимущественно половым путем передачи. У детей младших возрастных групп поражение половых органов обычно возникает вторично, вслед за другими проявлениями простого герпеса. В этих случаях инфекция передается через инфицированные руки, полотенце, белье. Возможно и первичное поражение наружных половых органов. Инфицирование происходит контактным путем от родителей с простым герпесом. Заболевание чаще обусловлено ВПГ2.

Клиническая картина генитального герпеса variabelна, болезнь имеет тенденции к упорному рецидивирующему течению. Клинически генитальный герпес проявляется везикулезными и эрозивно-язвенными высыпаниями на эритематозно-отечной коже и слизистой оболочке гениталий (рис. 3.46, см. цв. вклейку). У девочек высыпания локализуются на больших и малых половых губах, в промежности, на внутренней поверхности бедер, реже — на слизистой оболочке влагалища, клиторе, анусе; у мальчиков — на внутреннем листке крайней плоти, на коже мошонки. Высыпания могут быть и на слизистой оболочке уретры и даже распространяются на мочевой пузырь. Болезнь сопровождается лихорадкой, сильными болевыми ощущениями, зудом, жжением, покалыванием, саднением в пораженных участках. На месте герпетических пузырьков в результате трения быстро образуются эрозии, которые затем по-

крываются грязно-серой корочкой, иногда с геморрагическим пропитыванием. В таких случаях возможны отек половых органов, увеличение регионарных лимфатических узлов. Через 2–3 дня температура тела нормализуется, высыпания подсыхают в течение 5–10 дней, оставляя вторичную эритему, слабо пигментированные или депигментированные пятна. Особенно тяжело (с частыми рецидивами) генитальный герпес протекает у взрослых. После перенесенного заболевания возможно длительное латентное вирусносительство.

Поражение нервной системы. Инфицирование мозга и его оболочек обычно обусловлено вирусемией. Поражение ЦНС может протекать по типу энцефалита, менингита, менингоэнцефалита, менингоэнцефалорадикулита.

Энцефалит и менингит — наиболее частые формы герпетической нейроинфекции. Обычно они встречаются у детей раннего возраста и новорожденных.

По клиническим проявлениям герпетический энцефалит не отличается от других вирусных энцефалитов. Поражение ЦНС возможно на фоне герпетических поражений других локализаций (губы, рот, глаза), но у детей раннего возраста чаще возникает первичная генерализованная инфекция. Заболевание начинается остро или даже внезапно, с повышения температуры тела до высоких значений, сильной головной боли, озноба, повторной рвоты. Дети угнетены, заторможены, сонливы, иногда возбуждены. На высоте интоксикации возможны судороги, потеря сознания, параличи, нарушение рефлексов и чувствительности. Течение болезни тяжелое, в ряде случаев могут оставаться длительные резидуальные явления в виде потери памяти, вкуса, обоняния вследствие обширных некрозов в височной и зрительных областях коры мозга. В особо тяжелых случаях болезнь заканчивается летально. При вскрытии обнаруживают острый геморрагический некроз в коре головного мозга, чаще в височной, лобной, теменной долях. В зонах некроза отмечают размягчение, геморрагии, потеря глиальных элементов, периваскулярная инфильтрация лимфогистиоцитарными элементами и лейкоцитами. Встречаются оксифильные ядерные включения.

Заболевание может протекать в виде асептического менингита с выраженными менингеальными симптомами. В спинномозговой жидкости находят лимфоцитарный цитоз и повышение белка.

Висцеральные формы проявляются в виде острого паренхиматозного гепатита, пневмонии, поражения почек и других органов.

Герпетический гепатит чаще встречается у новорожденных, но может быть и у детей старшего возраста. Возможно изолированное поражение печени, хотя обычно гепатит является результатом генерализации простого герпеса с поражением многих органов и систем. Отмечаются высокая лихорадка, выраженные симптомы интоксикации, сонливость, расстройство дыхания, одышка, цианоз, рвота, увеличение печени, селезенки, желтуха, кровоточивость. В сыворотке крови повышена активность гепатоцеллюлярных ферментов, увеличен конъюгированный билирубин, снижен протромбин.

Герпетическая пневмония и герпетический очаговый нефрит клинически не отличаются от поражений легких и почек другой этиологии. Заболевание часто протекает как смешанная вирусно-бактериальная инфекция.

Течение герпетической инфекции может быть острым и рецидивирующим. Острое течение отмечается не более чем у 20% всех заболевших с манифестными формами герпетической инфекции; у всех остальных течение рецидивирующее. Рецидивы возникают под влиянием переохлаждения, перегревания, вирусных и бактериальных инфекций, у девочек — особенно часто во время менструаций и т.д. Рецидивы обычно протекают легко, но возможна и генерализация процесса.

Осложнения при герпесе связаны с присоединением бактериальной инфекции.

Простой герпес у новорожденных. Инфицирование происходит от матери, больной генитальным герпесом, во время прохождения родовых путей или сразу после рождения. Реже новорожденные заражаются при контакте с обслуживающим персоналом или членами семьи. Заболевание возникает обычно на 5–10-й день жизни ребенка. Первично поражаются слизистая оболочка рта, затем появляются герпетические высыпания на коже, но нередко инфекция сразу становится генерализованной с вовлечением многих органов (легкие, печень, ЦНС, глаза и др.). Температура тела высокая, до 39–40 °С, отмечаются симптомы выраженной интоксикации: рвота, бледность, акроцианоз, одышка, беспокойство или заторможенность. Нередко бывают судороги, потеря сознания, жидкий стул, геморрагические высыпания. Течение болезни тяжелое, возможен летальный исход. Дети умирают при явлениях инфекционно-токсического шока. На вскрытии обнаруживают многоядерные клетки и оксифильные включения, распространенные некрозы и кровоизлияния в печени, селезенке, почках, мозге, надпочечниках. Иногда заболевание протекает в легкой форме, проявляясь незначительным повышением температуры тела и везикулярными высыпаниями.

Врожденный простой герпес. Внутриутробное инфицирование плода может происходить в результате вирусемии у матери во время беременности. Допускается восходящая инфекция из гениталий матери. Однако в любом случае инфицирование плода возможно лишь при повреждении плаценты. Заражение плода ВПГ может привести к внутриутробной гибели или смерти сразу после рождения. Заболевание в этих случаях протекает особенно тяжело, как герпетический сепсис, с поражением кожи, слизистых оболочек, глаз, печени, головного мозга, легких, коры надпочечников. При инфицировании плода в ранние сроки гестации возможно формирование пороков развития.

При выздоровлении не исключены остаточные явления в виде микроцефалии, микрофтальмии и хориоретинита.

Диагностика

Простой герпес диагностируют по типичным группирующимся пузырьковым высыпаниям на коже или слизистых оболочках, нередко рецидивирующим. Для лабораторного подтверждения диагноза решающее значение имеет обнаружение вируса в содержимом пузырьков, кожных изъязвлений, крови, спинномозговой жидкости методом ПЦР. Серологические методы менее информативны, за исключением определения специфических антител класса IgM. Для диагностики рецидивирующего герпеса определенное зна-

чение имеет обнаружение высоких титров антител IgG или нарастание титра в динамике заболевания. Простой герпес дифференцируют с опоясывающим герпесом, ЭВИ, сопровождающейся герпетическими высыпаниями на слизистых оболочках полости рта, аденовирусным кератоконъюнктивитом, вакцинальной экземой.

Прогноз

Прогноз зависит от клинической формы. При локализованных формах прогноз благоприятный, при генерализованных — серьезный. Особенно тяжелый прогноз при герпетических энцефалитах, менингоэнцефалитах, а также при врожденном герпесе и при заболеваниях новорожденных.

Лечение

При локализованных поражениях кожи и слизистых оболочек рекомендуется применять топические противогерпетические средства (мази, гели, кремы) на основе рекомбинантных интерферонов и ациклических нуклеозидов. Пораженные участки кожи и слизистых оболочек обрабатывают 1–2% спиртовым раствором бриллиантового зеленого, 1–3% спиртовым раствором метиленового синего. Хороший санлирующий эффект при герпетических стоматитах дает 3% раствор водорода пероксида (Перекиси водорода*) (обрабатывают полость рта, десны). Местно применяют обезболивающие средства [бензокаин (Анестезин*), лидокаин], позволяющие устранить боли и сделать возможным кормление ребенка.

В качестве жаропонижающего рекомендуют ибупрофен (Нурофен для детей*) с антипиретическим, обезболивающим и противовоспалительным действием. При тяжелых формах заболевания назначают ацикловир в дозе 15 мг/кг в сутки внутривенно или в таблетках в 3–4 приема. При рецидивах простого герпеса детям назначают: ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки, или по 400 мг 3 раза в сутки, или по 800 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней + рекомбинантный интерферон α -2b в сочетании с антиоксидантами (витамины Е и С) (Виферон*) по 1 ректальному суппозиторию, содержащему 150 000 МЕ или 500 000 МЕ (в зависимости от возраста) 2 раза в сутки в течение 10 дней.

При рецидивирующем течении болезни проводят курсовое лечение интерфероном альфа-2b (Вифероном*), тиаминем, рибофлавином, цианокобаламином, Пирогеналом* (на курс до 20 инъекций). Хороший терапевтический эффект дают специфический противогерпетический иммуноглобулин и противогерпетическая вакцина, особенно в комбинированном применении с меглюмина акридоацетатом (Циклофероном*).

Антибактериальная терапия проводится только при присоединении вторичной бактериальной инфекции. Кортикостероидные гормоны противопоказаны, но при тяжелых формах герпетического энцефалита и менингоэнцефалите рекомендуется в комплексную терапию включить и кортикостероидные гормоны.

Профилактика

Большое значение имеют закаливание детей и формирование общегигиенических навыков. Устраняют факторы, способствующие обострению заболевания (физические нагрузки, ультрафиолетовые лучи, другие стрессовые

воздействия). Поскольку дети чаще всего инфицируются через слюну при поцелуе родителей с клинически выраженным герпесом, большое значение приобретает санитарно-просветительная работа. Особенно важно оберегать детей, страдающих экземой и мокнущими формами атопического дерматита. Новорожденных, контактировавших с больными герпесом, необходимо изолировать. Мать с проявлениями герпеса на коже и слизистых оболочках должна носить медицинскую маску при общении со своим ребенком, ей нельзя прижимать или целовать новорожденного до полного отпадения корочек и заживления эрозий. Можно разрешить кормление грудью, если нет поражений кожи на груди.

Для предупреждения внутриутробного инфицирования плода всех беременных нужно обследовать на ВПГ. При клинических признаках инфекции рекомендуется ввести иммуноглобулин из расчета 0,2 мл/кг. Если непосредственно перед родами обнаруживаются признаки (клинические или лабораторные) генитального герпеса, лучше прибегнуть к кесареву сечению. Это хотя и полностью не исключает возможность поражения плода, но существенно уменьшает такую вероятность, особенно если околоплодные оболочки не были нарушены более чем за 4–6 ч до родов.

Дети, рожденные от женщин с признаками генитального герпеса или подозрением на него, подлежат тщательному обследованию. Если у них выявлен герпес, они должны получить лечение ацикловиром. За детьми без клинических и лабораторных признаков герпеса устанавливается наблюдение в течение 1–2 мес, поскольку начальные симптомы могут проявиться не сразу после рождения.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите пути передачи герпетической инфекции.
2. Назовите стадии развития простого герпеса.
3. Укажите основные методы диагностики герпесвирусной инфекции.
4. Перечислите заболевания, с которыми проводят дифференциальную диагностику ВПГ.
5. Укажите основные цели лечения простого герпеса.

Список литературы

1. Простой герпес. Опоясывающий герпес. Цитомегаловирусная инфекция: методические рекомендации. М.: Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы. 2019. 32 с.

Ветряная оспа

Ветряная оспа — острая вирусная высококонтагиозная инфекция, проявляющаяся лихорадкой, появлением на коже и слизистых оболочках мелких пузырьков с прозрачным содержимым.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
B01. Ветряная оспа [*varicella*].

B01.0.+ Ветряная оспа с менингитом.

В01.1.+ Ветряная оспа с энцефалитом.

В01.2.+ Ветряная оспа с пневмонией.

В01.8. Ветряная оспа с другими осложнениями.

В01.9. Ветряная оспа без осложнений.

Этиология

Возбудитель болезни — вирус герпеса 3-го типа, содержащий ДНК; по свойствам близок к ВПГ и неотличим от возбудителя опоясывающего герпеса, вследствие чего его называют вирусом ветряной оспы—опоясывающего лишая (*virus varicella zoster*).

Ответ на вопрос, почему один и тот же вирус вызывает столь разные по клиническим проявлениям заболевания, кроется в особенностях специфического иммунитета при этих заболеваниях. Ветряная оспа — это проявление первичной инфекции в восприимчивом к вирусу организме, а опоясывающий герпес представляет собой реактивацию патогенной инфекции в иммунном организме.

Вирус малоустойчив во внешней среде и непатогенен для животных. Поражает ядра клеток, при этом формируются эозинофильные внутриядерные включения. Может вызывать образование гигантских многоядерных клеток.

Эпидемиология

Ветряная оспа — типичная инфекция детского возраста. Практически все население Земли переболевает ею в возрасте до 10—14 лет. Единственный источник — больной человек. Больной заразен за сутки до появления первых высыпаний и в течение 5 сут после появления последних пузырьков. Источником заражения могут быть больные легкими и стертыми формами с единичными высыпаниями, без лихорадки, которые не распознаются и не изолируются, а также больные опоясывающим герпесом. Возбудитель присутствует в содержимом пузырьков, но не обнаруживается в корочках.

Инфекция передается воздушно-капельным, реже — контактным путем. Возможен вертикальный путь передачи, когда вирус передается плоду от матери, болевшей ветряной оспой в период беременности. Через третьих лиц передача считается невозможной. Вирус легко распространяется с током воздуха по вентиляционной системе, лестничным клеткам с этажа на этаж.

Дети первых 2—3 мес жизни болеют ветряной оспой редко. Однако при отсутствии иммунитета у матери могут заболеть и новорожденные. Заболеваемость наибольшая осенью и зимой, летом она резко снижается. В больших городах заболеваемость ветряной оспой имеет эпидемические подъемы, но вспышки ограничиваются преимущественно организованными детскими коллективами.

После перенесенной инфекции остается прочный иммунитет. Повторные заболевания встречаются редко, не чаще чем в 3% случаев.

Патогенез

Входные ворота инфекции — слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Здесь начинается первичное размножение вируса. По лимфатическим путям он попадает в кровь. Током крови вирус заносится в эпителиальные клетки кожи и слизистые оболочки и фиксируется там, вызывая воспалительные изменения в виде патогномичной для ветряной оспы сыпи. При ограниченном

расширении капилляров образуются пятна, при серозном отеке — папулы, при отслоении эпидермиса — везикулы, наполненные серозным содержимым, в котором находится вирус в высокой концентрации. Кроме того, вирус ветряной оспы обладает тропизмом к нервной ткани, способен поражать межпозвоночные ганглии, кору головного мозга, подкорковую область и особенно кору мозжечка. В очень редких случаях возможно поражение висцеральных органов, прежде всего печени, легких, ЖКТ.

Патоморфология

Основные морфологические изменения отмечают в коже и слизистых оболочках. Формирование ветряночного пузырька начинается с поражения клеток шиповидного слоя эпидермиса. Пораженные клетки гиперплазируются, в них образуются внутриядерные и внутрицитоплазматические оксифильные включения, затем клетки подвергаются баллонной дистрофии вплоть до полного некроза. В очагах наибольшего поражения происходит накопление межтканевой жидкости, что ведет к образованию типичных пузырьков. Дерма при этом отечна, с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией. Обратное развитие пузырьков начинается с резорбции экссудата, покрывка пузырьков западает, образуется корочка. При генерализованных формах везикулезные высыпания в виде эрозий и язвочек могут появляться на слизистых оболочках ЖКТ, трахеи, мочевого пузыря, почечных лоханок, уретры и др. Во внутренних органах, преимущественно в печени, почках, легких и ЦНС, образуются мелкие очаги некроза с кровоизлияниями по периферии. Генерализованные формы ветряной оспы встречаются редко, главным образом у детей с измененным иммунным статусом.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет 11–21 сут. Обычно заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до 37,5–38,5 °С и появления ветряночной сыпи.

Редко за 1–2 дня до появления типичной везикулезной сыпи появляется мелкоточечная или мелкопятнистая сыпь (rash-синдром) с субфебрильной лихорадкой и умеренно выраженными симптомами интоксикации.

Первичный элемент сыпи — мелкое пятно-папула, которое быстро (через несколько часов) превращается в везикулу диаметром 0,2–0,5 см. Ветряночные везикулы имеют округлую или овальную форму, расположены поверхностно, на неинфильтрированном основании, окружены венчиком гиперемии, их стенка напряжена, содержимое прозрачно (рис. 3.47–3.49, см. цв. вклейку). Везикулезные элементы имеют пупковидное вдавление в центре. Пузырьки обычно однокамерные и при проколе опадают. В конце 1-х, реже на 2-е сутки от начала высыпания пузырьки подсыхают и превращаются в корочку, отпадающую на 1–3-й неделе заболевания. После отделения корочек еще долго (до 2–3 мес) можно видеть депигментированные участки, но рубцы, как правило, не образуются. Высыпания располагаются на лице, волосистой части головы, на туловище и конечностях. На ладонях и подошвах сыпь появляется редко.

Везикулезные высыпания также могут быть и на слизистых оболочках полости рта, конъюнктиве, реже — на слизистых оболочках гортани, половых

органов. Элементы сыпи на слизистых оболочках нежные, быстро вскрываются и превращаются в поверхностные эрозии, при этом может появляться незначительная болезненность. Заживление эрозий наступает на 3–5-й день появления высыпаний.

При ветряной оспе высыпания возникают не одновременно, а как бы толчкообразно, с промежутками в 1–2 дня, поэтому на коже можно видеть элементы на разных стадиях развития — макулопапулы, пузырьки, корочки. Это так называемый «ложный полиморфизм» сыпи, характерный для ветряной оспы (рис. 3.50–3.51, см. цв. вклейку). Каждое новое высыпание сопровождается новым подъемом температуры тела, поэтому температурная кривая при ветряной оспе имеет неправильный вид. На высоте заболевания, что обычно совпадает с максимально выраженным высыпанием, дети могут жаловаться на общее недомогание, нарушение аппетита и ритма сна. Дети раннего возраста становятся раздражительными, капризными, их беспокоит зуд кожи, симптомы интоксикации более выражены.

Периферическая кровь при ветряной оспе практически не изменена. Иногда наблюдаются небольшая лейкопения и относительный лимфоцитоз.

Классификация

Различают типичную и атипичную ветряную оспу.

К типичной относятся такие случаи, при которых имеются характерные пузырьковые высыпания, наполненные прозрачным содержимым.

Типичную ветряную оспу по тяжести разделяют на легкую, среднетяжелую и тяжелую.

Легкая форма сопровождается повышением температуры тела до 37,5–38,5 °С. Симптомы интоксикации практически отсутствуют. Высыпания не обильны.

При среднетяжелой форме температура тела до 39 °С, симптомы интоксикации выражены умеренно, высыпания обильные, в том числе и на слизистых оболочках.

При тяжелых формах температура тела высокая (до 39,5–40 °С), высыпания очень обильные, крупные, застывшие на одной стадии развития.

К атипичной ветряной оспе относят рудиментарную, геморрагическую, гангренозную, генерализованную (висцеральную) формы заболевания.

Рудиментарная обычно встречается у детей с остаточным специфическим иммунитетом или у получивших в период инкубации иммуноглобулин, плазму. Появляются розеолезно-папулезные высыпания с единичными едва заметными пузырьками. Температура тела нормальная. Общее состояние ребенка не нарушено.

Генерализованная (висцеральная) форма встречается у новорожденных. Иногда ее наблюдают у детей старшего возраста, ослабленных тяжелыми заболеваниями и получающих иммунодепрессивные средства. Болезнь проявляется гипертермией, тяжелой интоксикацией и поражением внутренних органов: печени, легких, почек и др. Течение болезни очень тяжелое, с весьма частым летальным исходом. На вскрытии обнаруживают мелкие очаги некроза в печени, легких, поджелудочной железе, надпочечниках, тимусе, селезенке, костном мозге.

Геморрагическая форма бывает у ослабленных, истощенных детей, страдающих гемобластозами, длительно получавших глюкокортикоиды или цитостатики. У таких больных на 2–3-й день высыпаний содержимое пузырьков становится геморрагическим (рис. 3.52, см. цв. вклейку). Возможны кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, носовые кровотечения и кровавая рвота. Прогноз часто неблагоприятный.

При гангренозной форме в окружении геморрагических пузырьков появляется воспаление, затем образуются некрозы, покрытые кровянистым струпом, после отпадения которых обнажаются глубокие язвы с грязным дном и подрытыми краями. Язвы увеличиваются, сливаются между собой. Такие формы возникают у истощенных, ослабленных детей при плохом уходе, когда возможно присоединение вторичной микробной флоры. Течение гангренозной формы длительное, нередко становится септическим.

Основными факторами риска тяжелого течения заболевания являются лейкозы, солидные опухоли, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия, а также терапия кортикостероидами.

Осложнения

При ветряной оспе осложнения бывают специфическими, обусловленными непосредственным действием вируса, и могут возникать в результате присоединения бактериальной инфекции.

Среди специфических осложнений основное значение имеют ветряночный энцефалит и менингоэнцефалит, реже возникают миелиты, нефриты, миокардиты и др.

Поражение ЦНС возможно в первые дни болезни на высоте высыпаний. Состояние ребенка тяжелое, отмечают гипертермию и бурное развитие общемозговых симптомов. Судороги и потеря сознания наступают в первые дни болезни. После некоторого улучшения состояния появляются очаговые симптомы и быстро проходящий гемипарез. Течение болезни обычно благоприятное. Такие осложнения встречаются редко и являются показателем тяжести ветряной оспы.

Значительно чаще ветряночный энцефалит возникает в периоде образования корочек и не связан с тяжестью острой фазы ветряной оспы. Через несколько дней нормальной температуры тела и удовлетворительного самочувствия появляются общемозговые симптомы в виде вялости, головной боли, рвоты, повышения температуры тела. Наиболее характерны мозжечковые нарушения: тремор, нистагм, атаксия. Походка ребенка становится шаткой, он падает при ходьбе, иногда не может стоять, сидеть, не держит голову, жалуются на головокружение («шатается кроватка», «меня шатает ветрянка»). Речь становится дизартричной, тихой, медленной, выявляются гипотония, нарушение координации движений (пальценосовая и коленно-пяточная пробы положительны). Менингеальные симптомы отсутствуют или нерезко выражены. Спинномозговая жидкость прозрачная, изредка бывает небольшой цитоз в результате повышения уровня лимфоцитов, количество белка и сахара не меняется. Течение болезни благоприятное. Через несколько дней атаксия уменьшается, но шаткость походки может сохраняться несколько месяцев.

Из других осложнений со стороны ЦНС возможны паралич лицевого и зрительного нерва, поперечный миелит, гипоталамический синдром. В качестве осложнений при ветряной оспе описаны синдром Рея, молниеносная пурпура, мио-, пери- и эндокардиты, гепатит, гломерулонефрит, кератит и др.

Среди бактериальных осложнений чаще бывают: флегмона, абсцесс, импетиго, стрептодермия, рожа. Высыпания на слизистой оболочке полости рта могут осложниться стоматитом, а на слизистой оболочке глаза — гнойным конъюнктивитом и кератитом. Бактериальные осложнения развиваются обычно при плохой гигиене кожи и слизистых оболочек. В редких случаях возможны синдром крупа и пневмония.

Ветряная оспа у новорожденных и детей раннего возраста

Чаще начинается с общинфекционных проявлений. С первых дней отмечают вялость, беспокойство, отсутствие аппетита, нередко бывают рвота и учащение стула, температура тела субфебрильная или даже нормальная. Сыпь появляется не сразу, на 2–5-й день, обычно обильная, полиморфная: папулы, везикулы, пустулы, но иногда элементы сыпи как бы застывают на одной стадии развития. На высоте высыпаний температура тела может достигать высоких значений, нарастают симптомы интоксикации, возможны судороги, потеря сознания, высыпания порой становятся геморрагическими. Течение болезни тяжелое. В этих случаях появляются менингоэнцефалитические реакции и возможны висцеральные поражения. Часто присоединяется вторичная инфекция с развитием гнойных очагов воспаления (пиодермия, флегмона, абсцессы, пневмония и др.).

Вместе с тем у новорожденных и детей раннего возраста ветряная оспа может протекать в легкой и даже в рудиментарной форме, что обычно бывает при остаточном иммунитете у матери или если ребенок незадолго до инфицирования получал препараты иммуноглобулина, переливания плазмы или крови.

Врожденная ветряная оспа

При инфицировании женщины в первые месяцы беременности возможно тератогенное действие вируса. Однако на практике дети с эмбрио- и фетопатиями, возникшими в связи с ветряночной инфекцией, рождаются очень редко. Заболевание беременной ветряной оспой существенно не влияет на вынашивание беременности. При возникновении ветряной оспы в последние дни беременности возможна врожденная ветряная оспа. Поскольку инкубационный период при ветряной оспе составляет 11–21 сут, заболевание, возникшее у новорожденного в возрасте до 11 дней, следует относить к врожденной ветряной оспе.

Инкубационный период при врожденной ветряной оспе составляет 6–16 сут. Заболевание протекает чаще всего в среднетяжелой или тяжелой форме. Нередки случаи генерализации процесса с поражением висцеральных органов — легких, миокарда, почек, кишечника, но встречаются и легкие, даже стертые рудиментарные формы. Тяжесть врожденной ветряной оспы в основном определяется сроками инфицирования. При заболевании бере-

менной непосредственно перед родами ветряная оспа у новорожденного развивается на 5–10-й день жизни, протекает тяжело и нередко заканчивается летально. При заболевании беременной за 5–10 сут до родов первые клинические признаки у новорожденного появляются сразу после рождения. Течение болезни в этих случаях более легкое и летального исхода почти не бывает. Это объясняется тем, что у матери успевают выработаться специфические антитела, которые передаются плоду через плаценту, а при заболевании матери непосредственно перед родами специфические антитела у нее еще отсутствуют, а следовательно, их нет и у новорожденного.

Для предупреждения врожденной патологии у новорожденных беременные, имевшие контакт с больными ветряной оспой, подлежат медицинскому наблюдению и серологическому обследованию трехкратно с интервалом 10–14 дней.

Если при первом исследовании антитела IgG и IgM к вирусу ветряной оспы не обнаружены, беременной необходимо ввести иммуноглобулин и через 10–14 дней повторить второе исследование на IgM к вирусу варицелла-зостер для исключения факта инфицирования; при отрицательном результате второго исследования на IgM к вирусу варицелла-зостер через 10–14 дней проводится третье серологическое исследование. Если при третьем исследовании IgM не выявлены, то наблюдение прекращается.

Если при первом исследовании у беременной выявлены специфические IgG при отсутствии IgM к возбудителю ветряной оспы, обследование повторяют через 10–14 дней для исключения возможных ложноположительных результатов. Если при втором исследовании также выявлены специфические IgG и не обнаружены IgM к вирусу ветряной оспы, наблюдение прекращается.

Если при втором исследовании выявлены специфические IgM антитела, то через 10–14 дней проводят третье исследование, продолжая медицинское наблюдение за беременной. При выявлении IgG и IgM антител женщина предупреждается о риске развития у плода синдрома врожденной ветряной оспы. При сохранении беременности за женщиной проводят диспансерное наблюдение вплоть до родов.

Если при первом исследовании в крови у беременной обнаружены специфические IgM и IgG антитела к возбудителю ветряной оспы, беременную предупреждают о наличии риска врожденной патологии плода, о чем делается запись в медицинской документации. Через 10–14 дней после первого исследования проводят второе исследование с определением авидности IgG антител. При лабораторном подтверждении диагноза (положительные IgM антитела к вирусу ветряной оспы и низкий индекс авидности IgG) женщина предупреждается о высоком риске врожденной патологии плода. При сохранении беременности за женщиной проводят диспансерное наблюдение вплоть до родов.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании типичной везикулезной сыпи по всему телу, в том числе на слизистых и на волосистой части головы. Высыпание претерпевает своеобразную эволюцию и отличается полиморфизмом.

Из лабораторных методов используют ПЦР для обнаружения вирусной ДНК в крови, содержимом везикул и спинномозговой жидкости. Для серологической диагностики применяют ИФА для выявления иммуноглобулинов класса М и G.

Дифференциальный диагноз

Ветряную оспу дифференцируют с энтеровирусной инфекцией (синдром рот—рука—нога), импетиго, стромбулюсом, генерализованными формами герпеса, в редких случаях со скарлатиной и другими заболеваниями, сопровождающимися сыпью.

Прогноз

В типичных случаях заболевание заканчивается выздоровлением. Смертельные исходы наблюдают только при злокачественных формах (генерализованной, гангренозной, геморрагической), а также при развитии тяжелых бактериальных осложнений, преимущественно у детей раннего возраста, особенно новорожденных, и при врожденной ветряной оспе.

У иммунокомпрометированных лиц (пациенты с онкогематологическими заболеваниями или ВИЧ-инфекцией, а также те, кто получает длительно кортикостероидную терапию или другие иммуносупрессивные терапии) имеется высокий риск развития генерализованной ветряной оспы из-за нарушения клеточного иммунитета.

Лечение

Необходимо строго следить за гигиеническим содержанием ребенка, чистотой постельного белья, одежды, рук. С жаропонижающей целью используют ибупрофен (5–10 мг/кг) и парацетамол (Ацетаминофен[®]) (10–15 мг/кг). Салицилатов следует избегать при ветряной оспе, так как может развиваться синдромом Рея. Везикулы смазывают 1% раствором бриллиантового зеленого, растворами цинка оксида (КАЛАМИН ЛОСЬОН[®], Циндол[®]), Фукорцином[®] или 1–2% раствором калия перманганата. Рекомендованы общие гигиенические ванны, полоскание рта дезинфицирующими растворами после еды. При наличии зуда назначают антигистаминные препараты.

При появлении гнойных осложнений показано назначение антибактериальной терапии. Глюкокортикоиды назначают при возникновении ветряночного энцефалита или менингоэнцефалита.

При тяжелых формах, а также пациентам с высоким риском развития осложнений (не вакцинированные подростки ≥ 13 лет, беременные, иммунокомпромитированные пациенты, лица с хроническими кожными заболеваниями, длительно получающие стероиды и салицилаты) назначают противовирусный препарат из группы ацикловира из расчета 15–30 мг/кг в сутки внутрь или внутривенно. Лечение следует начинать как можно раньше. Противовирусные препараты достаточно эффективны и при развитии осложнений ветряной оспы (энцефалит, специфическая пневмония и др.).

Основными задачами этиотропной терапии являются подавление репликации вируса, снижение тяжести заболевания, продолжительности болезни и предотвращение развития осложнений.

У здоровых детей ≤ 12 лет ветряная оспа, как правило, протекает благоприятно, и обычно противовирусную терапию из группы ацикловира не назначают.

Вопросы для самоконтроля

1. Опишите патогенез возникновения сыпи при ветряной оспе.
2. Перечислите заболевания, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз ветряной оспы.
3. Какая тактика наблюдения за беременными в очаге ветряной оспы?
4. Перечислите осложнения ветряной оспы.
5. Назовите показания к вакцинации против ветряной оспы.

Опоясывающий герпес

Опоясывающий герпес (ОГ) — заболевание, вызываемое реактивацией вируса ветряной оспы, сопровождается везикулярными высыпаниями по ходу отдельных чувствительных нервов.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

B02. Опоясывающий лишай [*herpes zoster*].

B02.0.+ Опоясывающий лишай с энцефалитом.

B02.1.+ Опоясывающий лишай с менингитом.

B02.2.+ Опоясывающий лишай с другими осложнениями со стороны нервной системы: постгерпетический(ая) гаглионит узла колена лицевого нерва; полиневропатия; невралгия тройничного нерва.

B02.3.+ Опоясывающий лишай с глазными осложнениями: блефарит; конъюнктивит; иридоциклит; ирит; кератит; кератоконъюнктивит; склерит.

B02.7. Диссеминированный опоясывающий лишай.

B02.8. Опоясывающий лишай с другими осложнениями.

B02.9. Опоясывающий лишай без осложнений.

Этиология и эпидемиология

Заболевание возникает при распространении вируса ветряной оспы периневрально у пациентов, перенесших ветрянку. Доказано, что после перенесенной ветряной оспы вирус многие годы сохраняется в межпозвоноковых ганглиях в виде латентной персистентной инфекции. Циркулирующие гуморальные антитела, равно как и реакции клеточной цитотоксичности, не способны полностью элиминировать внутриклеточно паразитирующий вирус, к тому же интегрированный в геном клетки. При резком ослаблении местного и общего иммунитета возможна активация вируса. Инфекция проявляется в виде локального процесса, связанного с зоной иннервации пораженных сенсорных ганглиев. Заболевание возникает у детей и взрослых, в прошлом перенесших ветрянку. Дети до 15 лет болеют редко (5%). После контакта с больными опоясывающим герпесом серонегативный ребенок может заболеть ветряной оспой. Индекс контагиозности больных опоясывающим герпесом не высок и составляет 10–20%. К факторам риска возникновения опоясывающего герпеса у детей относятся: ветряная оспа у матери во время беременности или первичная инфекция вирусом варицелла зостер до 18 мес, а также иммунодефициты, связанные с дефектом клеточного иммунитета (ВИЧ-инфекция, состояние после трансплантации, онкологические заболевания и др.).

Клиническая картина

Заболелание начинается остро, с повышения температуры тела, появления жжения, зуда, покалывания и боли вдоль пораженных чувствительных нервов. Возможны также общее недомогание, слабость. Вскоре по ходу нервных ветвей появляются покраснение и уплотнение кожи, а затем (к концу 1-х суток, реже — на 2-е сутки) образуются группы тесно расположенных красных папул с быстрой эволюцией в пузырьки величиной 0,3–0,5 см, наполненные прозрачным содержимым (рис. 3.53–3.54, см. цв. вклейку). Сыпь имеет склонность к слиянию. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, а эритематозный фон бледнеет. К концу 1-й — началу 2-й недели болезни пузырьки подсыхают, образуются корочки, которые потом отпадают, оставляя легкую пигментацию. Иногда период высыпания затягивается, могут быть повторные высыпания эритематозных пятен и пузырьков. Увеличиваются регионарные лимфатические узлы. Возможны и более тяжелые формы болезни: буллезная (крупные пузыри), геморрагическая (содержимое пузырьков геморрагическое), гангренозная (образование черного струпа на месте пузырьков с последующим изъязвлением), генерализованная (высыпания отдельных пузырьков на разных участках тела, помимо типичных пузырьков по ходу чувствительных нервов). Генерализованные формы опоясывающего герпеса регистрируются в основном у больных с признаками иммунодефицита.

Чаще всего бывают поражены участки кожи, иннервируемые межреберными нервами, а также по ходу иннервации тройничного нерва. Редко поражаются конечности. Процесс практически всегда односторонний. Рецидивы заболелания встречаются менее чем у 5% переболевших лиц.

Синдром Рамсея Ханта связан с поражением лицевого или слухового нервов и проявляется односторонним парезом мышц лица наряду с характерной сыпью в области наружного уха, барабанной перепонки и/или передних 2/3 языка. Больные могут жаловаться на головокружение, звон и боль в ухе, извращение вкуса. Среди осложнений встречаются остеонекроз нижней челюсти и глухота.

Наряду с тяжелыми вариантами встречаются и abortивные формы. В этих случаях типичные пузырьки не образуются, а имеются сгруппированные папулы, расположенные на эритематозных пятнах.

У детей *herpes zoster* редко сопровождается невралгиями, еще реже невралгии сохраняются после исчезновения сыпи, а у взрослых невралгические боли в пораженной зоне весьма интенсивны и могут держаться много месяцев.

При заболелании беременной опоясывающим лишаем врожденные формы инфекции, вызванной вирусом варицелла-зостер, не возникают из-за отсутствия вирусемии и наличия у матери специфических иммуноглобулинов класса G, защищающих плод.

К осложнениям опоясывающего герпеса относят: энцефалит, миелит, гипо- и гиперпигментацию, образование шрамов, келоидных рубцов, бактериальную суперинфекцию, постгерпетическую невралгию.

Офтальмический опоясывающий герпес связан с высокой частотой осложнений, таких как кератит, увеит, конъюнктивит, склерит, ретракция века,

парезы глазодвигательных мышц, паралитический птоз, вторичная глаукома, неврит зрительного нерва и острый некроз сетчатки с риском двусторонней слепоты.

Диагностика

Диагноз ставят на основании наличия характерных сгруппированных пузырьков на эритематозных пятнах по ходу чувствительного нерва. Из лабораторных методов используют те же, что и при ветряной оспе.

Материалом для лабораторного исследования, в зависимости от клинических проявлений и локализации инфекционного процесса, служит содержимое везикул, сыворотка крови, спинномозговая жидкость, отделяемое носоглотки.

Дифференциальный диагноз

Наибольшие трудности вызывает диффдиагностика с ВПГ (зостериформный простой герпес), когда высыпания локализуются по ходу какого-либо нерва на конечностях, туловище, лице и также могут сопровождаться невралгиями, головной болью и общей слабостью. В этом случае поможет анамнез на наличие перенесенной ветряной оспы и вирусологическое обследование (выявление ДНК вируса из содержимого везикул).

Дифференцируют опоясывающий герпес также с буллезной формой рожистого воспаления, дерматозами; ветряной оспой (в случае генерализованной формы опоясывающего герпеса), со стрептококковым импетиго (при присоединении вторичной инфекции).

Лечение

Основным подходом в терапии опоясывающего герпеса является назначение синтетических ациклических нуклеозидов, действие которых направлено на подавление репликации вируса и купирование клинических симптомов заболевания. Для лечения детей, больных опоясывающим герпесом, рекомендуется назначение ацикловира 20 мг/кг массы тела перорально 4 раза в сутки в течение 5–7 дней. В тяжелых случаях и у иммунокомпрометированных больных ацикловир назначают внутривенно 10–30 мг/кг в сутки. Препарат максимально эффективен при его назначении в первые 72 ч от начала болезни.

В комплексную терапию также можно включить рекомбинантный интерферон альфа-2b с антиоксидантами (витамином Е и аскорбиновой кислотой) (Виферон*) по 1 суппозиторию 150 000 МЕ или 500 000 МЕ (в зависимости от возраста) 2 раза в сутки в течение 10 дней.

При болевом синдроме назначают анальгетики, ибупрофен (Нурофен*). Наружное лечение направлено на ускорение регресса кожных высыпаний, уменьшение признаков воспаления и предупреждение бактериальной суперинфекции. Для этого назначают спиртовые 1–2% растворы анилиновых красителей (метиленовый синий, бриллиантовый зеленый), Фукорцин*.

Антибактериальную терапию применяют у больных с опоясывающим герпесом при присоединении вторичной бактериальной микрофлоры.

Прогноз

Прогноз в большинстве случаев благоприятный. Болезнь заканчивается полным выздоровлением. Иногда бывают рецидивы.

Профилактика ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Больной опоясывающим герпесом является источником вируса варицелла-зостер и представляет эпидемиологическую опасность. в отношении него проводятся такие же профилактические и противоэпидемические мероприятия, как и в отношении больного ветряной оспой.

Больного ветряной оспой и опоясывающим герпесом изолируют дома до 5-го дня с момента последних высыпаний. Госпитализации подлежат только дети с тяжелыми или осложненными формами болезни, их обязательно помещают в мельцеровский бокс.

Детей, бывших в контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем, не болевших ранее и не вакцинированных (или имеющих незавершенный курс вакцинации) против ветряной оспы, изолируют с 11-го до 21-го дня с момента контакта. Используется активная [введение вакцины для профилактики ветряной оспы Варилрикс (Вакцина против ветряной оспы живая аттенуированная)* в первые 72 ч после контакта с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем] и пассивная (введение иммуноглобулина в дозе 0,2–0,5 мл/кг) иммунизация. Заключительную дезинфекцию в очаге инфекции после изоляции не проводят из-за нестойкости вируса. Достаточно проветрить помещение после изоляции больного и сделать влажную уборку. Вакцинация против ветряной оспы в плановом порядке проводится двукратно с минимальным интервалом 6–10 нед, так как 20% детей, получивших только одну дозу вакцины, могут заболеть ветряной оспой. При этом заболевание у вакцинированных протекает с менее выраженной лихорадкой и необильными высыпаниями по сравнению с невакцинированными. Вакцинация против ветряной оспы в плановом порядке в первую очередь показана ранее не болевшим, не привитым или не имеющим завершеного курса иммунизации (привитым однократно) против ветряной оспы, а также лицам, относящимся к группе высокого риска тяжелого клинического течения и осложнений этой инфекции: страдающим тяжелыми хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, метаболическими, эндокринными расстройствами, больным острым лейкозом; лицам, получающим иммунодепрессанты или длительно получающим системные стероиды; лицам, которым планируется проводить лучевую терапию или произвести трансплантацию.

Иммунизация таких лиц проводится при отсутствии симптомов, указывающих на недостаточность клеточного иммунитета и с учетом полной гематологической ремиссии (по результатам анализа крови), при уровне лимфоцитов не менее $1200/\text{мм}^3$.

Для взрослых старше 50 лет существуют живая вакцина Зоставакс и инактивированная вакцина Шингрикс (*Herpes Zoster*) против опоясывающего герпеса. В РФ эти вакцины в настоящее время не зарегистрированы. Есть сообщения о профилактическом приеме ацикловира в течение 7 дней при точно известной дате контакта, начиная с 7 по 10-й день от контакта с больным ветряной оспой/опоясывающим герпесом, например, иммунокомпрометированным пациентам, которым не была проведена вакцинация или не был введен иммуноглобулин.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите факторы риска возникновения ОГ у детей.
2. Укажите основные клинические симптомы ОГ у детей.
3. Перечислите меры экстренной профилактики ветряной оспы в отношении контактных лиц с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем.
4. Перечислите основные показания для проведения пассивной иммунизации.
5. Укажите основные заболевания, с которыми дифференцируют ОГ.

Список литературы

1. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным ветряной оспой, 2015 (разработаны СПбГПМУ, НИИДИ ФМБА России).
2. Методические рекомендации «Простой герпес. Опоясывающий герпес. Цитомегаловирусная инфекция». М.: Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, 2019. 32 с.
3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3525-18 «Профилактика ветряной оспы и опоясывающего лишая».

Цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), цитомегалия — инфекционное заболевание, вызванное герпесвирусом 5-го типа *Cytomegalovirus*, характеризующееся полиморфной клинической симптоматикой и специфической морфологической картиной с присутствием цитомегалических клеток на фоне лимфогистиоцитарных инфильтратов. Особо важное место принадлежит ЦМВИ в патологии плода, новорожденных, детей раннего возраста, для иммуносупрессированных пациентов (онкобольные, лица, перенесшие трансплантацию, ВИЧ-инфицированные).

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

- P35.1. Врожденная цитомегаловирусная инфекция.
- B27.1. Цитомегаловирусный мононуклеоз.
- B25.0. Цитомегаловирусный пневмонит (J17.1).
- B25.1. Цитомегаловирусный гепатит (K77.0).
- B25.2. Цитомегаловирусный панкреатит (K87.1).
- B25.8. Другие цитомегаловирусные болезни.
- B25.9. Цитомегаловирусная болезнь неуточненная.

Этиология

Возбудитель ЦМВИ относится к виду *Cytomegalovirus hominis*, семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesviridae* и роду *Cytomegalovirus*.

Цитомегаловирус (ЦМВ) — самый крупный представитель семейства. Вирусная частица имеет диаметр до 200 нм и состоит из нуклеотида — 2-спиральной молекулы ДНК, нуклеокапсида, тегументного слоя, в состав которого входит структурный белок рр65, и липопротеиновой оболочки, содержащей множественные гликопротеины. Антитела к гликопротеину В и гликопротеину Н определяют гуморальный иммунитет и способны нейтрализовать вирус. Осо-

бенностями ЦМВ является медленная скорость репликации, возможность репликации без повреждения клетки, сравнительно низкая вирулентность, резкое подавление клеточного иммунитета. Весь процесс репликации ЦМВ занимает не менее 72 ч. Его условно можно разделить на три стадии: быстрая или ранняя (немедленная) занимает около 4 ч, ранняя — около 20 ч и поздняя — не менее 48 ч. Результатом прохождения каждой из стадий является синтез специфических белков вируса, позволяющих ему контролировать обменные процессы в клетке хозяина. Известна только малая часть из более чем 200 белков ЦМВ, которые кодируются вирусным геномом. К ним относятся как структурные, так и неструктурные вирусные белки. Среди первых известен белок тегумента рр65, наличие которого в клетке свидетельствует о законченной вирусной репликации и образовании инфекционно активного вируса. Ко вторым относят продукты ранних фаз репликации вируса, в том числе белок рр72. Синтез вирусного генома начинается в ядре клетки хозяина, а завершается сборка новой вирусной частицы в цитоплазме. На основе моноклональных антител к белкам трех фаз репликационного цикла сегодня базируются методы диагностики ЦМВИ, позволяющие определить активность вируса в организме.

Выделено не менее 4 штаммов ЦМВ: Керт, Towne-125, Davis и AD169, которые отличаются по структуре молекулы ДНК и выявляются молекулярными методами исследования. Штаммы ЦМВ могут варьировать по вирулентности и патогенности, тканевому тропизму.

ЦМВ поражает практически все клетки и органы человека, т.е. является пантропным вирусом, хорошо проникает через плаценту, вызывая тяжелые пороки развития и гибель плода.

Вирус хорошо культивируется в культуре фибробластов эмбриона человека. При размножении в клетке он вызывает цитопатический эффект с образованием гигантских клеток вследствие увеличения ядра и цитоплазмы. У больных цитомегалией вируссодержащие клетки можно обнаружить в слюне, осадке мочи, спинномозговой жидкости, а также в пораженных органах. Вирус термостабилен, инактивируется при температуре 56 °С, хорошо сохраняется при комнатной температуре, быстро теряет инфекционность при замораживании, чувствителен к эфиру и дезинфицирующим средствам, устойчив к антибиотикам. Животные не чувствительны к ЦМВ. Заболевание возникает только у человека.

Эпидемиология

ЦМВ — широко распространенный вирус, поражающий людей всех возрастов, способный пожизненно персистировать в организме инфицированного человека. В зависимости от социально-экономического уровня жизни от 20 до 60% детей и от 40 до 95% взрослых в мире инфицировано ЦМВ, о чем свидетельствуют обнаруженные у них вирусспецифические антитела класса IgG. Большинство людей переносят скрытую латентную или интаппарантную форму болезни еще в раннем возрасте.

ЦМВ — наиболее частый возбудитель врожденной инфекции. Среди беременных женщин частота выявления антител к вирусу колеблется от 40 до 90%. У 4–5% беременных вирус выделяется с мочой, в соскобах с шейки

матки его определяют у 10% женщин. Передача инфекции плоду, как правило, осуществляется трансплацентарно вследствие либо первичного инфицирования матери во время беременности, либо в результате реактивации латентной инфекции. При первичном инфицировании беременной вероятность инфицирования плода составляет 40–50%, при реактивации латентной инфекции — около 1–2%. У 5–15% новорожденных при первичном инфицировании беременной отмечается манифестная врожденная ЦМВИ, когда наблюдаются тяжелые формы болезни и возможен летальный исход. По данным Н.В. Каражас (1997), у многих выживших детей в дальнейшем остается опасность формирования серьезных осложнений: отставание в умственном развитии (28%), нейромышечные нарушения (58%), в том числе церебральный паралич, а также соматосенсорная недостаточность, потеря слуха (20%), нарушение зрения (24%). Реактивация латентной инфекции во время беременности наблюдается у 6–20% женщин. У новорожденных, умерших от различных причин, ЦМВ в слюнных железах обнаруживают в 10–30% случаев, а признаки генерализованной ЦМВИ выявляют у 5–15%. Примерно 20% кормящих матерей, имеющих IgG к ЦМВ, выделяют вирус с грудным молоком, слюной, мочой, калом, являясь источником заражения детей. В грудном возрасте ЦМВ заражаются 5–30% детей, но инфекция у них протекает, как правило, в субклинической форме. Однако из-за способности ЦМВ нарушать многие звенья иммунного ответа возможно формирование вторичных иммунодефицитных состояний, приводящих к реактивации латентного вируса и развитию многообразных клинических проявлений с поражением различных органов и систем в любом возрасте. В России у больных СПИДом генерализованная ЦМВИ развивается более чем в 40% случаев.

Источником ЦМВИ является только человек, больной или вирусоноситель. Вирус может находиться во всех биологических жидкостях и выделениях человека: крови, моче, слюне, цервикальном и вагинальном секретах, слезах, сперме, амниотической и ЦСЖ, грудном молоке, отделяемом носоглотки, фекалиях. К источникам инфекции относятся органы и ткани, используемые для трансплантации. Таким образом, передача инфекции возможна воздушно-капельным, контактно-бытовым, парентеральным и половым путем. На сегодняшний день является серьезной медицинской проблемой парентеральный путь передачи ЦМВ при переливании крови или ее препаратов и при трансплантации органов и тканей. Вирус обнаруживается у доноров крови в 60% случаев, а риск передачи ЦМВ равен 3% на каждую трансфузионную единицу.

Патогенез

Входными воротами для ЦМВ в анте- и интранатальном периодах могут быть плацента, плодные оболочки, кожный покров, эпителий дыхательных путей и пищеварительного тракта. Последние два пути проникновения вируса наблюдаются и в постнатальном периоде.

При проникновении вируса в кровь он репродуцируется в лейкоцитах, в клетках моноцитарно-макрофагальной системы и пожизненно персистирует в лимфоидных органах. При этом он защищен от воздействия специфических циркулирующих антител и интерферона. ЦМВ может находиться в латентном

состоянии, может быть в стадии активной репликации без развития органичных поражений или быть причиной клинически выраженных локализованных или генерализованных форм. При этом важнейшую роль играет система клеточного иммунитета, особенно активные NK-клетки (естественные киллеры). При отсутствии или уменьшении их активности (например, у больных с синдромом Чеднака—Хигаси) наблюдается повышенная восприимчивость к вирусу цитомегалии. Имеет значение и недостаточный фагоцитоз. Обязательным условием реактивации ЦМВ, находящегося в латентном состоянии, а также для интенсивной репликации вируса при первичном или повторном инфицировании является снижение количества CD4-лимфоцитов-хелперов. Физиологическая иммунная недостаточность детей раннего возраста, иммунодефицит, вызванный беременностью, антропогенным воздействием человека на окружающую среду, ятрогенными вмешательствами, а также ВИЧ-инфекция обуславливают реактивацию ЦМВ и клинические проявления болезни.

При развитии иммунодефицитного состояния наступает вирусемическая фаза, когда свободный от клеток вирус или вируссодержащие лейкоциты поражают основные органы мишени: слюнные железы, почки, сердце, респираторный и генитальный тракт, печень, мозговую паренхиму, с последующим размножением в фибробластах, эпителиальных клетках и эндотелии. Основными переносчиками вируса в острой фазе процесса являются гранулоциты. В процесс могут вовлекаться поджелудочная железа, надпочечники, глаза, кожа, кости, пищевод, желудок, кишечник и плацента. ЦМВ может поражать амниотическую мембрану, ухудшая цитотрофобласт-индуцированный лимфангиогенез и ремоделирование сосудов в плаценте, задерживая правильное развитие клеток-предшественников трофобласта, одновременно вызывая врожденную провоспалительную иммунную реакцию. Это приводит к гипоксии плода, задержке внутриутробного развития и возможным последующим гипоксическим повреждениям головного мозга. Степень поражения плода определяется сроками антенатального инфицирования и вирусной нагрузкой в размножающихся клетках — чем меньше гестационный возраст, тем более выражена альтерация (разрушение) тканей с формированием пороков развития. Особенно быстро ЦМВ размножается в астроцитарных и глиальных клетках, что объясняет микрогирию, микроцефалию и другие пороки ЦМВ-инфицированного мозга детей. По мере увеличения сроков гестации в клинической картине инфекционного заболевания плода преобладают симптомы системного воспаления с выраженной пролиферацией и экссудацией. У 1/3 умерших от ЦМВИ новорожденных (из них 60% — недоношенные) при морфологическом исследовании выявляют пороки развития, у 43% — признаки генерализованной внутриутробной инфекции с геморрагическими и ишемическими инфарктами (в том числе в головном и спинном мозге).

ЦМВИ может быть причиной недонашивания беременности и мертворождения. При инфицировании во время прохождения родовых путей или сразу после рождения заболевание проявляется в постнатальном периоде в виде локализованного поражения слюнных желез или в генерализованной форме.

Важное значение имеет эпителиотропность вируса, особенно к эпителию железистых органов.

В процессе вирусной трансформации происходит разрушение инфицированных клеток, что приводит к развитию клиники заболевания. В основе повреждения клеток ЦМВ лежат 2 механизма: непосредственное цитолитическое воздействие вируса, примером которого может служить развитие ретинита у иммунокомпрометированных пациентов со СПИДом, и опосредованный иммунный ответ самого организма, как происходит в случае ЦМВ-пневмонии, когда на фоне жизнеугрожающей клиники заболевания и яркой воспалительной картины в легких репликация вируса выражена очень слабо. Основным «очагом» латентной ЦМВИ в организме являются предшественники клеток гранулоцитарно-моноцитарного ряда, эндотелиальные клетки сосудов микроциркуляторного русла, альвеолярные макрофаги, Т-лимфоциты и стромальные клетки костного мозга, где происходит персистенция вирусного генома без признаков репликации и инфекционного процесса. Иммунный ответ на ЦМВ включает гуморальные и клеточные факторы защиты. На ранних этапах развития инфекции, когда вирус еще персистирует внутри клетки, основную функцию иммунного ответа берут на себя неспецифические его компоненты — нормальные киллеры — НК-клетки и система интерферонов. Из специфических компонентов наибольшее значение имеет выработка генераций цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD4^+$ и $CD8^+$) в ответ на синтез ранних антигенов ЦМВ. Гуморальное звено иммунитета не играет значительной роли в защите организма от ЦМВ. Специфические противовирусные антитела действуют на ЦМВ, находящийся внеклеточно, и направлены в основном на гликопротеин В. Они способны блокировать внедрение вируса в клетку и передачу его от одной клетки к другой. Именно поэтому возможна трансплацентарная передача вируса плоду от серопозитивной матери, инфицирование плода в процессе родов при попадании к нему вируса с цервикальным секретом и даже передача вируса с грудным молоком, несмотря на пассивные материнские антитела. ЦМВ оказывает иммуносупрессивное действие на организм. У пациентов с активной ЦМВИ отмечается супрессия антигенстимулированного пула Т-клеток на качественном и количественном уровне, угнетается гуморальное звено иммунитета, развивается вторичный иммунодефицит. ЦМВ вызывает дисфункцию макрофагов, дефицит продукции интерлейкинов, угнетает продукцию интерферона. ЦМВИ является фоном для развития аутоиммунных и иммунокомплексных заболеваний.

Патоморфология

ЦМВ, проникая в клетки, вызывает в них специфические изменения: клетки увеличиваются в размерах, в их ядрах появляются специфические гранулы — включения так называемого А типа Кодри. Такие клетки и их ядра больше обычных в 2–4 раза, достигают размеров 28–30 мкм, а их интрануклеарные включения окружены особой мембраной-нимбом, придающим им вид «совиного глаза». При латентной ЦМВИ клетки не увеличиваются в размерах, но также содержат вирусспецифические антигены в небольшом количестве только в ядре клетки, находящиеся в неактивном состоянии. Патоморфологические изменения в органе характеризуются выраженным

фиброзом. В инфильтратах преобладают мононуклеары и Т-лимфоциты, выделяющие лимфокины, которые стимулируют фибробласты, что приводит к фиброзированию и усиленному тромбообразованию. Таким образом, узелковые инфильтраты, фиброз железистых органов, кальцификаты во внутренних органах, образование железистоподобных структур эпителием желудочков мозга также являются морфологическими особенностями ЦМВИ.

При локализованной форме изменения происходят почти исключительно в слюнных железах, преимущественно в околоушных, реже — в подчелюстных и очень редко — в подъязычных. Цитомегалические клетки (цитомегалы) формируются в эпителии слюнных трубок и выводных протоков. При генерализованной форме цитомегалическому метаморфозу подвергаются клетки эпителия практически всех органов и систем: в легком — бронхи, бронхиолы, альвеолоциты и бронхиальные железы; в почках — извитые канальцы и капсулы клубочков; в печени — желчные протоки; в кишечнике — кишечные железы, ворсинки и т.д. Следствием этого становится формирование очаговой или интерстициальной пневмонии, подострого холестатического гепатита, очагового нефрита, катарального или язвенного энтероколита и др. Возможны пороки развития кишечника и других висцеральных органов. При поражении мозга возникают очаговые некрозы и кальцификаты, характерны изменения в перивентрикулярных областях.

Клиническая картина

Способность ЦМВ реплицироваться в любых клетках человеческого организма определяет многообразие клинических форм болезни.

Различают врожденную и приобретенную цитомегалию. Также ЦМВИ классифицируют по клиническим проявлениям: латентные, субклинические и клинически выраженные (манифестные) формы болезни, протекающие по типу острой, подострой и хронической инфекции. Считают, что соотношение манифестных и бессимптомных форм составляет 1:10. По степени тяжести выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы болезни. При легкой степени тяжести поражения внутренних органов незначительны, не сопровождаются функциональными нарушениями, при среднетяжелой степени отмечаются поражения внутренних органов, сопровождающиеся функциональными нарушениями, при тяжелой степени резко выражена интоксикация, наблюдается генерализованный характер поражения внутренних органов с тяжелыми функциональными нарушениями.

Врожденная ЦМВИ. Клиническая классификация:

Острая врожденная ЦМВИ имеет следующие клинические формы.

- ▶ манифестная форма (с указанием ведущих проявлений);
- ▶ субклиническая форма (с указанием способа верификации диагноза);
- ▶ осложнения.

Среди новорожденных с врожденной ЦМВИ наблюдается высокая частота недоношенности (более 30%), задержка внутриутробного развития (50%), микроцефалия и желтуха (50%), гепатоспленомегалия (60–67%).

Манифестная форма врожденной ЦМВИ является результатом трансплacentарного заражения плода, как правило, при первичной ЦМВИ у бере-

менной во II или начале III триместра беременности, хотя описаны случаи, обусловленные реактивацией инфекции. Часто бывает генерализованной, с поражением многих органов и систем.

Если заражение происходит в ранние сроки беременности, возможны гибель плода и самопроизвольный выкидыш; также не исключено тератогенное действие ЦМВ (пороки развития: микроцефалия, микрогирия, гидроцефалия, нарушение архитектоники вещества головного мозга с развитием олигофрении) (рис. 3.55–3.56, см. цв. вклейку). Поражение сердечно-сосудистой системы проявляется дефектом межжелудочковой и межпредсердной перегородок, фиброэластозом эндокарда, пороками развития клапанов аорты, легочного ствола. Описаны пороки развития ЖКТ, почек, нижних конечностей, легких и других органов.

При заражении в поздние сроки беременности пороков развития обычно не бывает. Заболевание в этих случаях проявляется сразу после рождения. Первыми признаками болезни являются: низкая масса при рождении; желтуха, обусловленная как поражением печени (гепатит, цирроз), атрезией желчных ходов, так и повышенным гемолизом эритроцитов; гепатолуциальный синдром; геморрагический синдром (петехии, мелена и др.) как следствие тромбоцитопении и коагулопатии; интерстициальная пневмония; менингоэнцефалит; внутрижелудочковые кровоизлияния; миокардит; интерстициальный нефрит; энтерит; колит; фиброз и поликистоз поджелудочной железы; хориоретинит; кератоконъюнктивит. В ликворе обнаруживается повышение белка, плеоцитоз. При проведении нейросонографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга выявляют перивентрикулярные изменения, кальцификаты, вентрикуломегалию, микроцефалию. Выявление кальцификатов свидетельствует о высоком риске нарушения слуха и когнитивных функций в будущем и неблагоприятном психоневрологическом прогнозе. В дальнейшем формируется атипичный рисунок извилин коры в виде лиссэнцефалии или полимикрогирии, гипоплазия мозжечка, атрофия коры головного мозга и задержка миелинизации. Летальность составляет 10–20%. Состояние детей сразу после рождения бывает тяжелым. Отмечается вялость, сонливость, мышечная гипотония, гипорефлексия, плохой аппетит, срыгивания, снижение тургора тканей, повышение температуры тела, неустойчивый стул. Особенно характерна триада симптомов: желтуха, гепатоспленомегалия и геморрагическая пурпура, включая петехии и экхимозы, придающие коже ребенка вид «оладьев с черникой». В большинстве случаев желтуха появляется в первые двое суток и бывает выраженной. У всех детей моча становится насыщенной в результате увеличения концентрации желчных пигментов и уробилина. Кал частично обесцвечивается. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3–7 см, а селезенка — на 5–10 см (рис. 3.57, см. цв. вклейку). Геморрагический синдром представлен экхимозами, петехиями на коже, рвотой «кофейной гущей». Иногда геморрагические проявления выходят на первый план, а желтуха появляется позднее и неярко выражена. Нарастание массы тела замедленное, впоследствии отмечается гипотрофия II–III степени. При исследовании крови выявляют гипохромную анемию с эритробластозом, ре-

тникулоцитозом, лейкоцитозом, умеренной тромбоцитопенией. В сыворотке крови билирубин увеличен до высоких значений, причем почти половину составляет свободная фракция. Активность АЛТ, АСТ возрастает в 2–5 раз, щелочной фосфатазы — в 2–3 раза, резко повышено содержание общего холестерина, β -липопротеидов, понижено содержание общего белка и альбуминов при умеренном повышении содержания α - и γ -глобулинов. Уровень протромбина в разгар заболевания может не отличаться от нормы, значение тимоловой пробы повышается незначительно.

Субклиническая форма врожденной ЦМВИ клинически и инструментально себя не проявляет. Диагноз устанавливается лабораторно. У значительной части таких детей (от 15 до 20%) в течение первых 3–6 мес жизни постепенно начинают формироваться задержка психомоторного развития, нейросенсорная тугоухость, хориоретинит, дефекты зубов (аномалии прикуса, желтый цвет эмали), которые являются «поздними» проявлениями врожденной ЦМВИ. Снижение слуха вплоть до глухоты может прогрессировать в течение нескольких лет.

К осложнениям врожденной ЦМВИ, которые возникают при манифестной форме у 60% детей и у 6% при субклинической форме, относят: микроцефалию, детский церебральный паралич, эпилепсию, атрофию зрительных нервов, задержку развития и низкий IQ, хронический гепатит, цирроз печени, атрофию желчных ходов, кистозные дисплазии почек, пневмосклероз, глухоту.

Приобретенная ЦМВИ. Инкубационный период колеблется от 15 до 90 дней.

Инфицирование новорожденных обычно происходит при прохождении через родовые пути, от матери при кормлении грудью, обслуживающего персонала — носителей вируса, в результате семейных контактов. Выделение ЦМВ с грудным молоком достигает максимума к 4–8 нед кормления, завершается к 12 нед. Риск передачи вируса зависит от вирусной нагрузки в молоке. У доношенных новорожденных при инфицировании через грудное молоко отмечаются, как правило, субклинические формы болезни. Остаточные проявления не наблюдаются. Описаны случаи энтероколита и гепатита с синдромом холестаза и минимальным цитолизом. Опасно инфицирование через грудное молоко для недоношенных детей весом менее 1000 г, сроком гестации меньше 30 нед. У них возможно развитие генерализованной ЦМВИ с поражением многих органов и систем и формированием эрозивно-язвенного поражения кишечника (так называемые сепсис-подобные формы).

Приобретенная ЦМВИ у иммунокомпетентных взрослых и детей, как правило, протекает в субклинической форме или в виде бессимптомной сероконверсии. В клинической картине возможны длительная, преимущественно субфебрильная лихорадка, астенический синдром, лимфаденопатия с катаральным синдромом или с изолированным поражением слюнных желез (салоаденитом), чаще околоушных, реже подчелюстных и подъязычной желез, либо совмещенным с поражением висцеральных органов. Однако, в отличие от врожденной, приобретенная цитомегалия относительно редко генерализуется.

У 10–15% детей наблюдается клиника ИМ, который без вирусологического и серологического обследования трудно дифференцировать

от ИМ, связанного с ВЭБ, вирусом герпеса человека (ВГЧ-6 и ВГЧ-7) и другими лимфотропными возбудителями. В клинической картине болезни наряду с типичными симптомами ИМ (лихорадка, лимфаденопатия, синдром ангины, гепатоспленомегалия) возможны высыпания на коже, имеющие характер васкулита уже на первой неделе болезни, а не только на 7–10-й день на фоне терапии бета-лактамами антибиотиками, катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей, гастроинтестинальные расстройства, артралгии, миалгии, сиаденоит, панкреатит. Отличительными дифференциально-диагностическими признаками ЦМВ-мононуклеоза являются продолжительная лихорадка, длительный субфебрилитет, выраженный астенический синдром, умеренная лимфаденопатия, гипертрофия миндалин чаще без наложений, гепатоспленомегалия, минимальные признаки цитолиза, нейтрофилез на первой неделе болезни, тромбоцитоз и лимфоцитоз в разгаре болезни; атипичная трансформация лимфоцитов отмечается в половине случаев. Проба на гетерофильные антитела при ЦМВ-мононуклеозе отрицательная.

Посттрансфузионная цитомегалия протекает как ИМ. Ее ведущим проявлением является гепатит. Инкубационный период составляет от 20 до 60 дней. У ребенка постепенно повышается температура тела, увеличиваются лимфатические узлы, а также печень и селезенка, возможны головные боли, анорексия, боли в животе, слабость и ощущение недомогания. Слизистая оболочка ротоглотки умеренно гиперемирована, отечна, небные миндалины увеличены, но наложения встречаются редко. Появляются желтуха, темная моча, повышение в сыворотке крови уровня конъюгированного билирубина, активности щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ.

У лиц с дефектами иммунитета — онкологических больных, при ожоговой травме, лучевой болезни, после трансплантации органов, на фоне приема цитостатиков, иммунодепрессивных и кортикостероидных препаратов, при ВИЧ-инфекции — манифестация ЦМВИ проявляет себя широким спектром клинических симптомов от сиаденоита и мононуклеоза до тяжелых органных поражений. В процесс последовательно вовлекаются многие органы и системы. Заболевание проявляется высокой продолжительной лихорадкой, общеинфекционным токсикозом, поражением легких (интерстициальная пневмония), ЖКТ (язвенно-некротический энтероколит и эзофагит), сердечно-сосудистой системы (миокардит), явлениями паренхиматозного гепатита (слабая иктеричность кожи, увеличение конъюгированного и неконъюгированного билирубина, повышение активности печеночно-клеточных ферментов и др.), энцефалита (судорожная готовность, нарушение сознания, очаговые симптомы), ретинита. Течение болезни длительное. Ежедневные повышения температуры тела до 39–40 °С нередко сопровождаются ознобами, продолжаются 2–4 нед и более. Манифестация инфекции у таких больных возможна как на фоне первичного инфицирования, так и на фоне реактивации латентной инфекции. Встречается и смешанная инфекция, вызванная собственным и донорским штаммами вируса. Наибольшее клиническое значение имеют пневмония, поражение ЖКТ и ретинит.

ЦМВ-пневмония проявляет себя интерстициальным поражением легких — появляются лихорадка, сухой коклюшеподобный кашель, состояние быстро ухудшается, нарастают симптомы дыхательной недостаточности (одышка, втяжение податливых участков грудной клетки, цианоз). На рентгенограмме грудной клетки выявляется диффузная двусторонняя сетчатая перестройка легочного рисунка. Смертность от ЦМВ-пневмонии у пациентов после трансплантации костного мозга достигает 90% и более.

Поражение ЦМВ ЖКТ проявляет себя эзофагитом, гастритом, гастроэнтеритом, стенозом привратника, гепатитом, панкреатитом, колитом и холециститом. Характерны симптомы — тошнота, рвота, дисфагия, боль в эпигастрии, желтуха, водянистая диарея, возможен гемоколит. Гепатит ЦМВ-этиологии может протекать как хроническая реакция отторжения трансплантата, когда дифференциальная диагностика этих состояний представляет большие трудности, даже при биопсии. ЦМВ-ретинит встречается более чем у 90% взрослых, больных СПИДом, и является у них самой частой причиной слепоты, может быть проявлением врожденной ЦМВИ. Вирус вызывает некроз сетчатки глаза с характерными периваскулярными инфильтратами и кровоизлияниями, которые напоминают «лесной пожар». У детей клинически может проявлять себя косоглазием и неспособностью фиксировать взгляд на предмете, проследить за его передвижением. При возникновении хориоретинита отмечается неблагоприятный психоневрологический прогноз.

ЦМВ, повреждая стенку сосуда, является одним из факторов, участвующих в патогенезе атеросклероза, вызывает склероз сосудов трансплантата и рецидив стеноза после ангиопластики.

Диагностика

Клиническая диагностика ЦМВИ, как правило, вызывает большие затруднения, так как сходные клинические симптомы встречаются при многих заболеваниях. Определенное диагностическое значение для постановки диагноза ЦМВИ может иметь эпидемиологический анамнез.

В периферической крови у больных ЦМВИ часто обнаруживают лимфоцитоз и атипичные мононуклеары, тромбоцитоз. На первой неделе болезни возможен нейтрофилез. У больных ЦМВИ не бывает положительной реакции на гетерофильные антитела.

Решающее значение для диагноза ЦМВИ имеет проведение комплексной серологической и вирусологической диагностики, включающей обнаружение ДНК-вируса в биологических средах методом ПЦР и/или вирусных белков, кодируемых сверхранними и ранними генами (pp 72) и белков тегументного слоя (pp65) при репликации вируса на культуре клеток с помощью моноклональных антител в непрямой РИФ и быстром культуральном методе, выявление в сыворотке крови методом ИФА специфических антител класса IgM, IgA, IgG и определение авидности антител класса IgG.

Для ранней диагностики первичной ЦМВИ у беременной необходимо обнаружение антител к вирусу класса IgM и IgG с низкой авидностью в срок до 12–16 нед гестации. Прогностическое значение имеют положительные результаты ПЦР на ДНК ЦМВ секрета шейки матки.

Согласно мнению международной группы экспертов Консенсуса 2017 г., беременной должно быть назначено обследование на наличие специфических антител к ЦМВ класса IgG, IgM, и IgA в том случае, если у нее отмечаются такие неспецифические симптомы, как лихорадка, головная боль, слабость, вялость, не связанные с какой-то конкретной инфекцией, или когда результаты УЗИ или магнитно-резонансной томографии подозрительны на врожденную инфекцию плода.

Для диагностики ЦМВИ у новорожденных необходимо применять культуральные методы исследований или ПЦР, так как установлено, что серологический ответ по выработке специфических фетальных антител класса IgM недостаточен в силу неэффективности работы иммунной системы плода. Необходимы положительные результаты ПЦР на ДНК ЦМВ в слюне и/или моче в первые 21 день жизни. Рекомендуется ранний забор биологических жидкостей уже в первые 24 ч жизни. В сложных для диагностики случаях и для оценки эффективности противовирусной терапии необходимо проведение ПЦР на наличие ДНК ЦМВ в стерильных средах (кровь, ликвор, биопсийный материал) и оценка вирусной нагрузки в динамике.

У детей старше 3 нед жизни дифференцировать врожденную ЦМВИ от приобретенной с помощью ПЦР и ИФА практически невозможно. Если у ребенка происходит постепенное снижение в крови уровня специфических антител класса IgG и исчезновение их к 6–9 мес жизни при отрицательных результатах ПЦР на ДНК ЦМВ, то можно говорить об имевшихся у ребенка трансплацентарных материнских антителах и отсутствии инфицирования.

Для диагностики острой активной ЦМВИ в других возрастных группах необходимо не только выявление специфических антител класса IgM, низкоавидных антител класса IgG, но и установление факта активной репликации ЦМВ, о чем свидетельствует обнаружение ДНК ЦМВ и/или вирусного антигена поздней стадии репликации (pp65) в биологических средах от больного. Обнаружение структурного вирусного антигена pp65 в биологическом материале считается специфическим и чувствительным методом, доказывающим наличие у больного инфекционно активного вируса. Установлено, что максимальная вирусная нагрузка ЦМВ наблюдается в слюне и моче, а вирурия (выделение вируса с мочой) может сохраняться до 18 мес после перенесенной активной инфекции.

Дифференциальный диагноз

Врожденную форму ЦМВ-инфекции необходимо дифференцировать с краснухой, токсоплазмозом, сифилисом, листериозом, другими герпесвирусными инфекциями, гемолитической болезнью новорожденных, наследственными заболеваниями. Приобретенные формы ЦМВ-инфекции дифференцируют с ИМ ВЭБ-, ВГЧ-6-, ВГЧ-7-этиологии, синдромом хронической усталости, ВИЧ-инфекцией, эпидемическим паротитом, токсоплазмозом, вирусными гепатитами, псевдотуберкулезом и иерсиниозом, брюшным тифом и др.

Лечение

На сегодняшний день антенатальной профилактикой врожденной ЦМВИ является введение беременной с активно текущей ЦМВ-инфекцией имму-

ноглобулина человека антицитомегаловирусного (Цитотекта[®]) из расчета 200 МЕ/кг в сутки внутривенно в течение 3 дней, что способствует элиминации вируса к возрасту ребенка 6 мес жизни. Международная группа экспертов Консенсуса 2017 г., однако, высказала другое мнение, согласно которому не рекомендуется профилактировать врожденную ЦМВИ введением беременным анти-ЦМВ-иммуноглобулина, назначением противовирусных препаратов в связи с недостаточными доказательствами их безопасности и эффективности. Проведенные рандомизированные исследования не выявили значимой пользы от введения иммуноглобулина, но выявили акушерские осложнения — преждевременные роды, преэклампсию, задержку роста плода. Фоскарнет натрия и цидофовир[®] противопоказаны при беременности, так как нефротоксичны и потенциально канцерогенны, ганцикловир также противопоказан из-за риска гонадного дисгенеза и развития нейтропении у плода. Ацикловир и валганцикловир могут снижать вирусную нагрузку ЦМВ в фетальной крови, но окончательный результат этой терапии пока исследуется.

Новорожденным при угрожающей жизни манифестной форме острой врожденной ЦМВИ назначается ганцикловир — синтетический ациклический нуклеозид, аналог гуанина, который ингибирует ДНК-полимеразу ЦМВ и, следовательно, его репликацию. Препарат особенно эффективен при ЦМВ-поражении ЦНС и глаз. Ганцикловир вводят внутривенно в течение часа в дозе 6 мг/кг (разовая доза) 2 раза в день. Курс — 14–21 день. При необходимости продолжения терапии переходят на прием внутрь в дозе 6 мг/кг в сутки. Ганцикловир назначается детям с иммунодефицитом, реципиентам внутренних органов, больным ВИЧ-инфекцией, у которых имеются клинические и вирусологические признаки поражения внутренних органов — пневмония, энтерит, энцефалит, ретинит.

Детям со среднетяжелой формой ЦМВИ назначается валганцикловир — пролекарство ганцикловира — моновалидовый эфир с высокой пероральной биодоступностью в дозе 16 мг/кг 2 раза в сутки до 6 мес (но не более). Валганцикловир менее токсичен по сравнению с ганцикловиром. Если у больных, леченных ганцикловиром, нейтропения развивается в 34% случаев, то при лечении валганцикловиром такое осложнение отмечается у 20% больных (Red Book, 2015). Во время лечения обязательно контролировать уровень нейтрофилов в крови (до 6 нед лечения — еженедельно, затем — на 8-й неделе, впоследствии — ежемесячно). Также ежемесячно необходим контроль уровня трансаминаз. До 3 лет необходима проверка слуха — 1 раз в 6 мес, затем — в подростковом возрасте (10–12 лет).

Альтернативой ганцикловирu служат фоскарнет натрия и цидофовир[®], но опыт применения их у детей ограничен. Из-за выраженной токсичности их применяют только в исключительных случаях при устойчивости к ганцикловирu.

Безопасным методом лечения при ЦМВИ у детей является введение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного (Цитотекта[®]), в 1 мл которого содержится 100 МЕ нейтрализующей активности. Иммуноглобулин человека действует на ЦМВ, находящийся в сво-

бодной циркуляции в крови, и не влияет на вирус, персистирующий внутриклеточно. Препарат вводят внутривенно в дозе 1 мл/кг через день или 4 мл/кг каждые 4 дня. Обычный курс — не менее 6 введений. Критерий эффективности — отрицательные результаты ПЦР-диагностики на ДНК ЦМВ через 1 мес после окончания лечения. По имеющимся данным, хороший иммуномодулирующий эффект оказывает и введение внутривенного нормального иммуноглобулина, который не уступает по эффективности иммуноглобулину против ЦМВ.

Новорожденным с бессимптомной формой и легкой степенью тяжести врожденной ЦМВИ, изолированной сенсорной глухотой противовирусная терапия не рекомендуется, за исключением препарата иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного (Цитотекта[®]) при наличии копий ДНК ЦМВ в доступных биологических средах.

В комплексном лечении ЦМВИ показано включение иммуномодулирующего препарата интерферона альфа-2b в комплексе с антиоксидантами [интерферон альфа-2b (Виферон[®]) суппозитории]. Новорожденным, родившимся на сроке более 34 нед беременности, назначается по 150 000 МЕ 2 раза в сутки, меньше 34 нед беременности — по 150 000 МЕ 3 раза в сутки курсом 5 сут. Рекомендуется проведение от 2 до 5 таких курсов с интервалом между курсами 5 сут.

Объем и характер патогенетической терапии определяются ведущими синдромами. При наличии острого хориоретинита назначается парабульбарное и системное введение глюкокортикоидов по назначению офтальмолога.

Профилактика

Мероприятия в очаге не проводятся. Необходимо обеспечить больного отдельной посудой, предметами ухода. После клинического выздоровления ребенок допускается в образовательную организацию без противоэпидемических ограничений. Карантинно-изоляционные мероприятия в отношении контактных лиц не организуются.

Профилактика ЦМВИ среди женщин детородного возраста сводится к просветительской работе по снижению риска заражения, который наиболее высок у серонегативных женщин, контактирующих с инфицированными детьми первых лет жизни, длительно выделяющих ЦМВ в слюне и моче, особенно в детских садах. Во избежание заражения серонегативным женщинам не следует целовать детей и пользоваться их столовыми приборами, важно тщательно мыть руки после смены пеленок и белья. Необходимо соблюдать правила личной гигиены и уменьшить контакт беременной с инфицированными жидкостями (моча, слюна, кровь, сперма), что сокращает сероконверсию к ЦМВ, а следовательно, и риск врожденной ЦМВИ плода. Длительное время передача ЦМВ с грудным молоком рассматривалась как естественная иммунизация без развития клинически значимых форм ЦМВИ. В настоящее время известно, что передача вируса с грудным молоком может быть опасна для новорожденных с экстремально низким весом при рождении (менее 1500 г). Однако нельзя забывать, что потенциальные преимущества грудного молока превышают риск развития острой ЦМВИ. Поэтому рекомендуется замораживание и пастериза-

ция грудного молока, которые снижают риск передачи вируса. При этом кратковременная пастеризация (5 с при 62 °С) оказалась более эффективной, чем замораживание.

Для предупреждения парентерального заражения ЦМВ для гемотрансфузий целесообразно использовать кровь и ее компоненты только от серонегативных доноров. При пересадке органов нельзя допускать пересадку от серопозитивных доноров серонегативным реципиентам.

Для профилактики ЦМВИ у реципиентов внутренних органов с высоким риском ЦМВ-осложнений (у серонегативных реципиентов от серопозитивных доноров) применяется ганцикловир. Также для профилактики ЦМВИ успешно применяют ацикловир или валацикловир у детей старше 12 лет внутрь или внутривенно в дозе 2 г 4 раза в день длительно (до 90 дней и больше). Сегодня в фазе клинических испытаний находится несколько вакцин против ЦМВ. Продемонстрирована эффективность рекомбинантной ЦМВ-вакцины против гликопротеина В с адьювантом MF59, при введении которой сероконверсия была получена у 50% серонегативных женщин и у подростков в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 2 фазы этой вакцины. Однако остается еще много вопросов в связи с постепенным ослаблением приобретенного иммунитета.

Согласно мнению международной группы экспертов Консенсуса 2017 г., все медицинские работники должны обладать знаниями в отношении ЦМВИ и ее профилактики.

Вопросы для самоконтроля

1. Охарактеризуйте клинические проявления врожденной ЦМВИ.
2. Назовите клинические формы приобретенной ЦМВИ.
3. Как проявляет себя ЦМВИ у лиц с дефектами иммунитета?
4. Перечислите лабораторные маркеры, имеющие решающее значение в постановке диагноза ЦМВИ.
5. Назовите препараты, обладающие антицитомегаловирусной активностью.

Список литературы

1. Васильев В.В., Иванов Д.О., Лобзин Ю.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции. 2015. С. 20, 22.
2. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным цитомегаловирусной инфекцией, 2015 (разработаны НИИДИ ФМБА России, Евроазиатским обществом по инфекционным болезням, Ассоциацией врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области). С. 13.
3. Rawlinson W.D., Voppana S.B., Fowler K.B., Kimberlin D.W. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy // *Lancet Infect. Dis.* 2017. [http:// dx. Doi. org/ 10. 1016/S1473-3099 \(17\) 30143-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3).

Инфекционный мононуклеоз

ИМ — острое полиэтиологическое заболевание, характеризующееся лихорадкой, увеличением лимфоузлов, гипертрофией лимфоглоточного кольца, тонзиллофарингитом, гепато- и спленомегалией, лимфоцитозом и появлением в крови атипичных мононуклеаров. Для ИМ также характерны: заложенность носа, одутловатость лица, храпящее дыхание, сдавленный голос с носовым оттенком, высыпания на коже.

ИМ возникает как первичная инфекция у иммунокомпетентных и иммуносупрессированных пациентов и как реактивация инфекции при снижении иммунитета.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

B27.0. Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом. Мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр.

B27.1. Цитомегаловирусный мононуклеоз.

B27.8. Другой инфекционный мононуклеоз.

B27.9. Инфекционный мононуклеоз неуточненный.

Этиология

У большинства больных ИМ ассоциируется с ВЭБ. В 10–30% случаев ИМ, негативный по гетерофильным антителам, связан с ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7. Возможна также смешанная инфекция, вызываемая одновременно несколькими вирусами. ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7 — это ДНК-содержащие вирусы семейства *Herpesviridae* (герпесвирусы).

ВЭБ (или ВГЧ-4) относится к роду *Lymphocryptovirus*, подсемейству *Gammaherpesviridae*, был открыт в 1964 г. английским вирусологом Майклом Энтони Эпштейном (англ. Michael Anthony Epstein) и его аспиранткой Ивонной Барр (англ. Yvonna Barr), которые обнаружили герпесоподобные вирусные частицы в культуре клеток лимфомы Беркитта. Новый представитель семейства герпесвирусов был назван ВЭБ. Несколькими годами позже исследования докторов Вернера и Гертруды Генле, ученых из университета Эйла (США), показали, что ВЭБ является причиной классического мононуклеоза. *In vitro* была показана способность вируса трансформировать человеческие В-лимфоциты в В-лимфобластные клетки — маркеры опухолевого роста при лимфоме. В процессе репликации ВЭБ экспрессируется свыше 100 различных вирусспецифических белков. Исследователями выделены группы иммуногенных белков:

- ▶ EA (early antigen) — ранний антиген;
- ▶ BNA (Epstein-Barr nuclear antigen) — ядерный антиген;
- ▶ VCA (viral capsid antigen) — капсидный антиген.

Определение антител к этим белкам позволяет судить о сроках инфицирования ВЭБ, стадии ВЭБ-инфекции. Генетические изоляты ВЭБ делятся на два типа: ВЭБ-1 и ВЭБ-2 (ранее называвшиеся тип А и тип В). Каждый тип определяется полиморфизмом генов, кодирующих ядерные антигены вируса. ВЭБ-1 обладает большей способностью трансформировать первичные В-лимфоциты *in vitro*, чем 2-й тип, формируя тем самым специфический клеточный фенотип. ВЭБ-1 и ВЭБ-2 широко распространены и циркулируют в человеческой

популяции. У 9–27% иммунокомпетентных взрослых отмечается коинфекция обоими типами ВЭБ, что может быть следствием одновременного инфицирования ими в случае первичной инфекции или, что более вероятно, реинфицирования при повторном контакте с вирусом. На сегодняшний день известно несколько заболеваний, при которых вирус инфицирует не В-лимфоциты, а Т- и НК-клетки. К таким заболеваниям относятся хроническая активная ВЭБ-инфекция и ВЭБ-ассоциированный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. С ВЭБ связывают злокачественную лимфому Беркитта, назофарингеальную карциному, «волосатую» лейкоплакию языка и ряд лимфоидных новообразований полости рта, рак тимуса, карциному околоушной железы и шейки матки, синдром хронической усталости и иммунологической депрессии, аутоиммунную патологию.

ЦМВ (или ВГЧ-5) относится к виду *Cytomegalovirus hominis*, подсемейству *Betaherpesviridae* и роду *Cytomegalovirus*. Выделено не менее 4 штаммов ЦМВ: Керт, Towne-125, Davis и AD169, которые отличаются по структуре молекулы ДНК. ЦМВ поражает практически все клетки и органы человека. В 1965 г. описан случай ИМ у взрослого после переливания крови во время операции на сердце.

ВГЧ-6 был обнаружен S. Salahuddi с соавторами в В-лимфоцитах шестерых пациентов, страдавших лимфопролиферативными заболеваниями, два из которых были ВИЧ-инфицированы. Вначале он был назван В-лимфотропным вирусом. В ходе дальнейших исследований выяснилось, что вирус инфицирует Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, моноциты, макрофаги, мегакариоциты, клетки ЦНС и был назван вирусом герпеса 6-го типа.

В 1990-е гг. описаны клинические случаи ИМ, ассоциированного с ВГЧ-6.

ВГЧ-7 относится к роду *Roseolovirus*. ВГЧ-7 высоко гомологичен с ВГЧ-6, что затрудняет серодиагностику из-за перекрестно реагирующих антител. Как и ВГЧ-6, ВГЧ-7 является причиной внезапной экзантемы, ИМ, фебрильных судорог, заболеваний ЦНС, аутоиммунной патологии, рака желудка.

Эпидемиология

Источник инфекции при ИМ — больные с бессимптомными и манифестными (стертыми и типичными) формами болезни, а также вирусовыделители. Основной путь передачи возбудителя — воздушно-капельный, когда заражение происходит посредством инфицированной слюны, в связи с чем ИМ называют «болезнью поцелуев». 70–90% перенесших ИМ периодически выделяют вирусы с орофарингеальным секретом. В носоглоточных смывах вирус обнаруживают в течение 2–18 мес после перенесенного заболевания.

Дети нередко заражаются через игрушки, загрязненные слюной больного ребенка или вирусоносителя. Распространению инфекции способствуют скученность, пользование общей посудой, передача предметов изо рта в рот. При ЦМВ-инфекции вирус выделяется с мочой. Возможны гемотрансфузионный (с донорской кровью), трансплантационный (при трансплантации органов и тканей), трансплацентарный и половой пути передачи инфекции. ВЭБ и ЦМВ могут передаваться ребенку от матери через грудное молоко.

Развитию инфекции содействуют факторы, вызывающие снижение общего и местного иммунитета.

ИМ чаще встречается в виде спорадических случаев, но возможны эпидемические вспышки и семейные очаги. Контагиозный индекс невысок. Очаги ИМ поддерживаются в основном атипичными (стертые, бессимптомные) формами, которые при специальном обследовании выявляются у 40—45% контактных. К зрелому возрасту до 90—95% людей инфицированы практически всеми представителями герпесвирусов человека, в том числе ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7.

Патогенез

Входными воротами для вирусов являются клетки слизистого эпителия и лимфоидные образования ротоглотки и носоглотки. При этом основной мишенью для ВЭБ являются В-лимфоциты, для ЦМВ — Т-лимфоциты, для ВГЧ-6 и ВГЧ-7 — В- и Т-лимфоциты. Здесь происходят первичная репродукция и накопление вирусного материала, затем вирус гематогенным и лимфогенным путем попадает в другие органы и в первую очередь в периферические лимфатические узлы, печень и селезенку. Патологический процесс в этих органах начинается почти одновременно. В ротоглотке возникают воспалительные изменения с гиперемией и отеком слизистой оболочки, гиперплазией всех лимфоидных образований, приводящие к резкому увеличению небных и носоглоточных миндалин, а также всех лимфоидных скоплений на задней стенке глотки («гранулезный» фарингит). Аналогичные изменения происходят во всех органах, содержащих лимфоидно-ретикулярную ткань, но особенно характерно поражение лимфатических узлов, а также печени и селезенки.

В связи с внедрением вирусов в иммуноциты формируются структурные изменения, затрагивающие все звенья иммунной системы как клеточного, так и гуморального звена, что отражает суть ИМ как заболевания иммунной системы. Показано, что вирус инфицирует В-лимфоциты и репродуцируется в них. При этом наблюдается образование разных клонов В-лимфоцитов. Во-первых, это высокоиммуногенные, иммунобластные В-клетки, которые выглядят как атипичные мононуклеары, легко уничтожаются вирусспецифическими цитотоксическими лимфоцитами. Во-вторых, это В-клетки «памяти» ВЭБ, которые продолжают свое размножение в ходе нормальной дифференцировки В-клеточного ряда, а также «покоящиеся» В-клетки или «спящие», неиммуногенные клетки, так называемые резервуары латентной ВЭБ-инфекции.

Теоретически под влиянием вируса процесс пролиферации В-лимфоцитов мог бы закончиться неудержимой их трансформацией в бластные клетки, но в действительности этого не происходит. Дело в том, что в ответ на фиксацию вируса на поверхности В-лимфоцита активируются Т-лимфоциты-супрессоры (CD8), а также естественные киллеры (NK-клетки) и включаются механизмы клеточного цитолиза, что приводит к избавлению организма от инфекции. В крови в фазу иммунного ответа происходит увеличение количества атипичных мононуклеаров не только за счет В-клеток, но и за счет CD8⁺ клеток, также претерпевающих атипичную трансформацию, как и В-клетки. Механизмы клеточного цитолиза, с одной стороны, тормозят пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов, а с другой — вызывают лизис инфицированных В-лимфоцитов, способствуя выходу вируса в свободную циркуляцию с после-

дующей его элиминацией гуморальными специфическими антителами. Описанные защитные механизмы препятствуют малигнизации патологического процесса при ИМ, что дает основание рассматривать это заболевание как доброкачественный лимфоретикулез. Вследствие поликлональной активации В-лимфоцитов под действием ВЭБ продуцируются гетерофильные антитела (антитела класса IgM к ВЭБ), вырабатываются аутоантитела к различным тканям и органам, формируются иммунные комплексы, при нарушении элиминации которых возможен запуск аутоиммунных реакций с развитием васкулита, неспецифического язвенного колита, цитопении, торпидного атрофического гастрита, нефрита, кардита. Результатом ВЭБ-индуцированной продукции антител, направленных против эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов возможны такие осложнения, как гемолитическая анемия, тромбоцитопения, апластическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура.

В «покоящихся» В-клетках ВЭБ персистирует пожизненно в фазу латентной ВЭБ-инфекции. В эту фазу наблюдается превращение линейного генома вируса в циркулярный, когда у вируса «работает» всего 10 генов и отмечается экспрессия только 6 ядерных и 2 мембранных белков. Количество таких клеток после перенесенной активной ВЭБ-инфекции постоянно и составляет 1 клетка на 10^5 – 10^6 CD21-лимфоцитов. Под влиянием различных факторов возможна реактивация вируса.

При ЦМВ-, ВГЧ-6- и ВГЧ-7-мононуклеозе наблюдается трансформация в атипичные монуклеары инфицированных лимфоцитов, но выработки гетерофильных антител, как при ВЭБ-мононуклеозе, не происходит.

В патогенезе наложений на миндалинах при ИМ ведущую роль играет апоптоз (запрограммированная гибель клеток), индуцированный вирусами, что позволяет считать наложения на миндалинах проявлением вирусной инфекции.

При тяжелых формах ВЭБ-инфекции патологический процесс может развиваться не только в лимфоретикулярных органах и тканях, возможно поражение ЦНС, мышцы сердца, легких, поджелудочной железы, почек и других органов. Эти изменения возникают в связи с лимфоидной инфильтрацией этих органов под действием ВЭБ на фоне иммунодефицитного состояния.

Патоморфология

Гистологически отмечается универсальная гиперплазия ретикулярной ткани всех органов и систем, а также диффузная или очаговая монуклеарная инфильтрация. Процесс в лимфатических узлах на ранних стадиях болезни ограничен пролиферацией ретикулярных и лимфоидных клеток с образованием крупных монуклеарных форм. На высоте клинических проявлений клеточная инфильтрация достигает максимальной выраженности, структура органа стирается. В тяжелых случаях в лимфатических узлах отмечаются очаговые или распространенные некрозы и явления клеточной дистрофии. Аналогичные изменения обнаруживаются также в небных и носоглоточной миндалинах и в других элементах глоточного лимфоидного кольца. В селезенке отмечают гиперплазию фолликулов в результате обильной инфильтрации широкопротоплазменными клетками и явления отека. В печени по ходу портальных трактов (реже — внутри долек) имеются лимфоидно-клеточная

инфильтрация, гиперплазия ретикулоэндотелиальной стромы, но без нарушения долькового строения печени. В случаях, сопровождающихся желтухой, отмечают образование желчных тромбов, отложение желчного пигмента в гепатоцитах центральных зон долек, явления отека, иногда дистрофию гепатоцитов и рассеянный некроз групп гепатоцитов. В тяжелых случаях лимфоидно-клеточные инфильтраты выявляют в легких, мышце сердца, почках, ЦНС и других органах, т.е. в основе патологического процесса при ИМ лежит повсеместная пролиферация лимфоидной ткани, что объясняет полиморфизм клинической симптоматики.

Клинические проявления

Типичный симптомокомплекс ИМ отмечается у 15–20% больных и включает в себя: лихорадку, лимфаденопатию, поражение ротоглотки и носоглотки, гепатоспленомегалию, наличие атипичных мононуклеаров в периферической крови. Помимо основных симптомов, при этом заболевании бывают экзантема и энантема, одутловатость лица, пастозность век, боли в животе, возможны катаральные явления и др. Чаше инфицирование отмечается в субклинической форме, а у детей раннего возраста протекает под маской ОРВИ.

В большинстве случаев манифестных форм заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до фебрильных цифр, но весь клинический симптомокомплекс, свойственный ИМ, разворачивается обычно к концу 1-й недели. Наиболее ранние симптомы — повышение температуры тела, увеличение шейных лимфатических узлов, затруднение носового дыхания. К концу 1-й недели от начала заболевания у большинства больных появляются наложения на миндалинах, пальпируются увеличенные печень и селезенка, в крови появляются атипичные мононуклеары и происходит лимфоцитарный сдвиг в формуле.

В отдельных случаях заболевание начинается с таких симптомов, как общее недомогание, головная боль, пастозность век, возможны небольшие катаральные явления в верхних дыхательных путях. У 1/3 больных температура тела сначала бывает субфебрильной или даже нормальной и только к концу 1-й недели становится высокой. В разгаре заболевания температура тела обычно повышается до 39–40 °С, и только в отдельных случаях ИМ может протекать при нормальной температуре. Какой-либо типичной температурной кривой для ИМ не существует. Нормализация температуры тела обычно совпадает с улучшением общего состояния и исчезновением других симптомов болезни. Нередко после снижения температуры тела сохраняется длительный субфебрилитет.

Преимущественно увеличиваются передне- и заднешейные лимфатические узлы, которые располагаются в виде «пакетов», «цепочки» спереди и позади грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Они становятся заметными на глаз, при ощупывании плотноватые, эластичные, не спаяны между собой и окружающей клетчаткой, малоблезненны. Кожа над ними не изменена. Размеры лимфатических узлов варьируют от мелкой горошины до грецкого ореха или куриного яйца. Иногда клетчатка вокруг увеличенных лимфатических узлов на шее становится пастозной (рис. 3.58–3.59, см. цв. вклейку). Нагноения лимфатических узлов при ИМ не бывает.

Увеличение заднешейных и тонзиллярных лимфатических узлов не идет параллельно поражению ротоглотки: значительное увеличение заднешейных и тонзиллярных лимфатических узлов можно наблюдать при слабовыраженной ангине, а при массивных наложениях на миндалинах бывает весьма умеренное увеличение шейных лимфатических узлов. Полиадения — важнейший симптом ИМ, это результат гиперплазии лимфоидной ткани в ответ на репликацию вируса. Иногда при ИМ отмечают увеличение бронхиальных и мезентериальных лимфатических узлов. Выраженная шейная лимфаденопатия, увеличение носовой и глоточных миндалин может сопровождаться лимфостазом, что проявляется одутловатостью лица, пастозностью век. Через 2—3 нед размеры лимфоузлов сокращаются, лимфоузлы уплотняются, но могут оставаться увеличенными до 2—3 мес.

При ВГЧ-6- и ЦМВ-мононуклеозе в большинстве случаев отмечается менее выраженное увеличение лимфоузлов по сравнению с ВЭБ-мононуклеозом.

При ИМ очень часто имеют место увеличение и отечность нёбных миндалин, язычка (рис. 3.60, см. цв. вклейку). Иногда миндалины настолько увеличены, что соприкасаются между собой. В связи с поражением носоглоточной миндалины характерны затруднение носового дыхания, сдавленный оттенок голоса и храпящее дыхание полуоткрытым ртом. Но выделений из носа в остром периоде болезни обычно не бывает, иногда они появляются после восстановления носового дыхания. В первую очередь это связано с иммунным воспалением глоточной миндалины, и в меньшей степени с отеком слизистой носа, но без образования экссудата. Задняя стенка глотки также отечна, гиперемирована, зерниста, с гиперплазией лимфоидной ткани (гранулезный фарингит). Гиперемия ротоглотки (миндалины, язычка и дужек) обычно умеренно выражена, боль в горле незначительная. При ВГЧ-6- и ЦМВ-мононуклеозе заложенность носа менее выражена по сравнению с ВЭБ-мононуклеозом.

У детей при ИМ на нёбных и носоглоточной миндалинах появляются различные наложения в виде островков и полосок; или же они сплошь покрывают нёбные миндалины (рис. 3.61, см. цв. вклейку). Наложения, как правило, локализируются на обеих миндалинах беловато-желтоватого или грязно-серого цвета, рыхлые, бугристые, шероховатые, легко снимаются, ткань миндалины после снятия налета обычно не кровоточит (рис. 3.62, см. цв. вклейку). В ряде случаев отмечают фибринозный характер налетов, который напоминает таковой при дифтерии — по характеру плотный, полностью покрывающий ткань миндалины, не растирается шпателем (рис. 3.63, см. цв. вклейку). Тонзиллит может быть катаральным, лакунарным и редко язвенно-некротическим при наслоении вторичной бактериальной флоры.

При задней риноскопии удается выявить поражение носоглоточной миндалины. Иногда она сплошь покрыта массивными рыхлыми наложениями, закрывающими хоаны. У некоторых больных наложения свободно свисают с ротоглоточной миндалины в виде пленки и видны между язычком и задней стенкой глотки. Наложения на миндалинах при ВЭБ-мононуклеозе встречаются в 85,4% случаев, могут появиться в первые дни болезни, иногда спустя 3—4 дня, реже — на 2-й неделе заболевания. При появлении наложений

на миндалинах температура тела обычно еще более повышается и значительно ухудшается общее состояние. Наложения могут держаться до 2 нед, но, как правило, исчезают в течение 5–9 дней, гипертрофия миндалин сохраняется дольше. При ВГЧ-6- и ЦМВ-мононуклеозе наложения на миндалинах встречаются реже, чем при ВЭБ-мононуклеозе, — в 65 и 46,4% случаев соответственно.

Увеличение печени при ИМ наблюдают в 97–98% случаев независимо от этиологии заболевания. Печень начинает увеличиваться с первых дней болезни, и ее размеры достигают максимума к 4–10-му дню от начала заболевания (рис. 3.64, см. цв. вклейку). Край печени становится плотным, острым, иногда закругленным, слегка болезненным при пальпации. Иногда появляется небольшая желтушность кожи и склер. Желтуха обычно возникает в разгар ИМ и исчезает параллельно с исчезновением других проявлений болезни. Частота желтухи не зависит от интенсивности увеличения печени. Увеличение печени может сопровождаться повышением активности трансаминаз. Как правило, увеличение составляет не более 5–15 норм. Корреляции между степенью увеличения печени и степенью повышения трансаминаз не выявлено. Отмечено более частое повышение трансаминаз и более высокий уровень повышения АЛТ и АСТ при ВЭБ-этиологии мононуклеоза по сравнению с ВГЧ-6- и ЦМВ-мононуклеозом. Размеры печени уменьшаются медленнее, чем ослабевают другие проявления болезни. У большинства больных они исчезают только в конце 1-го — начале 2-го месяца с момента заболевания, в ряде случаев печень остается увеличенной в течение 6 мес от начала заболевания. Увеличение селезенки наблюдается у половины пациентов. Максимальное увеличение селезенки отмечается на 4–10-й день. Размеры селезенки сокращаются и полностью нормализуются раньше, чем размеры печени. У половины больных к концу 3-й недели от начала заболевания селезенка уже не пальпируется. Увеличение селезенки реже отмечается при ВГЧ-6 (50%) и ЦМВ-мононуклеозе (53,3%) по сравнению с ВЭБ-мононуклеозом (78,6%). Сыпь при ИМ чаще всего возникает после приема аминопеницилина, который противопоказан при ИМ. Сыпь, как правило, обильная пятнисто-папулезная, расположенная по всему телу, склонная к слиянию, с геморрагическим компонентом (кореподобная сыпь). Появляется на 7–10-е сутки. Иногда сыпь связана с приемом и других антибиотиков, включая азитромицин, левофлоксацин и цефалексин. Частота встречаемости сыпи, связанной с бета-лактамами, достигает 70%. Механизм появления сыпи при ИМ не совсем понятен. Это не истинная лекарственная аллергия, поскольку пациенты впоследствии переносят ампициллин без развития неблагоприятной реакции, когда инфекция «уходит» в состояние латенции.

Значительно реже сыпь может появиться без предшествующей антибактериальной терапии уже на 1-й неделе болезни. При этом экзантема, как правило, мелкопятнистая, необильная, неяркая. Чаще такая экзантема отмечается при ЦМВ-, ВГЧ-6- и ВГЧ-7-этиологии ИМ.

Важно помнить, что полный симптомокомплекс ИМ встречается у больных не всегда, поэтому клиническая диагностика бывает затруднительной. В таких случаях помогают лабораторные исследования.

В общем анализе крови при ИМ отмечается умеренный лейкоцитоз до $15-25 \times 10^9/\text{л}$, но возможно нормальное и даже пониженное количество лейкоцитов. СОЭ умеренно повышена (до 20–30 мм/ч). В начале болезни у большинства больных снижается содержание сегментоядерных и увеличивается количество палочкоядерных нейтрофилов.

Важным гематологическим признаком ИМ являются повышение абсолютного и относительного числа лимфоцитов и обнаружение атипичных мононуклеаров. Также повышается количество моноцитов.

Атипичные мононуклеары представляют собой разные субпопуляции лимфоцитов (В- и Т-лимфоциты, цитоксические CD8⁺-лимфоциты), претерпевающие бластную трансформацию в процессе нормального иммунного ответа. Они имеют большой диаметр (до 15–30 мкм); округлую или овальную форму и высокое ядерно-цитоплазматическое отношение. Атипичные мононуклеары имеют размер от среднего лимфоцита до большого моноцита. Ядро неправильной формы расположено эксцентрично, имеет гомогенный хроматин, расположенный иногда в виде спиц колеса; в нем могут быть нуклеолы. Цитоплазма широкая, со светлым поясом вокруг ядра и значительной базофилией к периферии. В связи с особенностями структуры атипичных мононуклеаров получили название «широкоплазменные лимфоциты» или «монолимфоциты». При исследовании обычных мазков периферической крови атипичные мононуклеары выявляются в 95,5% случаев при ИМ ВЭБ-этиологии, в 45% случаев — при ИМ ЦМВ-этиологии и в 55% случаев — при ИМ, связанном с ВГЧ-6. У большинства больных с ВЭБ-мононуклеозом атипичные мононуклеары обнаруживают на 1-й неделе болезни и особенно в ее разгар, и только у некоторых пациентов они появляются в более поздние сроки. При ЦМВ-мононуклеозе атипичные мононуклеары появляются позже — на 2–3-й неделе болезни и их доля в крови ниже, чем при ВЭБ-мононуклеозе. У большинства детей атипичные мононуклеары сохраняются в течение 2–3 нед от начала болезни, в 40% случаев они обнаруживаются в крови в течение месяца и дольше.

Количество атипичных мононуклеаров в крови больных ИМ колеблется от 5 до 50% и более. В единичных случаях в разгар ИМ почти все мононуклеары оказываются атипичными. При ВЭБ-мононуклеозе количество атипичных мононуклеаров в анализе крови является показателем тяжести болезни: 20% — при легкой степени, до 30–50% — при среднетяжелой, больше 50% — при тяжелой степени.

Классификация

ИМ делят по типу, тяжести и течению (табл. 3.5). К типичным относят случаи заболевания, сопровождающиеся основными симптомами (увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, тонзиллит, атипичные мононуклеары). К атипичным относят стертые, бессимптомные и висцеральные формы болезни. Типичные формы по тяжести делятся на легкие, среднетяжелые и тяжелые. Показатели тяжести — выраженность общей интоксикации, увеличение лимфатических узлов, характер поражения рото- и носоглотки, увеличение печени и селезенки, количество атипичных мононуклеаров в периферической

крови. Висцеральные формы всегда расцениваются как тяжелые, а другие атипичные — как легкие.

Таблица 3.5. Клиническая классификация инфекционного мононуклеоза

Этиология	Тип	Тяжесть	Течение	Сроки инфекции
1. ВЭБ. 2. ЦМВ. 3. Вызванный ВГЧ-6. 4. Микст-инфекции	Типичный	Легкая форма.	1. Острое.	1. Первичная. 2. Реактивация латентной инфекции
	Атипичные формы: – стертая; – субклиническая (бессимптомная); – висцеральная (редко встречающаяся)	Среднетяжелая форма. Тяжелая форма	2. Затяжное. 3. Хроническое. 4. Гладкое (без осложнений). 5. С осложнениями: миокардит, энцефалит, нейтропения, тромбоцитопения, апластическая анемия	

Течение

У детей раннего возраста первичная инфекция ВЭБ, как правило, протекает бессимптомно или по типу ОРВИ, также могут отмечаться такие симптомы, как острый средний отит, диарея, боли в животе.

Течение ИМ может быть гладким, неосложненным, осложненным и затяжным. В большинстве случаев болезнь протекает гладко, без осложнений, развивается напряженный иммунитет. Наиболее острые симптомы разрешаются через 2–3 нед, хотя увеличение печени, лимфаденопатия, слабость, повышенная утомляемость, субфебрилитет могут сохраняться в течение нескольких месяцев.

Прогноз

Прогноз зависит от состояния иммунной системы пациента, особенно от клеточного иммунитета.

Осложнения

Осложнения подразделяются на ранние (1–3 нед болезни) и поздние (позже 3 нед болезни). К ранним осложнениям относят: разрыв селезенки, асфиксию (вследствие фаринготонзиллярного отека), миокардит, интерстициальную пневмонию, энцефалит, паралич черепных нервов, в том числе паралич Белла, менингоэнцефалит, полиневрит, синдром Гийена–Барре. К поздним осложнениям относят: гемолитическую анемию, тромбоцитопеническую пурпуру, нейтропению, апластическую анемию, гепатит. Осложнения, вызванные вторичной микробной флорой, наблюдаются редко, преимущественно у детей раннего возраста. К ним относятся синусит, отит, стоматит, бронхит, пневмония, перитонзиллярный абсцесс.

При Т-клеточном иммунодефиците возможно возникновение В-клеточных лимфом, носоглоточных карцином и других лимфопролиферативных заболеваний.

Летальные исходы при ИМ очень редки. Описаны отдельные случаи смертельных исходов от разрыва селезенки, энцефалитов, миокардитов и др.

Разрыв селезенки — редкое, но потенциально опасное для жизни осложнение ИМ, чаще развивается у лиц мужского пола до 30 лет. Типичными проявлениями являются боли в животе и/или падение гематокрита. Разрыв селезенки может быть как спонтанным (более чем у половины пациентов), так и вследствие травмы живота.

Диагностика

Диагностика ИМ основана на клинических и лабораторных данных. С клинической точки зрения ИМ, независимо от этиологии, характеризуется однотипными симптомами, но выраженная пролиферативная реакция со стороны лимфоидной и ретикулоэпителиальной системы чаще наблюдается при активной репликации ВЭБ.

Отличительными дифференциально-диагностическими признаками ЦМВ-мононуклеоза являются продолжительная лихорадка, длительный субфебрилитет, выраженный астенический синдром, умеренная лимфаденопатия, гипертрофия миндалин, чаще без наложений, гепатоспленомегалия, минимальные признаки цитолиза, нейтрофилез на 1-й неделе болезни, тромбоцитоз и лимфоцитоз в разгаре болезни, атипичная трансформация лимфоцитов наблюдается позднее, чем при ВЭБ-мононуклеозе, — на 2–3-й неделе болезни, и отмечается только в половине случаев. Проба на гетерофильные антитела при ЦМВ-мононуклеозе отрицательная.

В клинической картине ЦМВ-мононуклеоза наряду с типичными симптомами ИМ возможны высыпания на коже по типу васкулита уже на 1-й неделе болезни (независимо от приема бета-лактамовых антибиотиков), катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей, гастроинтестинальные расстройства, артралгии, миалгии, сialoadenит, панкреатит.

Отличительными дифференциально-диагностическими признаками ВГЧ-6-мононуклеоза являются острое развитие типичного симптомокомплекса уже на 1-й неделе болезни; фебрильная (92,5%) и непродолжительная лихорадка до 7 дней (57,5%), умеренно выраженные симптомы интоксикации (62,5%), умеренная лимфаденопатия (82,5%), тонзиллит с наложениями (65%) или без таковых, умеренная гепатоспленомегалия, экзантема (30%). Изменения в гемограмме (нейтрофилез в начале, лимфоцитоз в разгаре болезни и атипичные мононуклеары в 55% случаев, тромбоцитоз на 2–3-й неделе заболевания) в сочетании с отрицательной пробой на наличие гетерофильных антител. ИМ ВГЧ-6-этиологии чаще встречается у детей дошкольного возраста (в 75%), тогда как ВЭБ-этиология мононуклеоза чаще отмечается у детей школьного возраста (в 65,9%).

Определение уровня гетерофильных антител (антител, которые агглютинируют эритроциты животных) в сыворотке крови может помочь в диагностике ИМ ВЭБ-этиологии. Эти антитела относятся к классу IgM, наблюдаются у 70–80% больных, выявляются на 2–3-й неделе заболевания и циркулируют в течение 3–6 мес. Более чувствительны и специфичны тесты, где используются лошадиные эритроциты. Недостатком метода является его недостаточная чувствительность. Он может быть ложноотрицательным у детей младше 4 лет из-за недостаточной выработки ими гетерофильных антител. В настоящее время

мя эти тесты используют все реже. Тесты, где используют эритроциты барана (проба Пауля–Буннеля–Давидсона), эритроциты быка (проба Томчика), мало специфичны.

Для установления этиологии ИМ имеет значение обнаружение ДНК-вируса методом ПЦР в реальном режиме времени в крови, мазке из ротоглотки и/или слюне, моче и спинномозговой жидкости.

Кроме того, методом ИФА определяют специфические антитела к вирусам класса IgM и IgG, что позволяет судить о сроках инфицирования (первичная инфекция или реактивация латентной).

ВЭБ-этиология ИМ подтверждается выявлением ДНК ВЭБ в крови методом ПЦР (качественная и количественная методики). Отмечено, что тяжесть заболевания коррелирует с вирусной нагрузкой ВЭБ в крови.

Для раннего первичного инфицирования ВЭБ характерно появление антител класса IgM к капсидному и IgG к раннему антигену вируса при отсутствии антител к ядерному антигену. На перенесенную в анамнезе ВЭБ-инфекцию указывает наличие антител класса IgG к капсидному и ядерному антигенам, циркулирующих в крови пожизненно. Наличие в крови антител класса IgM к VCA, IgG к EA ВЭБ и IgG к EBNA свидетельствует о реактивации ВЭБ-инфекции (табл. 3.6).

Таблица 3.6. Показатели течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр

	VCA (капсидный) IgM	VCA IgG	EA (ранний) IgG	EBNA (ядерный) IgG
Острая ВЭБ-инфекция	+	+/-	+/-	-
Перенесенная ВЭБ-инфекция	-	+	-	+
Реактивация	+/-	+	+/-	+

ВГЧ-6 этиология мононуклеоза подтверждается наличием ДНК вируса в крови, антител класса IgM и/или нарастанием уровня антител класса IgG в 4 раза выше референтных значений.

ЦМВ-мононуклеоз подтверждается наличием ДНК вируса в крови, мазке из ротоглотки или слюне, моче и/или структурного вирусного антигена pp65 в лимфоцитах крови, антител класса IgM и/или нарастанием уровня антител класса IgG в 4 раза выше референтных значений.

К дополнительным методам диагностики относятся определение авидности антител класса IgG, что позволяет судить о давности заболевания. В начале иммунного ответа всегда вырабатываются низкоавидные антитела, затем авидность антител постепенно нарастает. Наличие низкоавидных антител класса IgG свидетельствует о недавно перенесенной инфекции, высокоавидные антитела свидетельствуют о перенесенной инфекции в прошлом.

Культуральные методы исследования позволяют определять наличие структурных и неструктурных вирусных белков в крови, слюне, моче больного с помощью моноклональных антител в прямой и непрямой РИФ и быстрым культуральным методом, подтверждая тем самым активную вирусную репликацию в настоящий момент.

Дифференциальный диагноз

Дифференцируют ИМ с заболеваниями, протекающими с мононуклеозоподобным синдромом: аденовирусной инфекцией, токсоплазмозом, листериозом, туляремией, бартонеллезом, хламидийной и микоплазменной инфекцией, ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами, персистиозом, а также с корью, стрептококковой инфекцией, дифтерией.

Лечение

Специфического лечения при ИМ нет. Заболевание в большинстве случаев протекает благоприятно и самостоятельно заканчивается выздоровлением. Назначают симптоматическую терапию, направленную на облегчение симптомов болезни (снижение температуры, уменьшение головной боли и боли в ротоглотке): ибупрофен (из расчета 5–10 мг/кг) и парацетамол (Ацетаминофен[®]) (из расчета 10–15 мг/кг). При заложенности носа сосудосуживающие препараты, как правило, не эффективны, так как данный симптом прежде всего связан с иммунным воспалением глоточной миндалины. В этом случае целесообразно использовать топические стероиды (мометазон).

Важно адекватное питание, достаточное количество потребляемой жидкости и соблюдение режима отдыха. Постельный режим не назначается. При увеличении печени и селезенки требуется охранительный режим, необходимо избегать повышенной физической нагрузки. Применение антибактериальной терапии должно быть обоснованным. Показанием к назначению антибактериальной терапии у больных с ИМ является наложение стрептококкового тонзиллита, тяжелые формы с выраженными симптомами интоксикации и присоединение бактериальных осложнений (гнойный гайморит, гнойный отит, пиелонефрит и др.), а также изменения со стороны периферической крови — лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг формулы влево. При выборе антибактериального препарата следует помнить, что ампициллин противопоказан при ИМ, так как в 70% случаев его назначение сопровождается появлением кореподобной сыпи по типу васкулита.

Применение ациклических нуклеозидов в лечении больных ИМ остается спорным вопросом среди клиницистов. Так как клинические проявления ИМ связаны прежде всего с иммуноопосредованным воспалением, а не только с цитопатическим действием самого вируса, ряд исследователей показали, что применение противовирусных препаратов (ацикловир, в том числе и его внутривенные формы) не оказало должного влияния на тяжесть и продолжительность ИМ по сравнению с плацебо. Хотя при этом достоверно уменьшалось выделение вируса со слюной. Аналогичные данные были получены в отношении ганцикловира и фоскарнета натрия.

Включение противовирусных препаратов, возможно, будет полезным при тяжелых атипичных формах острой ВЭБ-инфекции, протекающих с поражением внутренних органов (фульминантный гепатит, кардит, пульмонит) и ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит).

Повышение активности трансаминаз (АЛТ и АСТ) при ИМ нормализуется самостоятельно в течение 7–14 дней без всякого лечения.

В тяжелых случаях ИМ назначают глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон) из расчета 1–2 мг/кг в сутки по преднизолону, коротким курсом

(обычно 5–7 дней) с быстрой отменой. Кортикостероиды показаны у пациентов с выраженным лимфопролиферативным синдромом (резким увеличением небных и носоглоточных миндалин, приводящим к обструкции верхних дыхательных путей, значительным увеличением печени и селезенки), выраженной «ампициллиновой» сыпью. Кортикостероидная терапия назначается при таких осложнениях, как тромбоцитопения, апластическая анемия, гемофагоцитарный синдром, синдром Гийена–Барре, менингоэнцефалит, острая печеночная недостаточность и др. При тяжелом ИМ показано назначение внутривенных иммуноглобулинов.

В настоящее время нет достоверных данных оценки эффективности различных иммуномодуляторов у детей с ИМ. У большинства детей в течение 1,5–4 мес изменения в иммунной системе нивелируются.

Профилактика

Карантинно-изоляционные мероприятия в отношении контактных лиц не проводятся. Больного изолируют в домашних условиях или в условиях стационара в отдельном боксе или с детьми, имеющими аналогичную нозологию, до полного клинического выздоровления (в среднем на 2–3 нед). После клинического выздоровления ребенок допускается в коллектив без противоэпидемических ограничений. Мероприятия в очаге не проводятся. Необходимо обеспечение больного отдельной посудой, предметами ухода.

Специфическая профилактика ИМ не разработана.

Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за пациентами, переболевшими ИМ, осуществляется в течение 6–12 мес с контролем общего анализа крови, по показаниям биохимии крови, серологических маркеров и/или ПЦР. При необходимости пациенты осматриваются узкими специалистами (ЛОР, гематолог и т.д.).

Общие оздоровительные мероприятия включают организацию режима дня, рациональное питание, санацию очагов инфекции, профилактику ОРЗ. Не рекомендуется чрезмерная инсоляция.

Вакцинация проводится после выздоровления, нормализации общеклинических анализов, при отсутствии маркеров активной репликации вируса.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите основных возбудителей ИМ.
2. Опишите клинические проявления ИМ.
3. Перечислите методы лабораторной диагностики, позволяющие уточнить этиологию ИМ.
4. С какими заболеваниями следует дифференцировать ИМ?
5. Назовите показания к назначению антибактериальной терапии при ИМ. Какой антибиотик противопоказан при ИМ и почему?

Список литературы

1. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным инфекционным мононуклеозом/группа разработчиков ФГБУ НИИДИ ФМБА: Г.П. Мартынова [и др.]. М., 2013. С. 70.

2. Клинические рекомендации: инфекционный мононуклеоз у взрослых / Под ред. Покровского В.И. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов». 2014. 74 с.
3. Приказ Минздрава РФ от 09.11.2012 г. № 801н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при инфекционном мононуклеозе средней степени тяжести» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 15.02.2013 № 27135).

Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа

Инфекция, вызванная ВГЧ-6, — вирусное заболевание, характеризующееся полиморфизмом клинических признаков (фебрильная лихорадка, сыпь), реже — поражением внутренних органов и нервной системы. Основная клиническая форма первичной ВГЧ-6-инфекции — внезапная экзантема.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра B08.2. Экзантема внезапная (шестая болезнь).

Этиология

ВГЧ-6 относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству β -*Herpesviridae*, роду *Roseolovirus*. Также к подсемейству β -*Herpesviridae* относятся ЦМВ человека и ВГЧ-7, с которыми ВГЧ-6 имеет генетическое родство.

ВГЧ-6 был обнаружен S. Salahuddin с соавторами в 1986 г. в В-лимфоцитах 6 пациентов, страдавших лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе ВИЧ-инфицированных. Вначале он был назван В-лимфотропным вирусом. В 1987—1988 гг., когда был доказан тропизм вируса к Т-лимфоцитам и клеткам моноцитарно-макрофагального ряда, вирус получил название ВГЧ-6.

ВГЧ-6 имеет структуру, включающую нуклеокапсид с двуцепочечной ДНК, 3-слойную оболочку, пронизанную гликопротеинами, и тегумент, занимающий пространство между нуклеокапсидом и оболочкой.

ВГЧ-6 имеет два варианта — А и В, нуклеотидная последовательность которых идентична на 88%. Основная масса клинических форм связана с подтипом В (внезапная экзантема, лихорадка без сыпи, интерстициальная пневмония и др.). Этиологическая роль ВГЧ-6А до конца не определена. Известно, что ВГЧ-6А наблюдается реже и обладает большей нейротропностью по сравнению с ВГЧ-6В. В 2012 г. Международный комитет по вирусной таксономии предложил классифицировать ВГЧ-6А и ВГЧ-6В как различные вирусы.

ВГЧ-6 поражает различные клетки хозяина: Т- и В-лимфоциты, натуральные киллеры, моноциты, макрофаги, мегакарициты. Вирус обнаруживают в клетках почек и печени, слюнных железах, лимфатических узлах, фибробластах, в глиальных клетках, астроцитах, олигодендроцитах и микроглии, эпителиальных и эндотелиальных клетках.

Особенностью ВГЧ-6 является его способность интегрироваться в хромосому хозяина с возможностью последующей его реактивации. Считается, что неактивные интегрированные формы вируса могут влиять на состояние иммунитета хозяина. Интеграция вируса встречается у 1% населения.

Эпидемиология

Подобно другим герпесвирусам, ВГЧ-6 распространен повсеместно. Источником инфекции являются люди с манифестной формой и бессимптомные

вирусоносители. Основной путь передачи — воздушно-капельный, при этом фактором передачи является слюна. Возможна также вертикальная передача ВГЧ-6 от инфицированной матери плоду во время беременности. В редких случаях это может привести к выкидышу, водянке плода, фульминантному неонатальному гепатиту. Через грудное молоко вирус не передается.

Хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 рассматривается как заболевание, передающееся по наследству, причем вирус может быть унаследован ребенком как от матери, так от отца. В образцах спермы здоровых доноров обнаружен ВГЧ-6, который был связан с акросомой головки сперматозоидов. С 6 до 24 мес жизни, как правило, инфицируются 70–80% детей. К 4–5 годам инфицированность детей достигает 90–100%. Кроме того, вирус может передаваться при трансплантации тканей и органов от инфицированных доноров.

Патогенез

Проникновение ВГЧ-6 в клетку хозяина осуществляется через взаимодействие с рецептором CD46 (для ВГЧ-6А) и CD134 (для ВГЧ-6В). После связывания гликопротеинов вируса с рецептором клетки хозяина нуклеокапсид транспортируется через цитоплазму к ядру клетки, далее высвобождается вирусная ДНК и запускается цикл репликации, в результате которого продуцируются три класса вирусных белков: предранний, ранний и поздний. Созревшие капсиды выходят из ядра в цитоплазму, где они приобретают тегумент и вторичную вирусную оболочку с шипами. Главное отличие пути репликации ВГЧ-6 от других герпесвирусов в том, что в клеточной мембране инфицированных клеток не определяются его вирусные гликопротеины. Цикл репликации вируса длится от 3 до 5 дней. В условиях *in vitro* инфицированные ВГЧ-6 клетки на 5-й день образовывали синцитии с ядерными и цитоплазматическими включениями, отмечались баллонообразные крупные клетки, репродукция вируса сопровождалась деструкцией и лизисом клеток.

Клинические признаки

Классической манифестацией первичной ВГЧ-6-инфекции является внезапная экзантема (розеола, 6-я болезнь, псевдокраснуха). Заболевание начинается остро, с высокой лихорадки (как правило, до 40 °С) в течение 3–5 дней, на спаде которой появляется сыпь. Сыпь пятнистая или пятнисто-папулезная, выражена больше на верхней половине туловища. Зуд не беспокоит. Самочувствие ребенка мало страдает. Катаральные явления отсутствуют, может быть незначительная гиперемия зева, энантема на мягком нёбе, языке. Возможны умеренная диарея, увеличение затылочных лимфоузлов. Сыпь бесследно исчезает в течение 2–3 дней. У детей, получивших антибиотик в период лихорадки, появление сыпи ошибочно интерпретируется как лекарственная аллергия. Патогенез сыпи розеолы неизвестен. Предполагается, что она может быть результатом комплексов антиген–антитело.

Первичная ВГЧ-6-инфекция может протекать как острая фебрильная лихорадка без сыпи. Характеризуется острым началом с лихорадкой 39–40 °С, беспокойством, раздражительностью, также возможны такие симптомы, как ринорея, кашель, диарея и острый средний отит.

Отмечено, что 13% случаев фебрильных судорог на фоне лихорадки связаны с первичным инфицированием ВГЧ-6.

Редкие клинические формы ВГЧ-6 инфекции:

- ▶ менингоэнцефалит различной степени тяжести, который может возникать как осложнение розеола, так и как первичное проявление инфекции у иммунокомпетентных хозяев;
- ▶ ВГЧ-6-мононуклеоз;
- ▶ гепатит у новорожденных и детей раннего возраста.

Некоторые исследователи указывают на роль ВГЧ-6 как этиологического фактора таких заболеваний, как миокардиты, тромбоцитопеническая пурпура, гемфагоцитарный синдром, острый средний отит, ларингит, интерстициальная пневмония, рассеянный склероз. Осложнения при ВГЧ-6-инфекции встречаются редко. Наблюдаются асептический менингит, энцефалит и тромбоцитопеническую пурпуру. На фоне лихорадки возможны судороги. Летальные случаи были описаны при поражении ЦНС и развитии фульминантного гепатита.

В общем анализе крови при ВГЧ-6-инфекции отмечают нейтропения, лимфоцитоз. В начале лихорадочного периода характерен лейкоцитоз.

Иммунитет

После первичного инфицирования вирус персистирует в организме пожизненно. Клеточный иммунитет является важным в контроле первичной инфекции ВГЧ-6 и впоследствии — в поддержании латентного состояния.

Реактивация ВГЧ-6 может наступить при иммуносупрессии (ВИЧ-инфицированные, реципиенты органов и тканей, онкологические больные и др.). У детей с клеточным иммунодефицитом ВГЧ-6 часто сочетается с другими герпесвирусами (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-7) и другими оппортунистическими патогенами.

Диагностика

Основным методом диагностики ВГЧ-6-инфекции является определение ДНК вируса методом ПЦР в средах (цельной крови, плазме, сыворотке, спинномозговой жидкости) и образцах, полученных при биопсии. Предпочтительно количественное определение ДНК, позволяющее дифференцировать латентную и активную инфекцию, поскольку вирус может присутствовать в лейкоцитах здоровых лиц. Обнаружение ДНК вируса в плазме крови (но не в цельной крови) подтверждает наличие активной инфекции.

Для выявления специфических IgM, IgG к ВГЧ-6 используют ИФА. Индикаторами активной инфекции служат наличие антител класса IgM к ВГЧ-6, которые появляются в крови на 4–7-е сутки от начала болезни и сохраняются в течение нескольких месяцев. Однако IgM-антитела могут появляться и при реактивации инфекции, но титр их меньше по сравнению с титром антител класса IgG.

АТ класса IgG появляются в крови на 7–10-е сутки болезни и сохраняются в течение всей жизни, поэтому для установления факта первичного инфицирования необходимо количественное определение АТ IgG в динамике (нарастание титра антител в 4 и более раз). Сероконверсия от отрицательного к положительному является доказательством первичной инфекции.

Дифференциальная диагностика

Дифференцируют внезапную экзантему с ЭВИ, краснухой, корью, скарлатиной, парвовирусной инфекцией. Также дифференциальный диагноз инфекции ВГЧ-6 включает другие причины острой лихорадочной болезни, фебрильных судорог, менингоэнцефалита и гепатита.

Лечение

Внезапная экзантема в большинстве случаев этиотропного лечения не требует. При необходимости показано применение средств симптоматической терапии. Экспериментально доказана эффективность ганцикловира и фоскарнета натрия *in vitro*. Ацикловир показал низкую противовирусную активность.

Средства специфической профилактики не разработаны.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите пути передачи вируса герпеса 6 типа.
2. Назовите клинические формы инфекции, связанной с ВГЧ-6.
3. Опишите клинические симптомы ВГЧ-6-инфекции у детей.
4. В каком возрасте чаще всего происходит инфицирование ВГЧ-6?
5. Перечислите заболевания, с которыми следует дифференцировать внезапную экзантему, вызванную ВГЧ-6.

Список литературы

1. Крамарь Л.В., Карпухина О.А., Крамарь О.Г. Герпетическая инфекция человека 6-го типа: эпидемиология, клинические проявления, современные критерии диагностики // Лечение и профилактика: инфекционные болезни. 2014. Т. 4. № 12. С. 53–63.

Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 7-го типа

Инфекция, вызванная ВГЧ-7, — инфекционное заболевание, которое проявляется пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой. Клинические проявления аналогичны инфекции, вызванной ВГЧ-6.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра B08.2. Экзантема внезапная (шестая болезнь).

Этиология

ВГЧ-7 принадлежит к семейству *Herpesviridae*, подсемейству β -*Herpesviridae*, роду *Roseolovirus*. Также к подсемейству β -*Herpesviridae* относятся ЦМВ человека и ВГЧ-6, с которыми вирус имеет генетическое родство.

ВГЧ-7 — это лимфотропный вирус, репликация которого происходит в CD4 T-лимфоцитах. По сравнению с ВГЧ-6 обладает менее выраженным цитопатическим действием и растет медленнее в культуре.

Вирус был открыт в 1990 г. (N. Frenkel et al.). Как и остальные герпесвирусы, ВГЧ-7 содержит двойную спираль ДНК, окруженную нуклеокапсидом и липидной оболочкой, сформированной из цитоплазматической мембраны поврежденных клеток.

Эпидемиология

ВГЧ-7 распространен повсеместно. Более 95% взрослых серопозитивны. Инфицирование происходит, как правило, в детском возрасте, но, в отличие

от ВГЧ-6, в более позднем возрасте. Обычно пик инфицирования приходится на третий год жизни.

Источником инфекции являются люди с манифестной формой и бессимптомные вирусоносители. Основной путь передачи — воздушно-капельный. Заражение возможно также при переливании крови и ее компонентов, при грудном вскармливании, при трансплантации органов.

Патогенез

Патогенез практически не изучен. Основным рецептором для входа в клетку ВГЧ-7 является CD4+. ВГЧ-7 культивируется *in vitro* в Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, эпителиальных клетках и фибробластах. Полный цикл репликации вируса *in vitro* составляет 2–3 дня. ВГЧ-7 оказывает повреждающее действие на клетки организма — выключение синтеза ДНК хозяина, усиление продукции белка и цитопатическое действие, выражающееся в образовании синцития и баллонизации Т-лимфоцитов. А также ВГЧ-7 может индуцировать апоптоз.

Клиническая картина

Роль ВГЧ-7 в развитии патологии человека до конца не определена. Обычно первичная ВГЧ-7-инфекция протекает бессимптомно. Клинические проявления ВГЧ-7 сходны с ВГЧ-6.

У детей ВГЧ-7 может быть причиной внезапной экзантемы и лихорадки без сыпи, фебрильных судорог, но значительно реже по сравнению с ВГЧ-6. Описаны случаи острого гепатита, мононуклеозоподобного синдрома, миелита, неврита зрительного нерва, менингоэнцефалита, синдрома Гийена–Барре, связанные с ВГЧ-7. Обсуждается роль ВГЧ-7 в развитии синдрома хронической усталости, розового лишая.

Иммунитет

Иммунитет практически не изучен. Реактивация вируса может происходить при иммуносупрессии, на фоне иммунодефицита и характеризуется развитием пневмонии, энцефалита, реакции «трансплантат против хозяина» и отторжением пересаженного органа.

Диагностика

Для подтверждения диагноза используют выявление ДНК ВГЧ-7 в крови методом ПЦР в реальном времени (желательно использовать количественный метод). Серологические тесты, включая метод непрямой РИФ и ИФА (ELISA), показали перекрестную реактивность с ВГЧ-6.

Лечение

Лечения ВГЧ-7, как правило, не требуется. В тяжелых случаях могут быть использованы фоскарнет натрия, цидофовир[®], которые *in vitro* ингибируют репликацию ВГЧ-7. Вирус относительно устойчив к ацикловиру и ганцикловиру.

Профилактика

Специфическая профилактика не разработана.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите пути передачи вируса герпеса 7 типа.
2. Назовите клинические формы инфекции, вызванные ВГЧ-7.
3. В каком возрасте чаще всего происходит инфицирование ВГЧ-7?

4. Перечислите заболевания, с которыми следует дифференцировать внезапную экзантему.
5. Опишите принципы диагностики инфекции, вызванной ВГЧ-7.

Список литературы

1. Никольский М.А. Вирус герпеса человека 7-го типа // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3. № 1. С. 15–20.
2. Magalhães M., Martins R.V., Vianna R.O., Moysés N., Afonso L.A., Oliveira S.A., Cavalcanti S.M. Detection of human herpesvirus 7 infection in young children presenting with exanthema subitum // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2011. Vol. 106. N 3. P. 371–373.

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ) — большая группа болезней, чрезвычайно широко распространенных во всем мире, передающихся исключительно контактным, преимущественно половым путем, с латентным началом, хроническим персистирующим течением, проявляющаяся доброкачественными или злокачественными новообразованиями в зоне входных ворот.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A63.0 — аногенитальные (венерические) бородавки;

B07 — вирусные бородавки — бородавка простая (*vulgaris*);

B97.7 — папилломавирусы как причина болезней, классифицированных в других рубриках;

C53 — злокачественное новообразование шейки матки.

Этиология

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) — группа чрезвычайно распространенных и генетически разнородных вирусов, поражающих исключительно эпителий кожных покровов и слизистых оболочек. ВПЧ относятся к семейству *Papillomaviridae*, их вирионы имеют маленький диаметр около 30 нм, содержат двухнитевую ДНК и не имеют мембранную оболочку. Геном кодирует два типа белков — ранние (*early proteins, E-proteins*) и поздние (*late proteins, L-proteins*). Ранние белки осуществляют регуляторные функции, обеспечивают размножение вируса и, в ряде случаев, ответственны за злокачественное перерождение клеток. Поздние (структурные) белки входят в состав белковой оболочки вируса и представлены большими (L1) и малыми (L2) поздними белками. Белок L1 является основным структурным компонентом капсида и образует пентамеры. На основе нуклеотидной последовательности генома L1, который кодирует основной капсидный белок, вирусы подразделяют на типы. К настоящему времени описано более 200 типов ВПЧ.

Типы ВПЧ принято классифицировать в зависимости от их онкогенного потенциала:

- 1) вирусы высокого онкогенного риска — типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68;
- 2) вирусы низкого онкогенного риска — типы 6, 11, 42, 43, 44;
- 3) неонкогенные вирусы — 1, 2, 3, 5.

Типы ВПЧ высокого онкогенного риска ассоциированы с развитием злокачественных новообразований различных отделов кожи и слизистых человека — рака шейки матки практически в 100% случаев, рака вульвы и влагалища — в 40% случаев, рака анального канала — в 90%, рака полового члена — в 40%, злокачественных новообразований головы и шеи — в 26%. При этом большинство ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований обусловлены двумя высокоонкогенными типами — 16 и 18, а тип 16 имеет самый высокий канцерогенный потенциал. На долю ВПЧ 16 и 18 типов приходится до 70% случаев рака шейки матки, до 80% рака вульвы и влагалища, 87% анального рака, 95% рака ротовой полости, 89% рака ротоглотки, 63% рака полового члена. Примерно в 90% случаев плоскоклеточной карциномы выявляются 16, 18, 45, 31, 33, 52 и 58 типы ВПЧ.

Типы ВПЧ низкого онкогенного риска обуславливают широкий спектр кожных заболеваний, главным образом аногенитальной области, — остроконечные кондиломы, аногенитальные бородавки, папилломы и кондиломы шейки матки и др. Вирусы этой группы также ответственны за развитие рецидивизирующего респираторного папилломатоза. Практически во всех случаях этиологическим фактором выступают ВПЧ 6 и 11 типов. В редких случаях низкоонкогенные типы ВПЧ обуславливают развитие рака влагалища, рака полового члена, плоскоклеточной карциномы полости ротоглотки и гортани.

Неонкогенные типы ВПЧ вызывают обыкновенные (вульгарные) бородавки.

Эпидемиология

Вирусы папилломы человека чрезвычайно широко распространены во всем мире и в настоящее время относятся к ведущим этиологическим факторам инфекций, передающихся половым путем. Глобальное значение для здравоохранения имеют рак шейки матки и аногенитальные бородавки.

Рак шейки матки — четвертый в мире по распространенности вид рака у женщин. В 2018 году в мире было зарегистрировано около 570 000 новых случаев этого заболевания. Он является причиной 7,5% всех случаев смерти от онкологических заболеваний среди женщин. Ежегодно от рака шейки матки умирает более 311 000 женщин, причем более 85% этих случаев приходится на развивающиеся страны, где данный вид рака является вторым по распространенности среди женщин. Сегодня достоверно на уровень заболеваемости и смертности влияют программы по вакцинации девочек против ВПЧ и регулярный скрининг женщин на ВПЧ-инфекцию. Скрининг позволяет выявлять предраковые поражения на стадиях, на которых они легко поддаются лечению. В этих странах раннее начало лечения позволяет предотвратить развитие рака шейки матки почти в 80% случаев. В России в 2018 году на долю рака шейки матки приходилось 2,8% от всех случаев злокачественных новообразований. Среди всех злокачественных новообразований у женщин в 2018 году на долю рака шейки матки приходилось 5,2%, что являлось пятым по частоте после рака молочной железы, кожи, тела матки и ободочной кишки. Ежегодно на территории РФ регистрируется до 16–17 тыс. новых случаев рака шейки

матки и более 6 тыс. случаев смерти, имеется тенденция к повышению уровня заболеваемости. За период с 1993 по 2016 г. отмечалось снижение среднего возраста установления диагноза и среднего возраста умерших, пик заболеваемости и смертности приходится на более молодой возраст по сравнению с другими злокачественными новообразованиями. В 2018 году в России было диагностировано 17 766 новых случаев рака шейки матки с пиком заболеваемости в возрасте 40–50 лет и 6404 случая смерти. Количество вновь регистрируемых случаев на территории РФ раков других локализаций, которые потенциально могут быть ассоциированы с ВПЧ, составляет от 200–400 до 3000–6000, в зависимости от локализации и пола.

Средний уровень заболеваемости *аногенитальными бородавками* в мире оценивается в 160–289 на 100 тыс. населения. Ежегодно уровень первичной заболеваемости составляет 137 на 100 тыс. мужчин и 121 на 100 тыс. женщин, что составляет от 0,15 до 0,18% в общей популяции. Официальные показатели заболеваемости аногенитальными бородавками в России не отражают истинного уровня заболеваемости и являются следствием неполной регистрации новых случаев заболевания. В 2016 году в общей структуре заболеваемости среди инфекций, передающихся половым путем, аногенитальные венерические бородавки занимали 3-е место — 20,7 на 100 тыс. среди всего населения и 23,1 на 100 тыс. среди подростков 15–17 лет.

Респираторный папилломатоз в ряде стран, включая РФ, не подлежит обязательному учету, поэтому данные о распространенности отсутствуют. В США регистрируют от 1500 до 2500 вновь заболевших ежегодно.

Естественная восприимчивость людей к инфекции высокая. Источником любых типов ВПЧ является только человек, имеющий клинические признаки или являющийся латентным носителем. Основным механизмом передачи ВПЧ — контактный, при этом ведущим путем передачи является половой (генитально-генитальный, мануально-генитальный, орально-генитальный). Передача реализуется и при непосредственном соприкосновении (кожный контакт). Риск передачи даже при однократном половом контакте равен 80%, особенно у девушек, не достигших половой зрелости. ВПЧ — исключительно эпителиотропный вирус, через биологические жидкости организма не выделяется, а потому передача другими путями не реализуется.

Инфицирование взрослых и подростков происходит в основном половым путем. У детей возможна передача трансплацентарно и перинатально. Вертикальная передача от инфицированной матери к новорожденному может происходить во время родов за счет аспирации ребенком цервикального или вагинального материала. Возможна передача через амниотическую жидкость или плаценту. Возможность аутоинокуляции и передачи ВПЧ через бытовые предметы (например, через гинекологическое оборудование) остается недостаточно изученной.

При респираторном папилломатозе заражение детей происходит в большинстве случаев интранатально — при прохождении через родовые пути инфицированной матери. Пути инфицирования взрослых до конца не ясны,

предполагается возможность заражения через слюну или реактивация врожденной ВПЧ-инфекции под действием ряда факторов.

Факторами, способствующими инфицированию ВПЧ и развитию заболеваний, признаются раннее начало половой жизни (увеличивает риск инфицирования в 22 раза), частая смена половых партнеров, частые роды и аборт, сопутствующая урогенитальная инфекция и нарушения биоценоза влагалища, курение, иммунодефицитные состояния, генетическая предрасположенность и гормональные факторы.

Весь период нахождения вируса в эпителиальных клетках источник является потенциально заразным, так как по мере отмирания и слущивания поверхностных слоев эпителия вирусные частицы продолжают попадать в окружающую среду. Для иммунокомпетентных лиц данный период в среднем не превышает полутора-двух лет.

Патогенез

В большинстве случаев инфицирование ВПЧ протекает бессимптомно и разрешается в течение 12–24 мес, лишь сравнительно у небольшой доли инфицированных лиц сохраняется носительство и у еще меньшей — возникают клинические проявления. Скорость элиминации может значительно снижаться при инфицировании несколькими типами ВПЧ. По данным ВОЗ, 50–80% населения инфицировано ВПЧ, но лишь 5–10% инфицированных лиц имеют клинические проявления заболевания.

Инфицирование типами ВПЧ, поражающими генитальный тракт, обычно происходит в начале половой жизни. Поскольку вирус может инфицировать только незрелые делящиеся клетки, он обычно проникает в базальный слой эпителия через микроповреждения, образующиеся при половом контакте, или, в случае с поражением шейки матки, в незрелые метаплазированные клетки зоны трансформации. В периоде полового созревания у девушек естественным состоянием шейки матки является биологическая трансформация эктопированного на влагалищную порцию шейки матки цилиндрического эпителия, что облегчает проникновение вирусных частиц в клетки.

Обладая исключительной эпителиотропностью, ВПЧ — единственный вирус, который не проникает в кровь, вследствие чего инфекционный процесс протекает без развития воспалительной реакции. Виремии не бывает. Жизненный цикл ВПЧ привязан к стадиям развития кератиноцитов, из которых в основном состоят эпидермис, верхний слой кожи и эпителий слизистых оболочек. Активно делящиеся молодые кератиноциты выстилают базальную мембрану, находящуюся под верхними слоями эпидермиса, а по мере созревания и дифференцировки кератиноциты вытесняются к поверхности кожи. Вирусные частицы заражают еще не дифференцированные клетки, а новые частицы образуются в кератиноцитах, достигших терминальной стадии дифференцировки.

Вирус проникает в базальную клетку многослойного плоского эпителия и освобождается от капсида. В клетках вирус может существовать в эписомальной (вне хромосом клетки), интегрированной (встраивание в геном клетки) или смешанной (свободная ДНК вируса и встроенная в геном клетки-хозяина)

формах. Эписомальная форма характеризуется проникновением ДНК ВПЧ в ядро с последующим существованием в виде эписомы. Для развития злокачественной трансформации вирусу необходим переход в интегрированную форму, что свойственно онкогенным типам ВПЧ. При этом в канцерогенезе ключевую роль играют белки Е6 и Е7. Повышение их экспрессии происходит в случае снижения функциональной активности вирусного белка Е2. Е6 и Е7 инактивируют белки-супрессоры опухолевого роста p53 и pRb, нарушая нормальный жизненный цикл клетки и предотвращая апоптоз, что в конечном итоге приводит к неоплазии. Персистенция онкогенных типов ВПЧ — необходимое условие для развития злокачественной опухоли. На шейке матки процесс неоплазии выражается в последовательно развивающихся морфологических изменениях, которые принято называть интраэпителиальным повреждением плоского эпителия различной степени выраженности — SIL (squamous intraepithelial lesion).

Отсутствие времени и изолированное накопление ВПЧ в эпителиальных клетках обеспечивают определенную защиту для вируса, которая проявляется в неэффективной активации врожденного иммунитета и слабой активации адаптивного иммунного ответа с последующей персистенцией инфекции. Защиты от повторного заражения ВПЧ у человека, как правило, не формируется. ВПЧ не экспрессирует антигенные белки L1 и L2, имеющие основное значение в формировании гуморального (антительного) ответа, пока не образует достаточное количество копий вируса. В результате антитела к ВПЧ обнаруживаются только у 70–80% инфицированных, гуморальный ответ организма человека на естественную инфекцию развивается относительно медленно и является недостаточно эффективным. Наиболее характерными типоспецифичными антителами являются антитела, направленные против белка L1. В среднем с момента инфицирования до сероконверсии проходит приблизительно 8–12 мес.

Клиническая картина

Инкубационный период зависит от клинической формы заболевания. При аногенитальных бородавках он может составлять от 1 до 3 мес, в редких случаях может длиться до двух лет. Среднее время между инфицированием ВПЧ и развитием аногенитальных бородавок составляет 11–12 мес у мужчин и 5–6 мес у женщин. При других разновидностях кожных бородавок инкубационный период составляет от 1 до 6 мес. Для развития злокачественных процессов характерны более продолжительные сроки — от нескольких лет вплоть до нескольких десятков лет.

Негенитальные обыкновенные (вульгарные) бородавки

Бородавки встречаются у 10% детей и подростков. Наибольшему риску подвержена возрастная группа 12–16 лет. У девочек бородавки появляются чаще, чем у мальчиков. Пик заболеваемости приходится на 13 лет у девочек и 14,5 года у мальчиков. Вульгарные бородавки представлены плотными образованиями серо-желтого цвета с грубой ороговевающей поверхностью диаметром от 1 мм и более, с тенденцией к слиянию. Простые бородавки могут появляться в любом месте, но чаще расположены на тыльной стороне ладоней

и пальцев, у детей — на коленях. Плоские (юношеские) бородавки — плоские образования диаметром 0,5–3 мм, цвета нормальной кожи или желтоватые, округлые, с гладкой поверхностью, едва выступающие над уровнем кожи. Располагаются они обычно на лице, тыле кистей, шее, груди и сгибательных поверхностях предплечий и ног. Чаше наблюдаются у лиц молодого возраста, особенно у школьников. Подошвенные бородавки отличаются от других видов бородавок тем, что их рост направлен внутрь кожного покрова. Процесс начинается с появления маленькой блестящей точки, которая постепенно увеличивается в размерах и своим внешним видом напоминает оmozолелость. Иногда вокруг одной папилломы появляются многочисленные дочерние образования, чему часто способствует травматизация образований. Подошвенные бородавки могут быть болезненными и затруднять ходьбу. Нитевидные бородавки (акрохордоны) представляют собой мягкие папулы, цвет варьирует от телесного до темно-коричневого, нередко они имеют ножку. Бородавки часто располагаются на шее, коже век, в подмышечной впадине, паховой области, под молочными железами. Величина их, как правило, 1–4 мм, но иногда достигает 3 см и более в диаметре.

Аногенитальные (венерические) бородавки

Являются наиболее распространенным клиническим проявлением ВПЧ-инфекции. Выделяют несколько клинических разновидностей: остроконечные кондиломы, бородавки в виде папул, поражения в виде пятен, внутриэпителиальная неоплазия, бовеноидный папулез и болезнь Боуэна, гигантская кондилома Бушке–Левенштайна. Образования появляются на различных участках половых органов или аногенитальной области, в области ануса в появления экзофитных и эндофитных разрастаний. При некоторых локализациях возникают болезненные трещины и кровоточивость в местах поражения. Зуд не характерен. Диагноз аногенитальных бородавок устанавливается на основании клинических проявлений. Для улучшения визуализации проводится проба с 5% раствором уксусной кислоты, после обработки которым образования некоторое время сохраняют серовато-белую окраску, а сосудистый рисунок усиливается.

Бородавчатая эпидермодисплазия (болезнь Левандовского–Лютца)

Регистрируют крайне редко, главным образом в Индонезии. Дебют характерен для детского и раннего подросткового возраста, иногда носит семейный характер. Проявляется появлением множественных утолщенных красно-коричневых пятнистых новообразований на кистях и стопах. У трети пациентов наблюдают злокачественное перерождение, особенно на открытых участках кожного покрова, подверженных солнечному облучению.

Рецидивирующий респираторный папилломатоз

Клиническая картина респираторного папилломатоза характеризуется нарушением голоса и дыхания. Наиболее частым симптомом дебюта является в разной степени выраженная дисфония. В дальнейшем к ней присоединяется стридор — вначале инспираторный, затем смешанный. Реже в качестве начальных признаков отмечаются хронический кашель, рецидивирующие пневмонии, дисфагия, задержка психомоторного развития. Часто папилломатоз

выступает под маской хронической рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей. Наиболее часто при поражении гортани в области комиссуры и передних отделов голосовых складок развивается охриплость голоса, вплоть до полной афонии. По мере сужения просвета папилломами развивается стеноз гортани. Патологический процесс в детском возрасте носит активный характер, для него характерны распространенность и частота рецидивирования. Доказана закономерность: чем раньше возникают симптомы папилломатоза гортани, тем тяжелее течение заболевания.

Рак шейки матки

Интервал между инфицированием ВПЧ и прогрессированием до инвазивного рака, как правило, составляет 20 лет или более. В целом персистирующая ВПЧ-инфекция заканчивается раком лишь в 1,5% случаев. Инвазивному раку предшествуют предраковые поражения шейки матки, или интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести. Выделяют I-III степени интраэпителиальной неоплазии (CIN I-III). К факторам риска относят раннее начало половой жизни, беспорядочные половые связи, незащищенные половые контакты, сопутствующие инфекции и воспалительные процессы, затрагивающие шейку матки, иммунный статус (ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия), курение. Ранними клиническими проявлениями рака шейки матки являются обильные водянистые бели и «контактные» кровянистые выделения из половых путей. У женщин репродуктивного периода жизни возможно появление ациклических кровянистых выделений из половых путей. Могут быть жалобы на боли, дизурию и затруднения при дефекации. При присоединении бактериальной инфекции выделения из половых путей мутные, с неприятным запахом. Могут пальпироваться метастатически измененные паховые и надключичные лимфатические узлы, возможно появление отека одной из нижних конечностей.

Диагностика

В большинстве случаев диагностика основывается на характерной клинической картине. В практике не существует такого анализа, с помощью которого можно было бы выяснить «статус ВПЧ» у человека. Кроме того, не существует зарегистрированного теста на обнаружение ВПЧ в ротоглотке. В настоящее время основным методом идентификации ВПЧ является молекулярно-генетическое исследование — ПЦР. Данное исследование позволяет выявить ДНК вируса, при необходимости — тип ВПЧ. Для исследования берут соскоб из цервикального канала у женщин, уретры, крайней плоти у мужчин. Разработаны лабораторные методы, предназначенные для выявления маркеров трансформации клеток (p16, p53, E7), маркеров пролиферации (MCM 2, Top 2a, Ki 67), хромосомной нестабильности.

Основным методом ранней диагностики рака шейки матки и предраковых состояний (CIN I-III) является цитологический скрининг. Для этого используют жидкостную цитологию (LBC), которая признана ВОЗ в качестве «золотого стандарта» как наиболее информативный метод скрининга заболеваний шейки матки. Исследуют соскоб шейки матки и цервикального канала с последующим окрашиванием по Пapanикoлау (ПАП-тест). За последние 50 лет

обследование на атипичные клетки с использованием цитологического метода Папаниколау на три четверти уменьшило заболеваемость раком шейки матки в мировом масштабе. Для дифференциальной диагностики между доброкачественным изменением и дисплазией может применяться методика коэкспрессии онкобелков p16/Ki67 (иммуноцитохимическое исследование). Совместное применение метода ПЦР и цитологического теста — увеличивает частоту выявления онкологической патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ. В большинстве профилактический скрининг рекомендован женщинам старше 30 лет.

Диагноз рака шейки матки устанавливается на основании гистологического исследования ткани шейки матки, полученной при диагностическом выскабливании цервикального канала, биопсии или конизации шейки матки.

Лечение

Специфической противовирусной терапии для лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, не существует. При рецидивирующих вариантах течения предпринимаются попытки использования препаратов интерферонов и средств с иммуномодулирующей активностью, но изолированно они обладают ограниченной эффективностью.

В настоящее время единого международного стандарта лечения папилломавирусной инфекции нет. Идут поиски наиболее эффективных, недорогих, малотравматичных и безопасных методов лечения. В большинстве случаев используют деструктивные методы — цитостатики, крио-, лазер-, электродеструкцию, но они не всегда эффективны и сопровождаются рецидивами или даже резкой манифестацией процесса.

Негенитальные вульгарные бородавки без специального лечения обычно исчезают через 2 года у 40% детей. Обычно они продолжают увеличиваться в размере и со временем могут стать более резистентными к воздействию. Методами выбора лечения бородавок у детей являются физические методы деструкции. К методам физической деструкции относят электрокоагуляцию, криодеструкцию, лазерную и радиохирургическую деструкцию. Деструкция также может быть достигнута химическими методами: 1,5% раствор цинка хлорпропионата в 50% 2-хлорпропионовой кислоте, комбинацией азотной, уксусной, щавелевой, молочной кислот и тригидрата нитрата меди, а также другими наружными препаратами.

При аногенитальных бородавках применяют местную терапию: крем имихимод (иммуномодулятор для местного применения), подофиллотоксин, синекатехин. В качестве физических методов лечения используют криотерапию жидким азотом или криозондом, хирургическое удаление (тангенциальная эксцизия ножницами, тангенциальная бритвенная эксцизия, кюретаж, лазер или электрохирургия), трихлоруксусную или дихлоруксусную кислоту, комбинированные препараты. Комбинированная терапия — деструкция + крем имихимод — является международным стандартом терапии аногенитальных бородавок. Хирургическое иссечение рекомендуется при обширных поражениях кожи и слизистых оболочек вследствие деструктивного роста гигантской кондиломы Бушке—Левенштайна.

Лечение респираторного папилломатоза является сложной задачей. В зависимости от локализации и площади поражения применяют различные хирургические и физические методы. Предложены разнообразные методы противорецидивного лечения: криодеструкция, эндоларингеальный фонофорез цитостатиков, фотодинамическая терапия, интерферонотерапия и другие. К сожалению, все методы противорецидивного лечения имеют те или иные недостатки и эффективны не у всех больных.

Тактика лечения пациенток с CIN I-III, раком шейки матки и другими ВПЧ-ассоциированными злокачественными заболеваниями зависит от стадии рака, при этом в перечень возможных вариантов входят хирургическая операция, лучевая терапия и химиотерапия. Кроме того, важную роль в ведении пациентов с онкологическими заболеваниями играет паллиативная помощь, позволяющая облегчать боль и страдания, причиняемые болезнью.

Профилактика

Мероприятия по профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний могут быть неспецифическими и специфическими.

Действенных способов предотвращения инфицирования ВПЧ не существует. Учитывая тот факт, что ведущим путем передачи ВПЧ является половой, сексуально активным людям рекомендуются барьерные способы контрацепции. Использование латексных презервативов может снизить вероятность заражения ВПЧ, но ВПЧ может инфицировать участки, не защищенные презервативом, — таким образом, презервативы не могут в полной мере защитить от заражения ВПЧ. Рекомендуется поддерживать взаимно моногамные отношения.

Для профилактики рака шейки матки ВОЗ рекомендует комплексный подход. В рекомендуемый набор действий входят мероприятия, относящиеся ко всем этапам жизненного цикла, включая такие компоненты, как просветительская работа в сообществах, мобилизация социальных ресурсов, вакцинация и скрининг. Первичная профилактика начинается с вакцинации девочек в возрасте 9–14 лет до начала половой жизни. В перечень других рекомендуемых профилактических мероприятий для девочек или мальчиков, в зависимости от ситуации, входят информирование о практиках безопасного секса, в том числе о нежелательности раннего начала половой жизни, пропаганда использования презервативов и предоставление их тем, кто уже начал половую жизнь, предупреждение о вреде употребления табака и другое. Начиная с 30 лет все женщины, ведущие активную половую жизнь, должны проходить скрининг на атипичные клетки шейки матки и наличие предраковых поражений. Раннее выявление и ликвидация предраковых состояний имеют ключевое значение среди неспецифических методов профилактики. Если для лечения предраковых поражений шейки матки необходимо иссечение участков с атипичными клетками или измененными тканями, рекомендуется применять метод криотерапии, основанный на разрушении патологических тканей путем их замораживания. При обнаружении признаков рака шейки матки необходимо начинать лечение, вариантами которого могут быть хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия.

Следует отметить, что на сегодняшний день нет разработанных методик скрининга для раннего выявления неоплазий вульвы, влагалища, анального канала. Единственным способом предупреждения этих заболеваний остается вакцинация.

Рекомендуемая ВОЗ вакцинация девочек в возрасте от 9 до 14 лет представляет собой наиболее эффективное мероприятие по борьбе с раком шейки матки. Вакцинация против ВПЧ не отменяет необходимости скрининга на рак шейки матки. В странах, где вакцинация против ВПЧ внедрена в медицинскую практику, должна сохраняться необходимость в программе по скринингу.

Вакцины для профилактики ВПЧ-инфекции широко доступны в мире и в России с 2006 года. Все ВПЧ-вакцины имеют одинаковое строение и различаются спектром защиты от наиболее распространенных типов вируса. Вакцины содержат вирусоподобные частицы (VLP — virus-like particles), искусственно созданные путем синтеза белков, подобных поздним белкам L1 вируса, в культурах дрожжевых или бакуловирусных клеток насекомых. Искусственно синтезированные с использованием рекомбинантной технологии L1 белки обладают способностью собираться в пустые капсиды (VLP), воспроизводящие внешнюю структуру ВПЧ. Вакцины получены из очищенных капсидных белков L1 и не содержат ни живых биологических продуктов, ни вирусных ДНК, а следовательно, не могут стать причиной инфицирования. Добавление адъюванта повышает презентативность VLP для иммунной системы, успешно стимулирует продукцию нейтрализующих антител.

Клинические и пострегистрационные исследования показывают, что вакцины против ВПЧ отличаются высокой безопасностью и высокой эффективностью в предотвращении ВПЧ-инфекций.

К настоящему времени для вакцинации применяется 4-валентная вакцина, содержащая VLP 16, 18, 6 и 11 типов (основные типы ВПЧ, ассоциированные с раком шейки матки, другими злокачественными новообразованиями и аногенитальными бородавками), и 2-валентная вакцина, содержащая только VLP высокоонкогенных 16 и 18 типов. С 2014 года в ряде стран мира доступна 9-валентная ВПЧ-вакцина, которая обеспечивает дополнительный и более широкий спектр защиты от других онкогенных типов — 31, 45, 33, 52 и 58. Курс вакцинации подразумевает трехкратное введение препарата у взрослых до 45 лет и подростков старше 13–14 лет (в зависимости от вакцины) или двукратную вакцинацию у детей и подростков старше 9 лет.

Учитывая высокую распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний у представителей обоих полов и этические аспекты вакцинации только представителей женского пола, ряд ведущих мировых медицинских организаций поддерживает гендерно-нейтральный подход к вакцинации против ВПЧ. На сегодняшний день в ряде стран мира проводится массовая вакцинация подростков обоих полов. К концу 2018 года вакцина против ВПЧ была введена в 90 странах мира, без учета четырех стран, где вакцина введена лишь в некоторых частях страны. В России запланировано начало универсальной массовой вакцинации, но пока такие программы иммунизации проводятся только в некоторых регионах страны.

Вопросы для самоконтроля

1. Укажите, какие типы ВПЧ относятся к онкогенным и какие новообразования они вызывают?
2. Какие клинические проявления характерны для неонкогенных типов ВПЧ?
3. Формируется ли стойкий иммунитет при естественной ВПЧ-инфекции?
4. Какие обязательные компоненты входят в профилактику рака шейки матки?
5. Охарактеризуйте вакцины, применяемые для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации «Вирусные бородавки», 2015 (разработаны Российским обществом дерматовенерологов и косметологов).
2. Федеральные клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки», 2016 (разработаны Российским обществом дерматовенерологов и косметологов).
3. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака», 2017 (утверждены Минздравом России).
4. Федеральные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека», 2017 (разработаны Союзом педиатров России).

БОЛЕЗНЬ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Болезнь, вызванная ВИЧ, ВИЧ-инфекция, СПИД — вирусное заболевание иммунной системы, приводящее к резкому снижению общей устойчивости организма к условно-патогенным микроорганизмам, а также вызывающее повышенную склонность к онкологическим заболеваниям; болезнь имеет медленно прогрессирующее течение, которое при отсутствии лечения заканчивается неизбежным летальным исходом.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Болезнь, вызванная ВИЧ (B20—B24).

B20. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.

B20.0. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции (туберкулеза).

B20.1. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций.

B20.2. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания.

B20.3. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других вирусных инфекций.

B20.4. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза.

B20.5. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов.

- V20.6. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*.
- V20.7. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций.
- V20.8. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней.
- V20.9. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных инфекционных и паразитарных болезней.
- V21. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.
- V21.0. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями саркомы Капоши.
- V21.1. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфомы Беркитта.
- V21.2. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неходжкинских лимфом.
- V21.3. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований лимфатической, кроветворной и родственных им тканей.
- V21.7. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных злокачественных новообразований.
- V21.8. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований.
- V21.9. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных злокачественных новообразований.
- V22. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других уточненных болезней.
- V22.0. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии (вызванное ВИЧ слабоумие).
- V22.1. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфатического интерстициального пневмонита.
- V22.2. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями изнуряющего синдрома (болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями угасания жизни, истощающая болезнь — синдром резкого похудения).
- V22.7. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках.
- V23. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других состояний.
- V23.0. Острый ВИЧ-инфекционный синдром.
- V23.1. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями (персистентной) генерализированной лимфаденопатии.
- V23.2. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках.
- V23.8. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других уточненных состояний.
- V24. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неуточненная (синдром приобретенного иммунодефицита, СПИД-ассоциированный комплекс).

F02.4. Деменция при болезни, вызванной ВИЧ (B22.0).

R75. Лабораторное обнаружение ВИЧ — неокончательные результаты обследования у младенцев.

Z11.4. Специальное скрининговое обследование с целью выявления инфицирования ВИЧ.

Z20.6. Контакт с больным и возможность заражения ВИЧ.

Z21. Бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ.

Z71.7. Консультирование по вопросам, связанным с ВИЧ.

Z83.0. В семейном анамнезе болезнь, вызванная ВИЧ.

Этиология

Возбудитель болезни — вирус иммунодефицита человека — ВИЧ или HIV (от англ. *human immunodeficiency virus*). ВИЧ отнесен к семейству ретровирусов (*Retroviridae*), подсемейству лентивирусов (*Lentivirus*), что означает медленные вирусы.

Выделяют 2 типа вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Были установлены клинические различия течения в зависимости от типа. Более того, считается, что ВИЧ-2 менее патогенен и передается с меньшей вероятностью, чем ВИЧ-1.

ВИЧ имеет диаметр 100–140 нм, его сердцевина образована белками (р 24 и р 18), содержит 2 молекулы РНК и обратную транскриптазу (ревертаза). Оболочка вируса представлена 2 гликопротеидами (gp 120 и gp 41). Вирус отличается биологической активностью и высокой изменчивостью. Для ВИЧ характерна высокая частота генетических изменений, возникающих в процессе самовоспроизведения. Вирионы хорошо размножаются в активированных Т4-лимфоцитах, моноцитах, а также в культуре клеток лимфом человека; чувствительны к нагреванию (при температуре 51 °С гибнут в течение 10 мин) и химическим веществам (20% этиловому эфиру, ацетону, 0,2% гипохлориту натрия и др.). Вместе с тем вирусы могут длительно сохраняться в высушенном состоянии, они относительно устойчивы к ультрафиолетовым лучам. Экспериментально заболевание удается воспроизвести у шимпанзе.

Эпидемиология

Распространение ВИЧ-инфекции в настоящее время носит повсеместный характер, оставаясь одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения. По данным ВОЗ, на конец 2017 г. в мире насчитывалось примерно 36,9 млн человек с ВИЧ-инфекцией и 1,8 млн человек приобрели ВИЧ-инфекцию в 2017 г. На сегодняшний день болезнь унесла более 35 млн человеческих жизней по всему миру. Только в 2017 г. от причин, связанных с ВИЧ, во всем мире умерло 940 тыс. человек. Однако в последние годы благодаря принятым мерам увеличение числа больных и инфицированных существенно замедлилось. За период с 2000 по 2017 г. число новых случаев ВИЧ-инфекции уменьшилось на 36%, а уровень смертности, связанной с ВИЧ, снизился на 38%, при этом благодаря антиретровирусной терапии (АРВТ) за тот же период было спасено 11,4 млн человеческих жизней. Наиболее пораженным является Африканский регион, на него приходится почти 2/3 от общего глобального числа новых случаев инфицирования ВИЧ.

Выделяют ключевые (уязвимые) группы населения, к которым относятся люди, подвергающиеся повышенному риску инфицирования ВИЧ, независимо от типа эпидемии или местных условий. К таким группам относятся: мужчины, имеющие секс с мужчинами; лица, употребляющие инъекционные наркотики; лица, находящиеся в местах лишения свободы и других условиях изолированного пребывания; секс-работники и их клиенты, а также трансгендерные лица.

В России к концу 2018 г. в стране проживало 1 007 369 россиян с диагнозом «ВИЧ-инфекция», исключая 318 870 умерших больных. Случаи ВИЧ-инфекции регистрируются во всех регионах страны. Болезнь в последние годы диагностируется в более старших возрастных группах. Если в 2001 г. 87% случаев были диагностированы в возрасте 15–29 лет, то в 2018 г. 82% случаев были впервые выявлены в возрасте старше 30 лет. Наиболее высокий уровень пораженности ВИЧ-инфекцией среди населения наблюдается в возрастной группе 30–44 года. В настоящее время ВИЧ-инфекция в России вышла за пределы уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции. Более половины больных, впервые выявленных в 2018 г., заразились при гетеросексуальных контактах, доля инфицированных ВИЧ при употреблении наркотиков снизилась до 39%, а заражение при гомосексуальных контактах происходило в 2,5% случаев. В 2018 г. в России умерло от всех причин 36 868 больных ВИЧ-инфекцией, что на 15,6% больше, чем в 2017 г. Ведущей причиной летальных исходов среди инфицированных ВИЧ остается туберкулез.

За весь период наблюдения к концу 2018 г. в Российской Федерации родилось 191 882 живых детей от ВИЧ-инфицированных матерей, у 10 822 из них была подтверждена ВИЧ-инфекция, что составило 5,6%. В 2018 г. у 1,5% детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, была подтверждена ВИЧ-инфекция.

Резервуар инфекции — только зараженный человек. Источником могут быть ВИЧ-инфицированные на любой стадии заболевания, в том числе в инкубационном периоде. Заражение ВИЧ может происходить как при естественном, так и при искусственном механизме передачи. Естественный механизм передачи реализуется контактным (преимущественно при половых контактах, а также при контакте слизистой или раневой поверхности с кровью) и вертикальным (инфицирование ребенка от ВИЧ-инфицированной матери во время беременности, в родах или при грудном вскармливании) путями. Искусственный механизм передачи реализуется искусственным путем передачи при немедицинских инвазивных процедурах (внутривенном введении наркотиков, нанесении татуировок, при проведении косметических, маникюрных и педикюрных процедур нестерильным инструментарием) и при инвазивных медицинских вмешательствах (переливании крови, ее компонентов и препаратов; пересадке органов и тканей; использовании донорской спермы, донорского грудного молока от ВИЧ-инфицированного донора; через медицинский инструментарий для парентеральных вмешательств; изделия медицинского назначения, контаминированные ВИЧ и не подвергшиеся обработке). Основ-

ными факторами передачи ВИЧ являются биологические жидкости человека (кровь, компоненты крови, сперма, вагинальное отделяемое, грудное молоко). Более 90% случаев заражения детей ВИЧ-инфекцией происходит перинатальным путем от ВИЧ-инфицированной матери при отсутствии профилактики в период беременности и родов.

ВИЧ не передается воздушно-капельным или бытовым путем, при соприкосновении с неповрежденной кожей, через укусы большинства кровососущих насекомых, а также слезы и слюну (концентрация вирионов ВИЧ в этих жидкостях ниже инфицирующей дозы).

Обязательная проверка донорской крови в значительной степени сократила возможность передачи вируса при ее использовании. Тестирование на ВИЧ беременных позволяет своевременно начать прием лекарств и родить здорового ребенка. Восприимчивость всеобщая, вместе с тем в последние годы были выявлены генетические факторы иммунитета и устойчивости к ВИЧ.

Патогенез

Заражение ВИЧ не равнозначно обязательному и клинически выраженному патологическому процессу. Для развития патологического процесса имеют значение инфицирующая доза, состояние макроорганизма, генетическая предрасположенность и др. Так, например, при небольшой инфицирующей дозе довольно часто развиваются скрытые, латентные формы или вирусоносительство, а при массивном инфицировании возникают тяжелые манифестные формы болезни. Дети болеют тяжелее, чем взрослые. Особенно тяжело ВИЧ-инфекция протекает у новорожденных и ослабленных детей. Выявляется корреляционная связь частоты развития манифестных форм болезни с маркером DR системы HLA.

Патогенетическая сущность болезни — избирательное поражение вирусом Т-лимфоцитов-хелперов — CD4⁺ Т-лимфоцитов. Это становится возможным из-за присутствия на мембране лимфоцита-хелпера рецептора CD4, родственного вирусному белку gp 120. Происходит связывание gp 120 с CD4, и путем эндоцитоза вирус проникает в Т4-лимфоцит, где белковая оболочка вируса разрушается и освобождаются вирусная РНК и фермент ревертаза. Последняя использует вирусную РНК в качестве матрицы, синтезирует по ее подобию специфическую вирусную ДНК, которая встраивается в геном клетки и в виде провируса находится в клетке в течение неопределенного времени. Дальнейшая судьба провируса зависит от ряда причин. Иногда процесс репликации вируса развивается бурно, с быстрым разрушением инфицированных клеток и заражением новых (остро протекающая инфекция), но нередко провирус долго остается в неактивном состоянии, и лишь при дополнительной антигенной стимуляции (другая инфекция) наступает его реактивация (латентная инфекция). Независимо от интимного механизма репродукции вирусной ДНК пребывание вируса внутри Т4-лимфоцита всегда приводит сначала к снижению его функций, а затем к его гибели. Вновь продуцирующиеся вирусные частицы заражают все новые Т4-лимфоциты, и таким образом постепенно прогрессирует сначала функциональный, а затем и количественный дефицит Т4-лимфоцитов.

Устранение Т-лимфоцитов-хелперов из реакций иммунного ответа приводит к постепенному разрушению иммунной системы.

Среди многочисленных иммунологических нарушений при ВИЧ-инфекции главные — снижение количества Т-лимфоцитов-хелперов, падение соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, увеличение количества иммуноглобулинов, снижение бластогенеза и реакций цитотоксичности, общая иммунная анергия.

Патоморфология

У людей, умерших от СПИДа, выявляют изменения, соответствующие тому или иному осложнению: пневмоцистная пневмония, криптококкоз, стронгилоидоз, сепсис, саркома Капоши, генерализованный кандидоз.

Морфологическое исследование прижизненного биоптата лимфатического узла выявляет гиперплазию пульпы, обусловленную разрастанием фолликулярных дендритных клеток и В-клеточной пролиферацией.

Результатом непосредственного действия вируса на ЦНС могут стать аномальное размножение глиальных клеток, окружающих нейроны, и поражения, возникающие в связи с повреждением как серого, так и белого вещества мозга. У больных с подострым энцефалитом отмечают преимущественно периваскулярную инфильтрацию макрофагами, эндотелиальными клетками, а также многоядерными гигантскими клетками. Изменения периферической крови выражаются истощением лимфоцитов и резким нарушением их функциональной активности.

Клинические проявления

При естественном течении болезни выделяют три стадии: острую инфекцию, латентный период и терминальную стадию (СПИД). Инкубационный период при ВИЧ-инфекции длится от момента заражения до появления клинических симптомов или выработки антител и составляет от 3 нед до 3 мес. Длительность инкубационного периода зависит от путей и характера заражения, инфицирующей дозы, возраста ребенка и других факторов. Стадия острой инфекции наблюдается менее чем у половины больных. Она характеризуется лихорадкой, лимфаденопатией, высыпаниями на коже и слизистых, миалгиями или артралгиями, увеличением печени и селезенки. Возникающий при этом симптомокомплекс называют «мононуклеозоподобным синдромом». В крови у таких больных обнаруживают довольно выраженную лимфопению. Общая продолжительность этого синдрома — 2–4 нед, вслед за чем наступает скрытый период, который может продолжаться многие годы. У другой половины больных первичной манифестации болезни по типу «мононуклеозного синдрома» не происходит, но все же и у них на каком-то этапе скрытого периода появляются отдельные клинические симптомы. Особенно характерно увеличение заднешейных, надключичных, локтевых и подмышечных групп лимфатических узлов. Эти проявления обозначают как персистирующую генерализованную лимфаденопатию. Из других клинических симптомов в этом периоде болезни возможны немотивированный субфебрилитет, повышенная утомляемость и потливость. По мере развития заболевания с высокой частотой отмечаются диарея, похудание. Характерны повторные ОРВИ, часто возникают упорные кандидозные стоматиты и эзофагиты. У детей первым призна-

ком прогрессирования ВИЧ-инфекции может быть задержка физического или психомоторного развития.

При дальнейшем прогрессировании болезни развивается клиническая картина собственно СПИДа, которая проявляется в основном тяжелыми оппортунистическими инфекциями и различными новообразованиями.

В периферической крови при ВИЧ-инфекции отмечают лейкопению, лимфопению, тромбоцитопению, анемию и повышенную СОЭ.

Классификация

ВОЗ классифицирует ВИЧ-инфекцию у детей в виде 4 клинических стадий, каждой из которой соответствуют свои клинические проявления.

Согласно Российской классификации (2006), выделяют следующие стадии ВИЧ-инфекции у детей.

1. Стадия инкубации.
2. Стадия первичных проявлений.
 - 2А. Бессимптомная.
 - 2Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний.
 - 2В. Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями.
3. Субклиническая стадия.
4. Стадия вторичных заболеваний.
 - 4А. Потеря массы тела <10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы:
 - фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ, на фоне АРВТ);
 - фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).
 - 4Б. Потеря массы тела >10%; необъяснимые диарея или лихорадка более 1 мес; повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай:
 - фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ, на фоне АРВТ);
 - фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).
 - 4В. Кахексия; генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания: пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, трахей, легких; злокачественные опухоли; поражения ЦНС:
 - фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ, на фоне АРВТ);
 - фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).
5. Терминальная стадия.
 - ▶ В России нормативно закреплены рекомендации, согласно которым стадия и фаза заболевания устанавливаются только на основании клинических проявлений — по наличию и значимости вторичных заболеваний. Уровень вирусной нагрузки или CD4 не является критерием для опреде-

ления клинической стадии или фазы заболевания. При наступлении фазы ремиссии стадия заболевания не может изменяться в сторону улучшения.

► Терминальная стадия характеризуется необратимым течением вторичных заболеваний и гибелью пациента. С учетом эффективности современных схем терапии ВИЧ постановка терминальной стадии в настоящее время не рекомендуется. Если хотя бы одно из вторичных заболеваний имеет степень проявления, соответствующую критериям СПИД (всего 28), после фазы заболевания указывается СПИД.

Для оценки тяжести течения заболевания у детей также выделяют иммунологические стадии ВИЧ-инфекции в соответствии с числом и долей лимфоцитов CD4 (табл. 3.7).

Таблица 3.7. Иммунологические стадии ВИЧ-инфекции в соответствии с числом и долей лимфоцитов CD4

Иммунологическая стадия	До 12 мес		1-5 лет		6-12 лет	
	Число лимфоцитов CD4, абс.	Число лимфоцитов CD4, %	Число лимфоцитов CD4, абс.	Число лимфоцитов CD4, %	Число лимфоцитов CD4, абс.	Число лимфоцитов CD4, %
Без иммунодефицита	≥1500	≥34%	≥1000	≥30%	≥500	≥26%
Умеренный иммунодефицит	750-1499	26-33%	500-999	22-29%	200-499	14-25%
Выраженный иммунодефицит	<750	<26%	<500	<22%	<200	<14%

Для определения тактики ведения ВИЧ-инфицированных детей используют определение абсолютного уровня, процентного содержания и соотношения CD4- и CD8-лимфоцитов. Если при оценке степени иммунодефицита у детей абсолютный и процентный показатели не соответствуют друг другу, ориентироваться следует на процентный показатель. Для оценки течения ВИЧ-инфекции у детей рекомендуется одновременное определение CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки и их сопоставление. Высокий уровень вирусной нагрузки и низкое содержание CD4-лимфоцитов (как абсолютное, так и процентное) являются признаками прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Особенности ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями

Дети, инфицированные ВИЧ внутриутробно, часто рождаются недоношенными, с признаками внутриутробной гипотрофии и различными неврологическими нарушениями. В постнатальном периоде такие дети плохо развиваются, страдают рецидивирующими инфекциями, для них характерны персистирующая генерализованная лимфаденопатия (особенно важно для диагностики увеличения аксиллярных и паховых лимфатических узлов), гепато- и сплено-мегалия.

Первыми признаками болезни часто бывают упорный кандидоз полости рта, задержка роста, нарушения прибавки массы тела, отставание в психомоторном развитии. Лабораторные исследования показывают лейкопению, анемию, тромбоцитопению, повышение трансаминаз, гипергаммаглобулинемию.

Приблизительно у 30% детей, инфицированных ВИЧ от матерей, заболевание быстро прогрессирует. Состояние отягощают поздние стадии ВИЧ-инфекции у матери, высокая вирусная нагрузка у матери и ребенка в первые 3 мес жизни (РНК ВИЧ >100 000 копий/мл плазмы), низкие показатели CD4-лимфоцитов, инфицирование плода на ранних сроках гестации.

При прогрессировании ВИЧ-инфекции у детей раннего возраста многократно возрастает частота различных инфекционных заболеваний, таких как ОРВИ, пневмония, ОКИ и др. Чаще всего развиваются лимфоидная интерстициальная пневмония, рецидивирующие бактериальные инфекции, кандидозный эзофагит, кандидоз легких, ВИЧ-энцефалопатия, ЦМВ-болезнь, атипичные микобактериозы, тяжелая герпетическая инфекция, криптоспоририоз.

Наиболее частой оппортунистической инфекцией у детей 1-го года жизни, не получавших химиопрофилактику, становится пневмоцистная пневмония (7–20%).

Неблагоприятный прогностический фактор — задержка речевого развития, особенно с рецептивными и экспрессивными языковыми нарушениями.

Лабораторная диагностика

У детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, до 18 мес жизни тесты на антитела к ВИЧ не используются, так как в крови присутствуют материнские антитела. Для диагностики ВИЧ-инфекции в данной возрастной группе используют вирусологические исследования на выявление ДНК/РНК ВИЧ. Проведение ПЦР-исследования на ДНК/РНК ВИЧ рекомендуется: не позднее 48 ч жизни ребенка (не пуповинную кровь), в сроки от 14 до 21 дня жизни, от 1–2 мес и от 4 до 6 мес. Обследование при рождении обязательно проводится новорожденным с высоким риском перинатального заражения: при отсутствии АРВТ у матери во время беременности, при острой ВИЧ-инфекции у матери, а также при высокой вирусной нагрузке ВИЧ у матери во время беременности.

Диагноз ВИЧ-инфекции может быть установлен при получении 2 положительных результатов исследования крови на ДНК/РНК ВИЧ в 2 различных образцах крови до 18 мес жизни.

ВИЧ-инфекцию исключают при получении 2 и более отрицательных результатов исследования ДНК/РНК ВИЧ в возрасте до 1 мес и старше 4 мес; при 2 или более отрицательных результатах исследования на антитела к ВИЧ методом ИФА в возрасте от 6 мес при отсутствии грудного вскармливания. У детей в возрасте от 12 до 18 мес, при наличии предыдущих отрицательных результатов вирусологического исследования, диагностическим признаком

отсутствия ВИЧ-инфекции является постепенное исчезновение материнских антител к ВИЧ.

Дети в возрасте от 18 до 24 мес, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами, могут иметь остаточные материнские антитела к ВИЧ. В этом случае подтверждение или исключение ВИЧ-инфекции у ребенка проводится вирусологическими методами исследования крови.

Диагностическое обследование на ВИЧ-инфекцию детей, не имеющих перинатальный контакт с ВИЧ, или детей старше 24 мес жизни, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, проводится путем выявления антител к ВИЧ. При подозрении на острую ВИЧ-инфекцию необходимо исследование крови на ДНК/РНК ВИЧ.

Дифференциальная диагностика

ВИЧ-инфекцию у детей необходимо дифференцировать в первую очередь с первичными иммунодефицитами, а также с иммунодефицитными состояниями, возникающими в связи с длительным применением глюкокортикоидов и химиотерапии.

Лечение

Современная тактика лечения ВИЧ-инфекции основана на применении АРВТ, которая назначается в соответствии с возрастными, клиническими, иммунологическими и вирусологическими показаниями.

Так, детям до 12 мес жизни АРВТ назначается без учета клинических проявлений, уровня вирусной нагрузки и иммунного статуса сразу после подтверждения диагноза. Детям старше 12 мес жизни лечение назначается по клиническим и иммунологическим показаниям. К клиническим показаниям относят острую ВИЧ-инфекцию, стадию первичных проявлений (2Б-2В), стадию вторичных заболеваний (4А-4В), терминальную стадию. Иммунологическими показаниями для начала АРВТ являются: у детей от 1 до 2 лет уровень CD4 \leq 25% — $<$ 1 000 кл/мкл; у детей от 2 до 5 лет \leq 25% — $<$ 750 кл/мкл; у детей старше 5 лет \leq 350 кл/мкл. Показатель вирусной нагрузки является независимым прогностическим фактором прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей. Количество копий ВИЧ в 1 мл плазмы крови, являющееся показанием для назначения АРВТ детям от 0 до 5 лет, не установлено. Однако при вирусной нагрузке более 100 000 копий/мл с тенденцией к нарастанию, при отсутствии иммунодефицита можно рассматривать вопрос о начале АРВТ.

К дополнительным показаниям для начала АРВТ у детей относят: прогрессирующую анемию и прогрессирующую тромбоцитопению при отсутствии иммунодефицита; активный туберкулез независимо от уровня РНК ВИЧ и CD4; хронический вирусный гепатит С (ГС) у детей старше 3 лет независимо от уровня РНК ВИЧ и CD4; хронический вирусный ГВ при наличии показаний к лечению, независимо от уровня РНК ВИЧ и CD4; заболевания, требующие применения иммуносупрессивной терапии, и беременность.

Для лечения ВИЧ-инфекции у детей используются препараты следующих групп: ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [абакавир, дидазонин[®], ламивудин, ставудин, зидовудин, тенофовир], ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

(эфавиренс, невирапин, этравирин), ингибиторы протеазы (фосампренавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, нелфинавир, саквинавир, атазанавир, да-рунавир), ингибиторы слияния (энфувиртид, маравирок), ингибиторы инте-гразы (ралтегравир).

Препараты АРВТ, назначенные ребенку, ранее не получавшему антире-тровирусные препараты, составляют схему 1-го ряда. При неэффективности схемы 1-го ряда назначают схему 2-го, 3-го ряда и так далее. Схемы лечения 1-го и 2-го ряда состоят из 2 нуклеозидных ингибиторов обратной транскрип-тазы в сочетании с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы или ингибиторов протеазы. Комбинации антиретровирусных препаратов под-разделяются на предпочтительные (основные) и альтернативные.

Монотерапию (зидовудин) применяют только в качестве профилактики перинатальной передачи вируса от матери ребенку.

При половом или парентеральном ВИЧ-инфицировании подросткам пока-зано назначение АРВТ в соответствии с рекомендациями для взрослых. Выбор схемы и доз препаратов АРВТ у подростков определяется степенью их половой зрелости. При стадиях полового развития по Таннеру I, II и III подросткам назначают схемы АРВТ и дозы антиретровирусных препаратов, рекомендо-ванных для детей. При стадиях полового развития по Таннеру IV и V подрост-кам назначается АРВТ, рекомендованная для взрослых.

Эффективность АРВТ оценивают по результатам осмотра, данным лабора-торного исследования, наличию нежелательных явлений.

Не менее ответственная задача при лечении больных ВИЧ-инфекцией — подавление условно-патогенной (оппортунистической) микрофлоры, ос-ложняющей течение основного заболевания и угрожающей жизни больного. С этой целью широко применяют антибактериальные препараты, включая различные антибиотики, сульфаниламиды и др.

Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных детей раннего возраста, как правило, бывают первичными, поэтому рекомендовано проведе-ние профилактических курсов.

Для профилактики пневмоцистной пневмонии ВИЧ-инфицированным детям назначают ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм (Би-септол*)] 150/750 мг/кг в сутки за 2 приема внутрь 3 последовательных дня в неделю, дапсон из расчета 2 мг/кг (не более 100 мг) внутрь ежедневно, пен-тамидин и др.

Для профилактики туберкулеза назначают изониазид из расчета 10–15 мг/кг (не более 300 мг) внутрь ежедневно в течение 12 мес, рифампицин из расчета 10–20 мг/кг (не более 600 мг) внутрь или внутривенно ежедневно в течение 12 мес.

При типичных микобактериозах применяют кларитромицин из расче-та 7,5 мг/кг внутрь 2 раза в сутки, азитромицин из расчета 20 мг/кг внутрь ежедневно.

После перенесенной ЦМВИ и для лечения ретинита вводят ганцикловир из расчета 5 мг/кг внутривенно ежедневно или фоскарнет натрия из расчета 90–120 мг/кг внутривенно ежедневно.

Прогноз

Прогноз у детей более серьезный, чем у взрослых, но современные схемы АРВТ при условии приверженности лечению позволяют добиться низкой вирусной нагрузки. Летальный исход, как правило, обусловлен оппортунистическими инфекциями.

Профилактика

Профилактика ВИЧ-инфекции у детей подразумевает в первую очередь соблюдение протокола профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, а также всего комплекса противоэпидемических мероприятий, предусмотренных санитарными правилами и законодательством Российской Федерации.

Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку. Своевременное начало и эффективность профилактики при благоприятно протекающей беременности снижают риск инфицирования ребенка до 0,8–1%. Патологическое течение беременности, особенно угроза ее прерывания, повышают вероятность инфицирования ребенка до 2–3%. Современные подходы определяют срок начала АРВТ — или до беременности, или на 13-й неделе беременности (с 85-го дня). При этом удается добиться минимального риска передачи ВИЧ-инфекции. Позднее начало АРВТ (на 14–27-й неделе) увеличивает риск передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в 2,3 раза, с 28-й недели и позднее — в 4,5 раза.

АРВТ ранее 13 нед беременности рекомендована ВИЧ-инфицированным женщинам, имеющим показания к началу АРВТ, а также при вирусной нагрузке более 100 000 копий/мл. АРВТ включает не менее 3 препаратов — 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы и бустированный ингибитор протеазы (или ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы). Старайтесь избегать проведения амниоцентеза, не рекомендуется инвазивный мониторинг. Во время родов применяется препарат Зидовудин внутривенно с начала родовой деятельности из расчета 0,002 г (0,2 мл) на 1 кг веса пациентки в течение 1-го часа родов, далее 0,001 г (0,1 мл) на 1 кг веса в час до момента отделения ребенка от матери (пересечения пуповины).

Вакцинопрофилактика детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами. Вакцинация осуществляется согласно Национальному календарю профилактических прививок. При вакцинации таких детей учитываются: ВИЧ-статус ребенка, вид вакцины, показатели иммунного статуса, возраст ребенка, сопутствующие заболевания.

Вакцинация против туберкулеза проводится в родильном доме вакцинами для профилактики туберкулеза (для шадящей первичной вакцинации) детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией и получившим трехэтапную химиопрофилактику передачи ВИЧ от матери ребенку (во время беременности, родов и в периоде новорожденности).

Ревакцинация против туберкулеза не проводится у детей с ВИЧ-инфекцией, а также при обнаружении у детей нуклеиновых кислот ВИЧ молекулярными методами.

Вакцинация живыми вакцинами (за исключением вакцин для профилактики туберкулеза) проводится детям с ВИЧ-инфекцией с 1-й и 2-й иммунными

категориями (отсутствие иммунодефицита или умеренный иммунодефицит). При исключении диагноза ВИЧ-инфекции детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией, проводят вакцинацию живыми вакцинами без предварительного иммунологического обследования.

Анатоксины, убитые и рекомбинантные вакцины вводят всем детям.

Детям с ВИЧ-инфекцией вышеуказанные иммунобиологические лекарственные препараты для иммунопрофилактики инфекционных болезней вводятся при отсутствии выраженного и тяжелого иммунодефицита.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите основные пути передачи ВИЧ у детей.
2. Назовите клинические признаки, которые позволяют заподозрить ВИЧ-инфекцию у ребенка.
3. Как проводится диагностика ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни?
4. Перечислите принципы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку.
5. Назовите вакцины, имеющие противопоказания для иммунизации детей с ВИЧ-инфекцией.

Список литературы

1. Лечение и помощь при ВИЧ-инфекции у детей. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.). ЕРБ ВОЗ, 2012.
2. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» (с изменениями от 2016 г.).
3. Федеральные клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей», 2017 (разработаны Национальной ассоциацией специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции).

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Вирусные гепатиты — это группа широко распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний печени, вызываемых облигатно-гепатотропными вирусами, с различными механизмами и путями передачи инфекции, в основе которых лежит гепатоцеллюлярный некроз и воспаление, а в воспалительном инфильтрате преобладают лимфоциты и макрофаги. В зависимости от этиологии вирусные гепатиты характеризуются особенностями клиники, течения и исходов с развитием различных форм заболевания — от острых до хронических, цирроза печени и первичной гепатоцеллюлярной карциномы.

В настоящее время хорошо изучены 6 этиологически самостоятельных вирусных гепатитов, которые обозначают буквами латинского алфавита: А, В, С, D, Е, G. В очереди на принадлежность к группе гепатотропных вирусов стоят и требуют своего изучения вирус гепатита F (очень похожий на аденовирус), SEN-вирус и др. Роль вируса TTV в патологии человека до конца не ясна, он выявляется у 80% людей, в том числе и у людей с повышенными трансаминазами, однако большинство ученых предлагают исключить его из числа гепатотропных вирусов.

Существует различие в механизмах заражения вирусами гепатитов. Одни вирусы попадают в организм человека через еду, воду, загрязненные предметы быта, т.е. имеют энтеральный (фекально-оральный) механизм заражения. К группе энтеральных вирусных гепатитов относятся ГА и гепатит Е (ГЕ). Эти гепатиты в эндемичных зонах поражают в основном детей, обычно имеют благоприятный исход и не приобретают хронического течения.

Другая группа вирусов гепатита попадает в организм человека через кровь. Такой механизм заражения называют парентеральным, он осуществляется разными путями: через инъекции, при переливании крови и ее препаратов, гемоперкутаным путем, половым путем, интранатально. К группе парентеральных вирусных гепатитов относят ГВ, гепатит D, ГС, гепатит G. Эти гепатиты возникают одинаково часто у детей и взрослых, могут протекать остро и иметь хроническое течение, являются причиной развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. При этих гепатитах описано наличие здорового вирусоносительства.

Вирусные гепатиты распространены повсеместно и являются одной из сложнейших общемедицинских проблем. Кроме того, несмотря на использование современных методов лечения, практически не удается предотвратить летальные исходы при развитии острой дистрофии печени при фульминантных формах ГВ и гепатита D у детей.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

V15. Острый гепатит А.

V15.0. Гепатит А с печеночной комой.

V15.9. Гепатит А без печеночной комы.

V16. Острый гепатит В.

V16.0. Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой.

V16.1. Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы.

V16.2. Острый гепатит В без дельта-агента с печеночной комой.

V16.9. Острый гепатит В без дельта-агента и без печеночной комы.

V17. Другие острые вирусные гепатиты.

V17.0. Острая дельта-(супер)-инфекция вирусоносителя гепатита В.

V17.1. Острый гепатит С.

V17.2. Острый гепатит Е.

V17.8. Другие уточненные острые вирусные гепатиты (гепатит G, TTV и др.)

V18. Хронический вирусный гепатит.

V18.0. Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом.

V18.1. Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента.

V18.2. Хронический вирусный гепатит С.

V18.8. Другой хронический вирусный гепатит.

V18.9. Хронический вирусный гепатит неуточненный.

V19. Вирусный гепатит неуточненный.

V19.0. Неуточненный вирусный гепатит с печеночной комой.

V19.9. Неуточненный вирусный гепатит без печеночной комы.

К73. Хронический гепатит, недифференцированный в других рубриках.

К73.0. Хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках.

К73.1. Хронический лобулярный гепатит, не классифицированный в других рубриках.

К73.2. Хронический активный гепатит, не классифицированный в других рубриках.

К73.8. Другие хронические гепатиты, не классифицированные в других рубриках.

К73.9. Хронический гепатит неуточненный.

Все вирусные гепатиты имеют схожие симптомы заболевания. Любой вирусный гепатит может протекать как в легкой и атипичной форме, так и в тяжелой и злокачественной форме. Вирусный гепатит любой этиологии может иметь острое и затяжное течение и заканчиваться выздоровлением.

Классификация

Классификация гепатитов представлена в табл. 3.8, 3.9.

Таблица 3.8. Клиническая классификация вирусных гепатитов у детей (академик Н.И. Нисевич, академик В.Ф. Учайкин)

Этиология	Тип	Форма тяжести	Течение
ГА ГЕ ГВ Гепатит D (дельта-инфекция) ГС Гепатит G Вирусный гепатит неуточненной этиологии	Типичный (с желтухой) Атипичный, формы: 1) безжелтушная; 2) стертая; 3) субклиническая (инаппарантная)	1. Легкая. 2. Среднетяжелая. 3. Тяжелая. 4. Фульминантная (злокачественная)	По длительности: 1) острое (до 3 мес); 2) затяжное (до 6 мес); 3) хроническое (более 6 мес). По характеру: 1) гладкое (циклическое); 2) с обострением; 3) с осложнением

Гепатит А

ГА — острое инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом заражения, характеризующееся острым началом, кратковременными симптомами интоксикации, быстро преходящими нарушениями печеночных функций, циклическим течением и, как правило, доброкачественным течением.

Этиология

Возбудитель — вирус ГА (Hepatitis A virus), относится к семейству *Picornaviridae*, роду *Hepatovirus*, имеет диаметр около 28 нм (от 28 до 30 нм). Геном вируса ГА представлен однонитчатой РНК протяженностью около 7500 нуклеотидов, кодирующих структурные и неструктурные белки. РНК вируса ГА окружена безоболочечным икосаэдрическим нуклеокапсидом, сформированным структурными белками VP1, VP2, VP3, VP4. Установлено наличие 6 различных генотипов вируса ГА (I–VI). У человека встречаются генотипы I, II, III, но эти различия не касаются антигенной детерминанты, стимулирующей выработку вируснейтрализующих антител, поэтому циркулирует только один серотип HAV.

Таблица 3.9. Критерии тяжести вирусного гепатита

Тип	Форма тяжести	Критерии тяжести
Типичный	Легкая	Недомогание, слабость, возможна однократная рвота, тошнота, легкая иктеричность кожи и склер, увеличение печени, редко — селезенки, повышение общего билирубина в сыворотке крови до 85 мкмоль/л, значительное повышение активности ферментов (АЛТ, АСТ)
	Среднетяжелая	Выражены слабость, недомогание, боли в животе, тошнота, повторная рвота, увеличение печени, часто — селезенки, иктеричность кожи и склер, повышение общего билирубина в сыворотке крови свыше 85 мкмоль/л, значительное повышение активности ферментов (АЛТ, АСТ), снижение протромбинового индекса до 60–70%
	Тяжелая	Адинамия, анорексия, повторная рвота, яркая желтуха, увеличение печени и селезенки, повышение общего билирубина в сыворотке крови свыше 150 мкмоль/л, значительное повышение активности ферментов (АЛТ, АСТ), снижение протромбинового индекса до 40–50%
	Злокачественная (фульминантная)	Кома I или кома II, геморрагический синдром, сокращение размеров печени, билирубин-протендиная и билирубин-ферментная диссоциация
Атипичный	Субклиническая	Повышение активности гепатоцеллюлярных ферментов (АЛТ, АСТ)
	Стертая	Клинические проявления слабо выражены и быстро исчезают за 2–3 дня, уровень билирубина повышен незначительно, повышение активности ферментов (АЛТ, АСТ) выражено умеренно
	Безжелтушная	Увеличение размеров печени, значительное повышение активности ферментов (АЛТ, АСТ), субнормальный уровень билирубина

Вирус ГА выявляется в сыворотке крови, желчи, фекалиях и цитоплазме гепатоцитов у зараженных лиц в конце инкубационного периода, в продромальном и в начале периода разгара болезни, крайне редко — в более поздние сроки. Вирус ГА устойчив во внешней среде: при комнатной температуре может сохраняться в течение нескольких недель или месяцев, а при 4 °С — несколько месяцев или лет. Вирус ГА инактивируется при кипячении в течение 5 мин, чувствителен к формалину и ультрафиолетовому облучению, относительно устойчив к хлору.

Показана возможность репродукции вируса в первичных и перевиваемых монослойных линиях культур клеток человека и обезьян, что используется для производства диагностикумов и вакцинальных препаратов.

Эпидемиология

ГА — распространенное инфекционное заболевание в детском возрасте. Заболеваемость бывает спорадической или в виде эпидемических вспышек.

По оценкам ВОЗ (2018), в мире ГА заболевает около 1,4 млн человек в год.

В последнее время в Российской Федерации происходят изменения эпидемического процесса острого ГА, отмечается значительное снижение заболеваемости, которая в 2018 г. составила 2,84 на 100 тыс. населения. Низкий уровень

циркуляции вируса явился причиной снижения коллективного иммунитета, что привело к смещению заболеваемости на старшие возрастные группы и взрослых, которые в настоящее время активно включаются в эпидемический процесс.

Анализ регистрируемой в настоящее время заболеваемости лишь частично отражает истинную интенсивность эпидемического процесса, что связано со значительным количеством стертых и субклинических форм инфекции.

ГА — типичная антропонозная инфекция. Источником инфекции чаще всего являются больные с атипичными формами (инаппарантной, субклинической, безжелтушной и стертой) или больные, находящиеся в конце инкубационного периода, продромальном периоде и в начале периода разгара болезни, когда в их фекалиях обнаруживается HAV. При типичных желтушных формах больной наиболее заразен до 5-го дня желтухи.

Ведущий механизм заражения ГА — фекально-оральный, реализуемый водным, пищевым и контактно-бытовым путями передачи. Восприимчивость к ГА всеобщая. Наиболее часто заболевание регистрируют у детей старше 1 года (особенно в возрасте 3–12 лет и в организованных коллективах), а также у молодых лиц (20–29 лет). Дети до 1 года маловосприимчивы к заражению ввиду сохранения у них пассивного иммунитета, полученного от матери. У людей в возрасте старше 30–35 лет вырабатывается активный иммунитет, подтверждаемый обнаружением антител к вирусу (anti-HAV IgG) в сыворотке крови 60–97% доноров.

ГА свойственно сезонное повышение заболеваемости в летне-осенний период. Наряду с сезонным отмечается и циклическое повышение заболеваемости ГА через 10–12 лет, что связано с изменением иммунной структуры популяции хозяев вируса.

После перенесенного ГА формируется стойкий пожизненный иммунитет. Соблюдение санитарно-гигиенических норм и вакцинация против ГА являются самыми эффективными способами борьбы с ГА.

Патогенез

ГА — острая циклическая инфекция, характеризующаяся четкой сменой периодов. После заражения вирус ГА из кишечника проникает в кровь и далее в печень, где после фиксации к родственным рецепторам гепатоцитов проникает внутрь клетки. Не вырабатывая токсинов, вирус реплицируется, не оказывая заметного цитопатического действия на гепатоцит. Новые поколения вирусов поступают в желчные каналцы, далее в кишечник и выделяются с фекалиями во внешнюю среду. Часть вирусов проникает в кровь, обуславливая развитие интоксикации продромального периода. За это время HAV продолжает реплицироваться и презентировать свои антигенные детерминанты на поверхности гепатоцита. Как только возникает система специфического распознавания, запускается иммуноопосредованный цитолиз инфицированных гепатоцитов с целью элиминации вируса. Следствием такого взаимодействия становится высвобождение свободных радикалов, выступающих инициаторами процессов перекисного окисления липидов мембран клеток. Усиление процессов перекисидации приводит к изменению структурной ор-

организации липидных компонентов мембран за счет образования гидроперекисных групп, что обуславливает появление «дыр» в гидрофобном барьере биологических мембран и, следовательно, повышает их проницаемость. Возникает центральное звено патогенеза ГА — синдром цитолиза. Происходит движение биологически активных веществ по градиенту концентрации. В сыворотке крови повышается активность печеночно-клеточных ферментов с цитоплазматической, митохондриальной, лизосомальной и другой локализацией, что косвенно указывает на снижение их содержания во внутриклеточных структурах, а следовательно, на пониженный биоэнергетический режим химических превращений. Нарушаются все виды обмена (белковый, жировой, углеводный, пигментный и др.), вследствие чего возникает дефицит богатых энергией соединений и биоэнергетический потенциал гепатоцитов падает. Нарушается способность синтезировать альбумин, факторы свертывания крови, различные витамины, ухудшается использование глюкозы, аминокислот для синтеза белка, сложных белковых комплексов, биологически активных соединений; замедляются процессы переаминирования и дезаминирования аминокислот, возникают затруднения в экскреции конъюгированного билирубина, этерификации холестерина и глюкуронизации многих других соединений, что свидетельствует о резком нарушении детоксицирующей функции печени. Эти процессы лежат в основе развития основных клинико-биохимических синдромов: нарушения пигментного обмена (обмена билирубина), цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического.

При вирусных гепатитах нарушения в пигментном обмене развиваются прежде всего на этапе экскреции гепатоцитом конъюгированного (связанного) билирубина. Главной причиной нарушения экскреции билирубина следует считать поражение ферментных систем и снижение энергетического потенциала гепатоцитов. Образующийся в гепатоцитах конъюгированный билирубин в конечном итоге поступает не в желчный капилляр, а непосредственно в кровь в результате повышения проницаемости мембран. К лабораторным признакам цитолитического синдрома относят повышение активности ферментов АЛТ и АСТ. Начальным этапом цитолитического синдрома является повышение проницаемости мембраны гепатоцитов. Это обуславливает выход в кровь прежде всего АЛТ — фермента, находящегося в цитоплазме печеночной клетки (АСТ содержится в цитоплазме и митохондриях; его преобладание над АЛТ наблюдается при значимом некротическом процессе — злокачественный гепатит, декомпенсированный цирроз печени).

Повышение активности АЛТ — ранний и надежный индикатор повреждения гепатоцита. Однако следует подчеркнуть, что цитолитический синдром развивается в ответ на любое повреждающее воздействие (токсины вирусов, микробов, гипоксия, медикаменты, яды и пр.), поэтому повышение активности АЛТ характерно не только для вирусных гепатитов.

Мезенхимально-воспалительный синдром характеризуется повышением уровня α - и γ -глобулинов всех классов.

Холестатический синдром проявляется повышением в крови уровня связанного билирубина, желчных кислот, холестерина, меди, активности ще-

лочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, а также билирубинурией, уменьшением (исчезновением) уробилиновых тел в моче.

Благодаря действию комплексных иммунных механизмов (усиление интерферонпродукции, активизация естественных киллеров, антителопродукция и активность антителозависимых киллеров) репликация вируса прекращается, происходит его элиминация из организма человека с полным восстановлением функционального состояния печени.

У большинства детей выздоровление наступает в сроки от 1,5 до 3 мес от начала болезни. Только у некоторых (3–5%) первоначальные факторы защиты могут оказаться недостаточными; сохраняется относительно длительная (от 3 до 6–8 мес и больше) репликативная активность вируса в гепатоцитах с нарушением их структуры и функции. В таких случаях течение болезни становится затяжным со сложным механизмом структурно-функциональных изменений. Однако и у этих детей в конечном итоге механизмы защиты перевешивают — вирусная активность блокируется и наступает выздоровление. Хронический процесс в исходе ГА не формируется. У лиц с генетической предрасположенностью возможно развитие аутоиммунного гепатита I-го типа.

Патоморфология

Морфология ГА изучена на основе данных прижизненных пункционных биопсий печени. Изменения отмечают во всех ее тканевых компонентах: паренхиме, соединительной строме, ретикулоэндотелии, желчевыводящих путях. В периоде разгара ГА морфологическое исследование позволяет выявить воспалительные и некробиотические процессы, происходящие преимущественно в перипортальной зоне печеночных долек и портальных трактах. Степень поражения органа может варьировать от незначительно выраженных дистрофических и некротических изменений в эпителиальной ткани дольки при легких формах до более распространенных очаговых некрозов печеночной паренхимы при среднетяжелых и тяжелых формах. Распространенных некрозов печеночной паренхимы и тем более массивного некроза печени при ГА не бывает.

Клинические проявления

При типичном течении болезни отчетливо выражена цикличность с последовательной сменой следующих периодов: инкубационного, продромального (преджелтушного), разгара (желтушного) и периода реконвалесценции.

Инкубационный период ГА составляет в среднем 35 дней (от 7 до 50 дней). В этом периоде клинических проявлений болезни не бывает, но в крови уже можно обнаружить вирус и повышение активности ферментов: АЛТ, АСТ и др.

Продромальный (преджелтушный) период, продолжительностью в среднем 5–7 дней, характеризуется острым началом с повышения температуры тела до 38–40 °С в течение 1–3 дней. Больные жалуются на головную боль, снижение аппетита, горький вкус и дурной запах изо рта, тошноту, чувство тяжести в эпигастральной области, боли в правом подреберье. Характерны раздражительность, повышенная нервозность, капризность, потеря интереса к играм, нарушения сна. Может отмечаться повторная, реже — многократная рвота. Возникают метеоризм, запоры, реже — разжижение стула.

Наиболее важный объективный симптом в этом периоде болезни — увеличение размеров и плотности печени, болезненность и чувствительность ее при пальпации. У некоторых больных (в 10–20% случаев) пальпируется увеличенная селезенка. К концу преджелтушного периода отмечается изменение окраски мочи, приобретающей цвет темного пива или крепкого чая и реже — обесцвечивание кала (рис. 3.65–3.66, см. ил. вклейку). Продолжительность продромального (преджелтушного) периода при ГА — 3–8 сут, в среднем 6 ± 2 сут, редко он удлиняется до 9–12 сут или сокращается до 1–2 сут.

Таким образом, ведущими клиническими симптомами ГА в преджелтушном периоде являются: субфебрильная или фебрильная температура, астения, анорексия, появление темной мочи. Боли в животе, рвота и гепатомегалия отмечаются более чем у половины больных, тошнота и обесцвеченный кал — у трети детей. При биохимическом исследовании крови выявляют повышение активности АЛТ и АСТ с первых дней болезни. В моче с начала заболевания увеличивается количество уробилина, а в конце преджелтушного периода обнаруживаются желчные пигменты.

Период разгара продолжается в среднем 2–3 нед. Переход в этот период сопровождается отчетливым улучшением общего состояния и уменьшением жалоб, что служит важным дифференциально-диагностическим признаком ГА. Как правило, возникновение желтухи сопровождается ахолией кала, снижением температуры тела до нормального или субфебрильного уровня, уменьшением головной боли и других общетоксических проявлений. Желтуха нарастает быстро, в течение 1–2 дней, часто больной желтеет как бы «за одну ночь». В первую очередь приобретают желтушное окрашивание слизистая оболочка полости рта (уздечка языка, твердое небо) и склеры, в дальнейшем — кожа; при этом, как правило, степень желтушности соответствует тяжести болезни. Достигнув пика, желтуха через 2–3 дня начинает уменьшаться и исчезает через 7–10 дней.

На высоте желтухи печень максимально увеличена, ее край уплотнен, закруглен, болезненный при пальпации. Иногда (20%) пальпируется край селезенки. В этот период у больных, наряду с желтухой и увеличением печени, отмечаются астенизация, умеренная брадикардия и гипотензия, глухость сердечных тонов, обложенность языка. После достижения максимального уровня (обычно на 7–10-й день от начала заболевания) желтуха начинает уменьшаться. Это сопровождается полным исчезновением симптомов интоксикации, улучшением аппетита, значительным увеличением диуреза (полиурия). В моче исчезают желчные пигменты и появляются уробилиновые тела, кал окрашивается.

Период реконвалесценции продолжается от 1 до 3 мес. В это время у больных нормализуется аппетит, исчезают астеновегетативные нарушения, восстанавливаются размеры печени, селезенки и функциональные печеночные тесты. У 5–10% больных наблюдается затяжное течение болезни продолжительностью до 6–12 мес. Затяжное течение у всех больных также заканчивается выздоровлением. У отдельных пациентов могут наступать обострения болезни, проявляющиеся ухудшением клинических и лабораторных показателей,

или рецидивы, характеризующиеся клинико-биохимическими изменениями после клинического выздоровления и нормализации функциональных тестов. Больные с затяжным течением ГА, обострениями и рецидивами болезни нуждаются в тщательном обследовании для исключения возможной сочетанной инфекции и связанной с ней хронизацией процесса (ГВ, ГС и др.).

Классификация

ГА классифицируют по типу, тяжести и течению.

К типичным относят все манифестные, желтушные случаи. К атипичным — стертую, безжелтушную, субклиническую (инаппарантную) формы.

Тяжесть типичной формы болезни определяют с учетом проявлений начального преджелтушного периода и клинико-лабораторных проявлений периода разгара (желтушного).

По тяжести различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы.

Легкая форма. Встречается у половины больных и проявляется кратковременным умеренным повышением температуры тела или субфебрилитетом, слабо выраженными признаками интоксикации, умеренным увеличением печени. В сыворотке крови содержание общего билирубина не превышает 85 мкмоль/л (при норме до 17 мкмоль/л), а свободного — 25 мкмоль/л (при норме до 15 мкмоль/л), активность ферментов (АЛТ, АСТ) значительно превышает норму (в 10 и более раз).

Среднетяжелая форма. Встречается у 30% больных и проявляется умеренно выраженными симптомами интоксикации. Выраженность желтухи — от умеренной до значительной. Печень болезненная, ее край плотный, выступает из-под реберной дуги на 2–5 см. Селезенка часто увеличена. Отмечаются темная моча, обесцвеченный кал. В сыворотке крови уровень общего билирубина в пределах от 85 до 200 мкмоль/л, в том числе неконъюгированного (непрямого) — до 50 мкмоль/л. С большим постоянством снижен протромбиновый индекс (до 60–70%). Отмечается значительное повышение активности ферментов (АЛТ, АСТ).

Тяжелая форма ГА встречается редко, не более чем у 1–3% больных. При этой форме ярко выражены явления общей интоксикации и желтуха. С появлением желтухи симптомы интоксикации не только не ослабевают, но даже могут усиливаться. Отмечают апатию, заторможенность, анорексию, головокружение, повторную рвоту, брадикардию, носовые кровотечения, геморрагические высыпания. Печень резко увеличена, ее пальпация болезненна, увеличена селезенка. Содержание билирубина в сыворотке крови больше 170–200 мкмоль/л, при этом неконъюгированного (непрямого) билирубина — больше 50 мкмоль/л, протромбиновый индекс снижен до 50–60%, значительно повышена активность ферментов (АЛТ, АСТ).

Злокачественная (фульминантная) форма острого ГА проявляется быстрым (в течение часов/суток) развитием острой печеночной энцефалопатии и комы. Эта форма встречается при гепатите А крайне редко, в основном у взрослых пациентов, но может развиваться у подростков в пубертатном периоде. У большинства больных наблюдается геморрагический синдром, проявления этой формы схожи со злокачественной формой ГВ. Развитие комы приводит к ле-

тальному исходу, особенно при отсутствии адекватной интенсивной терапии. Летальность от ГА в мире составляет 0,5–0,9%. Риск развития печеночной недостаточности увеличивается при наличии у пациента тяжелой соматической и инфекционной патологии, наркомании и токсикомании, иммунодефицитных состояний и др.

При стертых формах основные клинические симптомы гепатита (иктеричность кожи и склер, увеличение и болезненность печени, темная моча и др.) выражены слабо или могут отсутствовать. Но в сыворотке крови всегда обнаруживают повышенную активность АЛТ, АСТ.

При безжелтушной форме у больного не отмечается иктеричности кожи и склер. Остальные симптомы соответствуют таковым при типичных желтушных формах. Основной клинический симптом при безжелтушной форме — увеличение размеров печени с ее уплотнением и болезненностью при пальпации. В сыворотке крови всегда обнаруживают повышенную активность АЛТ, АСТ. Безжелтушная форма встречается приблизительно у 20% больных с верифицированным ГА.

При субклинической (инаппарантной) форме клинические проявления полностью отсутствуют. Диагноз устанавливают только при биохимическом обследовании детей, находящихся в контакте с больным вирусным ГА. Наиболее значимым для диагностики таких форм является повышение активности ферментов (АЛТ, АСТ), а подтверждает диагноз обнаружение в сыворотке крови антител класса IgM к вирусу ГА. Есть основания считать, что в очаге инфекции ГА большинство детей переносят инаппарантные формы, которые, оставаясь невыявленными, поддерживают эпидемический процесс.

Течение

Течение ГА может быть острым и затяжным, гладким без обострения, с обострениями, с рецидивами, а также с осложнениями со стороны желчевыводящих путей и присоединением интеркуррентных заболеваний.

Острое течение (до 3 мес) наблюдают у 95% детей, больных верифицированным ГА. Затяжное течение сопровождается сохранением клинико-лабораторных признаков гепатита длительностью от 3 до 6 мес и более. Начальные проявления болезни при затяжном течении практически не отличаются от таковых при остром. Нарушение цикличности выявляется лишь в периоде реконвалесценции. При этом долго остается увеличенной печень, иногда и селезенка. В сыворотке крови продолжительное время не нормализуется активность АЛТ, АСТ. Однако затяжной ГА всегда заканчивается выздоровлением.

Течение с обострением. Под обострением понимают усиление клинических признаков гепатита и ухудшение функциональных печеночных проб на фоне сохраняющегося патологического процесса в печени. Обострения возникают у детей с функциональной недостаточностью Т-клеток, в результате чего происходит неполноценная элиминация инфицированных гепатоцитов и повторный прорыв вируса с последующим поражением новых гепатоцитов.

Обострение следует отличать от рецидивов — повторного возникновения (после периода отсутствия видимых проявлений болезни) основного симптомокомплекса в виде увеличения печени, селезенки, появления желтухи,

возможного повышения температуры тела и др. Рецидивы могут возникать и в виде безжелтушного варианта. Как обострениям, так и рецидивам всегда сопутствует повышение активности АЛТ, АСТ.

У всех детей с «рецидивом» ГА обычно выявляют присоединение другого гепатита — В, С и др.

В 1,5% случаев мы наблюдали течение острого ГА на фоне хронического ГВ, при этом ГА проявлялся типичной клинико-лабораторной симптоматикой, преимущественно в легкой, реже — среднетяжелой форме. Течение болезни было гладким, не превышало 3 мес, формирования хронического ГА не отмечалось. У этих детей хронический ГВ был впервые выявлен в связи с возникновением острого ГА.

Течение с поражением желчевыводящих путей с синдромом холестаза. Холестаз при ГА может быть результатом вовлечения в воспаление эпителия желчевыводящих путей или следствием сопутствующей патологии желчевыводящей системы (деформации, дискинезии). Холестаз возникает при любых формах тяжести ГА.

Ведущий клинический симптом при ГА с холестатическим синдромом — выраженная и длительная (до 30–40 сут и более) застойная желтуха и зуд кожи. Иногда желтуха может вообще отсутствовать, тогда преобладает зуд кожи. Симптомы интоксикации не выражены, печень увеличена, уплотнена и болезненна при пальпации, моча темная, кал обесцвечен. В сыворотке крови содержание билирубина обычно высокое, исключительно за счет прямой фракции. Активность ферментов АЛТ и АСТ такая же, как при типичных формах острого ГА. В сыворотке крови может возрасти уровень общего холестерина, желчных кислот, β -липопротеидов, щелочной фосфатазы и специфического маркера холестаза — γ -глутамилтранспептидазы. Иногда возникает отек стенки желчного пузыря, что выявляется при УЗИ, вплоть до отключенного желчного пузыря.

Поражение желчных путей может протекать без отчетливых клинических симптомов и быть выявленным только по результатам лабораторного исследования. Течение ГА с холестатическим синдромом хотя и длительное, но всегда благоприятное. Общая продолжительность болезни в большинстве случаев укладывается в рамки острого гепатита. Хронический гепатит не формируется.

Течение с присоединением интеркуррентных инфекций. У отдельных больных при присоединении интеркуррентной инфекции наблюдают некоторое увеличение размеров печени, повышение активности АЛТ, АСТ, тимоловой пробы.

Исходы

Исход ГА обычно благоприятный. Выздоровление с полным восстановлением структуры и функции печени наблюдается у 90% больных. В остальных случаях возможны остаточные явления в виде гепатофиброза, астеновегетативного (постгепатитного) синдрома, поражений билиарной системы при неизмененных функциональных печеночных тестах.

Остаточный фиброз или выздоровление с анатомическим дефектом (постгепатитная гепатомегалия) — длительно или пожизненно сохраняющееся увеличение печени при полном отсутствии клинических симптомов и изменений

результатов лабораторных исследований. Морфологическая основа гепатомегалии — остаточный фиброз печени при полном отсутствии дистрофических изменений гепатоцитов.

Сохранение у части (27,4%) детей при выписке жалоб диспепсического характера (тошноты, отрыжки натощак и в связи с приемом пищи, болезненности в покое и при пальпации в эпигастральной области) связано с сопутствующей патологией билиарной и гастроудоденальной систем. Также у части детей, перенесших ГА, мы наблюдали синдром Жильбера, характеризующийся повышением в сыворотке крови свободного билирубина при отсутствии изменений других биохимических показателей. ГА являлся фактором, способствующим выявлению этой наследственной патологии.

Диагностика

Диагностика ГА осуществляется на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных критериев.

Эпидемиологические критерии: контакт с больным желтухой (с учетом инкубационного периода до 50 дней); пребывание в эндемичном регионе; отсутствие прививки против ГА.

Клинические критерии: наличие преджелтушного периода с болью в животе, интоксикацией, которая уменьшается при появлении желтухи, наличие желтухи кожи и склер, темной мочи, ахоличного кала, увеличенной и болезненной печени.

Лабораторные критерии: в крови — гиперферментемия (повышение активности ферментов АЛТ и АСТ), гипербилирубинемия за счет конъюгированной фракции [при типичных (желтушных) формах], в моче — билирубинурия (появление желчных пигментов).

Окончательная верификация диагноза ГА проводится на основании выявления в сыворотке крови anti-HAV IgM или нарастания титров anti-HAV IgG в 4 раза и более в парных сыворотках. Реже используется метод определения антигена HAV или РНК HAV методом ПЦР в фекалиях (в преджелтушном периоде и в первые 4–5 дней желтушного периода).

Лечение

Всех больных с тяжелыми формами или по эпидемиологическим критериям (из закрытых детских учреждений, при невозможности изолировать больного и т.д.) необходимо госпитализировать в стационар.

В основе лечения вирусного ГА лежит *патогенетическая и посиндромная терапия* (включает базисную терапию).

Легкие и среднетяжелые формы ГА не нуждаются в обширной медикаментозной терапии. Основу их лечения составляет *базисная терапия*, которая включает в себя *лечебно-охранительный режим* (постельный — в остром периоде; в последующем — полупостельный и общий) и *диетотерапию*. Перорально применяется *обильное питье*, допускается 5% раствор декстрозы (Глюкозы[®]) (с учетом анамнестических данных по риску сахарного диабета) и *витаминотерапия* (аскорбиновая кислота, рутозид, тиамин, рибофлавин, пиридоксин, никотинамид, в периоде поздней реконвалесценции — альфа-токоферола ацетат).

Диета при остром ГА должна быть физиологической, полноценной, высококалорийной, легкоусвояемой (по типу печеночного стола № 5 детского по Певзнеру). Соотношение белков, жиров и углеводов должно составлять 1:1:4. Белки вводятся в рацион в виде творога, детских форм кефира (предпочтительно с бифидобактериями), нежирных сортов мяса (говядина, телятина), нежирных сортов рыбы (треска, хек, щука) и др. Жиры в остром периоде дают в ограниченном количестве с расширением в периоде реконвалесценции в виде сливочного и растительного масла (оливковое, подсолнечное). Углеводы — в виде овсяной, гречневой каш, хлеба, макаронных изделий, отварных овощей (капусты, картофеля) и др. Питание должно быть дробным.

В суточном рационе больного вирусным ГА необходимо предусмотреть достаточное количество отварных или тушеных овощей (капуста, кабачок), фруктов (груши, бананы, яблоки), соков. Разрешается мед, варенье, пастила или вареные яблоки, арбуз, изюм, курага, чернослив, фруктовые или овсяные кисели.

Из диеты исключаются экстрактивные вещества, тугоплавкие жиры (сало, маргарин), жирные сорта мяса и рыбы, мясные консервы, жареные блюда, сырые яйца, жирные колбасы, острые сыры, бобовые, орехи, цитрусовые, грибы, любые газированные напитки, шоколад, торты, пирожные, продукты быстрого приготовления и др.

При тяжелых формах *подключают инфузионную дезинтоксикационную терапию* — 5% раствор декстрозы (Глюкозы*), изотонический раствор натрия хлорида или натрия хлорида раствор сложный [калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид (Раствор Рингера*)]; по показаниям — 10% раствор альбумина человека (Альбумина*), меглюмина натрия сукцинатреамберината (Реамберина*). Могут быть назначены глюкокортикостероидные гормоны из расчета 2–3 мг/кг в сутки по преднизолону в 4 приема в течение 3 дней с последующим снижением дозы на 1/2, которая дается 2–3 дня и затем уменьшается еще наполовину в течение 2–3 дней с последующей отменой.

В остром периоде ГА целесообразно применение желчегонных препаратов из группы *холекинетики* и *холелитики*: бессмертника песчаного цветков сумма флавоноидов (Фламин*), 5% раствор магния сульфата *per os*, при явлениях холестаза — препаратов урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк*, Урсосан*), а также *фитосборов*: настой овса, отвар бессмертника, кукурузных рылец и др. *В периоде реконвалесценции рекомендованы желчегонные препараты с холесекретическим эффектом действия. Гепатопротекторы* могут быть использованы только в период реконвалесценции: расторопши пятнистой плодов экстракт (Карсил*), легалон, расторопши пятнистой плодов экстракт (Силимарин*), глицирризиновая кислота + фосфолипиды (Фосфоглив*), фосфолипиды (Эссенциале*), поливитамины + фосфолипиды (Эссливер форте*) и др. Болевой синдром купируется *спазмолитиками*, кожный зуд — *антигистаминными средствами*. Назначается энтеросорбционная терапия: полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель*), повидон (Энтеродез*). Энтеросорбенты связывают токсичные вещества и метаболиты в ЖКТ.

Этиотропная терапия не показана.

Выписка больного ГА из стационара производится при клиническом выздоровлении (удовлетворительное состояние, отсутствие желтухи кожи и слизистых, выраженная тенденция к нормализации размеров печени с учетом возрастных особенностей) и нормализации или значительном улучшении биохимических показателей крови (нормализация уровня билирубина, четкая тенденция к снижению трансаминаз в динамике, допускается повышение не более чем в 1,5–2 раза).

Диспансерное наблюдение

Диспансеризация осуществляется врачом кабинета последующих наблюдений при гепатологических центрах или врачом-инфекционистом поликлиники (при его отсутствии — участковым педиатром). Реконвалесценты ГА наблюдаются с интервалами 1, 3, 6 мес. Дети подлежат клиническому осмотру с исследованием крови на билирубин и трансаминазы, маркеры вирусных гепатитов. При отсутствии отклонений через 6 мес снимаются с учета. В течение 6 мес необходимо соблюдение пищевого и физического режима, освобождение от профилактических прививок, занятий физкультурой. При выявлении остаточных явлений наблюдение и лечение могут осуществляться в стационаре или амбулаторных условиях в соответствии с состоянием ребенка. Рецидивы вирусного гепатита подлежат госпитализации.

Противоэпидемические мероприятия

Противоэпидемические мероприятия включают обязательную изоляцию и госпитализацию больного вирусным ГА и с подозрением на гепатит: экстренное извещение в органы, уполномоченные осуществлять государственный санитарно-эпидемиологический надзор (учетная форма 058/у); заключительную дезинфекцию (с применением хлорсодержащих веществ) в день изоляции больного и текущую дезинфекцию у постели больного (в соответствии со СНиП «Профилактика вирусных гепатитов»); выявление в очаге лиц, имевших контакт с больным. Контактные лица подлежат учету, клинико-лабораторному обследованию, наблюдению в течение 35 дней со дня разобщения с источником инфекции и вакцинопрофилактике по эпидемическим показаниям (СП 3.1.2825-10). При отсутствии клинических признаков заболевания контактных лиц, ранее не привитых против ГА и не болевших этой инфекцией, вакцинируют не позднее 5-го дня с момента выявления больного острым ГА. Вакцинация по эпидемическим показаниям является основным профилактическим мероприятием, направленным на локализацию и ликвидацию очага ГА.

Профилактические мероприятия

Общая (неспецифическая) профилактика: соблюдение гигиенических правил (личных и общественных), улучшение санитарно-гигиенических условий в быту. Санитарно-просветительная работа. При ГА неспецифическая профилактика такая же, как и при кишечных инфекциях (употребление кипяченой воды, мытых фруктов и овощей, термическая обработка пищевых продуктов; общегигиенические мероприятия: мытье рук и т.д.).

Специфическая профилактика ГА. Специфическая профилактика ГА проводится инактивированными вакцинами. В некоторых странах (Китаи) используют живые (аттенуированные) вакцины.

В нашей стране применяются *инактивированные* отечественные и зарубежные вакцины: вакцина для профилактики вирусного гепатита А (АЛЬГАВАК М*) [вакцина гепатита А культуральная очищенная концентрированная адсорбированная инактивированная жидкая (ГЕП-А-ин-ВАК*), Россия], вакцина для профилактики вирусного гепатита А [Хаврикс (вакцина против гепатита А инактивированная)*] 720, 1440 (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия), вакцина для профилактики вирусного гепатита А (Аваксим[®]) (Санофи Пастер, Франция), вакцина для профилактики вирусного гепатита А (Вакта*) (Мерк, Шарп и Доум, США).

Схема иммунизации. Все вакцины вводят в/м (предпочтительно) или п/к, полный курс состоит из 2 доз с интервалом 6–12 мес [спустя 6–18 мес — для вакцины для профилактики вирусного гепатита А (Вакты*); в срок до 36 мес — для вакцины для профилактики вирусного гепатита А (Аваксима[®])]. Вакцина для профилактики вирусного гепатита А [Хаврикс (вакцина против гепатита А инактивированная)*] 720 применяется с 1-го года жизни; вакцина для профилактики вирусного гепатита А (Аваксим[®]), вакцина для профилактики вирусного гепатита А (Вакта*) — с 2 лет жизни; вакцина для профилактики вирусного гепатита А (АЛЬГАВАК М*) — с 3 лет жизни ребенка. В соответствии с действующим календарем профилактических прививок РФ вакцинации против ГА подлежат лица, проживающие на территориях или выезжающие в регионы с высоким уровнем заболеваемости ГА: контактные в очагах инфекции вируса ГА; лица, подверженные профессиональному риску заражения: медицинский персонал и персонал по уходу за больными; персонал детских дошкольных учреждений; работники канализационных и водопроводных служб; персонал пищевой промышленности и предприятий общественного питания; лица из особых групп риска (пациенты с хроническими заболеваниями печени или повышенным риском заболевания печени; больные гемофилией; пациенты с множественными гемотрансфузиями; наркоманы; гомосексуалисты; лица, ведущие беспорядочную половую жизнь).

В отдельных субъектах РФ вакцинация против ГА включена в региональные календари профилактических прививок. В г. Москве в соответствии с приказом № 614 Департамента здравоохранения г. Москвы от 04 июля 2014 г. «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» вакцинация против ГА проводится детям перед поступлением в детские дошкольные образовательные организации в возрасте 3–6 лет.

Гепатит Е

ГЕ — широко распространенное в мире заболевание. Во многих развивающихся странах с жарким климатом заболеваемость ГЕ превышает заболеваемость ГА. По данным ВОЗ (Информационный бюллетень № 280 от июля 2013 г.) ежегодно отмечается 20 млн случаев инфицирования вирусом ГЕ, бо-

более 3 млн острых случаев заболевания ГЕ и 57 тыс. случаев смерти, связанных с ГЕ. Более 60% всех случаев инфицирования вирусом ГЕ и 65% всех случаев смерти в исходе ГЕ происходят в Восточной и Южной Азии.

Этиология

Возбудителем является вирус ГЕ (Hepatitis E Virus), который относится к семейству *Hepeviridae*, роду *Orthohepevirus A*. Вирус имеет форму икосаэдра, оболочка отсутствует. Размер вирусных частиц составляет 32–34 нм, геном представлен однонитевой РНК позитивной полярности, протяженностью около 7500 нуклеотидов. Вирус относительно неустойчив во внешней среде, гибнет при кипячении, под действием антисептиков, однако может длительно сохраняться в пресной воде. Выделяют не менее 8 генотипов вируса ГЕ (1–8): 1-й, 2-й генотипы обнаруживаются у человека; 3-й, 4-й генотипы выявляются у теплокровных животных (свинья, кабан, олень, овцы, кролики и др.) и человека; 5-й, 6-й, 7-й, 8-й генотипы поражают различных животных (кабаны, верблюды), имеются свидетельства возможности заболевания человека.

Эпидемиология

ГЕ еще совсем недавно считался заболеванием стран с жарким климатом, но в последние годы появляются все новые доказательства его распространения в Европе и России. Первоначально заболевание было принято относить к завозным инфекциям. Вирусом ГЕ могли инфицироваться туристы во время поездок в регионы Восточной и Южной Азии, а также завезти мигранты, прибывшие с эндемичных территорий. Сегодня ситуация изменилась кардинальным образом: врачи все чаще диагностируют ГЕ у лиц, ни разу не выезжающих за пределы своего региона.

ГЕ — прежде всего профессиональное заболевание животноводов, работников скотобоен, ветеринаров, лесников и охотников, особенно тех, кто сталкивается с кабанами или свиньями.

ГЕ — антропозооноз, поэтому источником возбудителя являются как человек, так и животные. Период, в течение которого инфицированный человек остается заразным, неизвестен. Вирус ГЕ обладает малой инфекционностью, его инфицирующая доза приблизительно в 2 раза превышает дозу вируса ГА.

Вирус ГЕ передается фекально-оральным путем, главным образом через контаминированную воду. Редко передается от человека к человеку при тесном контакте. Вирус ГЕ также обладает способностью реализации дополнительных путей передачи, в том числе:

- ▶ потребление недостаточно подвергшихся тепловой обработке мяса или мясных продуктов, полученных от инфицированных животных;
- ▶ переливание инфицированных продуктов крови;
- ▶ вертикальная передача от беременной плоду.

В эндемичных районах источником спорадических случаев может быть потребление сырых или не подвергшихся тепловой обработке моллюсков.

На территории стран СНГ наибольшее число заболеваний регистрируется в Средней Азии, преимущественно в осенне-зимний период. Заболеваемость острым ГЕ в Российской Федерации (регистрируется с 2013 г.) в 2018 г. составила 0,11 на 100 тыс. населения, всего зарегистрировано 157 случаев, из них

только 9 — у детей. Большинство заболевших в мире — пациенты в возрасте от 15 до 30 лет, и только около 10–20% составляют дети. Возможно, относительно низкая заболеваемость у детей объясняется преобладанием у них стертых и субклинических форм, которые не диагностируются. Восприимчивость к ГЕ точно не установлена, есть основание считать ее высокой. Отсутствие повсеместного распространения ГЕ в нашей стране, вероятно, обусловлено отсутствием главного водного механизма распространения инфекции и недостаточной инфицирующей дозой.

Существует мнение, что ГЕ относится к природно-очаговым заболеваниям. Вспышки обычно происходят после заражения источников питьевого водоснабжения фекалиями, содержащими вирус ГЕ 1 или 2 генотипа, и могут охватывать от нескольких сотен до нескольких тысяч человек. В районах с лучшей санитарией и лучшим водоснабжением заболевание ГЕ является нечастым явлением, и происходят только спорадические случаи. Большинство этих случаев вызваны вирусом генотипа 3, а также инфекцией вируса животного происхождения, обычно в результате употребления недостаточно подвергнутого тепловой обработке мяса животных (включая печень животных), и они обычно не связаны с контаминацией воды или других пищевых продуктов.

Патогенез и патоморфология

Механизмы, приводящие к поражению печени при гепатите Е, точно не известны. Можно лишь предполагать, что они не отличаются от таковых при ГА. В эксперименте на обезьянах было показано, что к концу месяца от момента их заражения суспензией фекального экстракта от больных ГЕ у животных в печени обнаруживают картину острого гепатита, сопровождаемую повышением уровня трансаминаз; одновременно в фекалиях появляются вирусоподобные частицы, а после этого на 8–15-й день в сыворотке крови выявляются антитела к вирусу. Патогенез разрушения гепатоцита представлен, вероятнее всего, иммуноопосредованным цитолизом. Простое строение вирусов энтеральных гепатитов, наличие единственного антигена позволяют иммунной системе быстро распознать и элиминировать вирусы как ГА, так и ГЕ из организма. Однако особенность иммунных реакций и строение иммунных комплексов, возможно, перекрестные реакции могут иметь значение для объяснения супертяжелого течения ГЕ у беременных.

Морфологическая картина печени при ГЕ в общих чертах такая же, как и при ГА. Немного чаще выявляются признаки холестаза.

Клинические проявления

Инкубационный период колеблется в пределах 10–50 сут. Заболевание начинается с появления вялости, слабости, ухудшения аппетита; возможны тошнота и повторная рвота, боли в животе. Повышение температуры тела, в отличие от ГА, бывает нечасто. Соотношение манифестной и инаппарантной форм составляет 1:2–1:13. ГЕ протекает обычно в легкой или среднетяжелой форме и заканчивается выздоровлением.

В типичных случаях преджелтушный период длится 1–10 сут. Обычно моча темнеет на 3–4-й день от начала заболевания. Симптомы: слабость, диспепсические расстройства, артралгии, диарея, возможно повышение температура тела.

С появлением желтухи симптомы интоксикации не исчезают (а при ГА исчезают). Желтуха появляется и постепенно нарастает в течение 2–3 сут. Больные по-прежнему жалуются на слабость, плохой аппетит, боли в эпигастриальной области и правом подреберье. Иногда отмечают зуд кожи и субфебрильную температуру тела. Печень увеличена у всех больных, край селезенки пальпируется лишь в единичных случаях.

На высоте заболевания в сыворотке крови содержание общего билирубина повышено в 2–10 раз, преимущественно за счет прямой фракции, активность печеночно-клеточных ферментов увеличена в 5–10 раз. Снижение показателя сулемовой пробы кажется необычным, поскольку он, как правило, не снижается при легких и среднетяжелых формах ГА и ГВ.

Некоторые авторы описывают при ГЕ внепеченочные проявления, которые чаще отсутствуют, но у части пациентов могут отмечаться гемоглинурия с развитием почечной недостаточности, а также геморрагический синдром. Иногда могут развиваться тяжелые внепеченочные проявления с поражением нервной системы: синдром Гийена–Барре, билатеральный плечевой неврит, полирадикулонейропатии, периферическая невралгия с менингитом, поперечный миелит, невралгическая амиотрофия, псевдотуморозный церебрит и паралич периферических нервов. В редких случаях (главным образом у взрослых) острый ГЕ может приводить к молниеносному гепатиту (острой печеночной недостаточности) и смерти. Общие показатели смертности населения варьируются от 0,5 до 4,0%. Молниеносный гепатит наиболее часто развивается во время беременности. Беременные подвергаются наибольшему риску возникновения акушерских осложнений и смерти от ГЕ, который может приводить к летальному исходу у 20% женщин в III триместре беременности. ГЕ и беременность оказывают выраженное взаимоотягощающее влияние и протекают с синдромом острой печеночной недостаточности, массивным геморрагическим синдромом и присоединением острой почечной недостаточности. Состояние резко ухудшается накануне родов или сразу же после них, сопровождающихся большой потерей крови. У беременных стремительно нарастают желтуха, интоксикация, рвота, печеночная энцефалопатия, наблюдаются нарушение сознания, тремор, тахикардия, уменьшаются значительно размеры печени (симптом «пустого подреберья»), нередко возникает усиленный гемолиз эритроцитов с гемоглинурией, что приводит к прогрессирующей острой почечной недостаточности. При выкидыше или преждевременных родах состояние пациентки резко ухудшается. Вероятность рождения полноценного ребенка достаточно мала, даже доношенные дети, как правило, погибают. Летальность беременных от ГЕ составляет от 25 до 70%. У остальных категорий больных (мужчины, небеременные или женщины в I-й половине беременности) летальность не превышает общие показатели смертности населения. Тяжело, иногда со смертельным исходом, ГЕ протекает у лиц с хроническими заболеваниями печени.

Желтушный период обычно продолжается 2–3 нед. Постепенно нормализуются размеры печени, активность ферментов и белоксинтезирующая функция печени.

Течение

Заблевание обычно протекает остро. Через 2–3 мес от начала болезни у большинства детей происходит полное восстановление структуры и функции печени. Затяжное течение клинически ничем не отличается от такового при ГА. У детей злокачественные формы ГЕ, по-видимому, не встречаются. Формирование у детей хронического гепатита не описано.

Хронический гепатит Е

В последние годы сообщается о возможности хронизации патологического процесса в исходе острого ГЕ. Хронический ГЕ развивается на фоне иммуносупрессии у реципиентов донорских органов, ВИЧ-инфицированных, онкологических пациентов. Так, при отсутствии противовирусной терапии в 60% случаев у лиц, перенесших трансплантацию солидных органов, в исходе острого ГЕ формируется хронический процесс, который сопровождается прогрессированием фиброза, развитием цирроза печени и печеночной недостаточности, что может потребовать трансплантации печени. У большинства пациентов хронический ГЕ протекает латентно. Манифестация заболевания сопровождается развитием неспецифических симптомов, таких как желтуха, тошнота, боли в брюшной полости, лихорадка и астения. Хронический ГЕ может сопровождаться билатеральным пирамидальным синдромом, периферической нейропатией, воспалительной полирадикулопатией, энцефалитом и проксимальной миопатией. В 6% случаев хронический ГЕ у реципиентов трансплантированных солидных органов сопровождается неврологическими признаками и симптомами. Другими осложнениями хронической инфекции, вызванной вирусом ГЕ, являются панкреатиты, тромбоцитопения, гемолиз, мембранозный гломерулонефрит и пурпура Шенлейна–Геноха. Из всех осложнений мембранозный гломерулонефрит является наиболее часто встречаемым и значимым. Патогенез манифестации хронического ГЕ в настоящее время не изучен. Обычно у этих больных выявляются 3–4-й генотипы.

Диагноз

При постановке диагноза необходимо учитывать комплекс эпидемиологических данных (прибытие из неблагоприятных регионов по наличию децентрализованных источников водоснабжения) и клинических симптомов в преджелтушном и желтушном периодах. Отсутствие парентерального анамнеза в течение последних 6 мес и отсутствие в сыворотке крови специфических серологических маркеров гепатитов А (Анти-HAV IgM), В (HBsAg и анти-HBcore IgM) и С [анти-HCV (вирус гепатита С)] позволяют предполагать ГЕ.

Окончательно диагноз ГЕ в настоящее время устанавливают на основании обнаружения методом ИФА в сыворотке крови антител к вирусу ГЕ класса IgM. Дополнительные тесты включают ПЦР с обратной транскриптазой для выявления РНК вируса ГЕ в крови и/или стуле, для чего необходимо специальное лабораторное оборудование. Такое тестирование особенно необходимо в районах, где ГЕ является редким заболеванием, а также в случае развития хронической инфекции.

Разработан тест на обнаружение вирусного антигена в сыворотке крови; в настоящее время его место в диагностике ГЕ изучается.

Лечение

При гепатите E больных с легкой и среднетяжелой формой лечат так же, как и при других вирусных гепатитах. Больные с тяжелой и злокачественной формой ГЕ лечатся в отделении интенсивной терапии с возможностью проводить гемодиализ. Пациентам с ослабленным иммунитетом и хроническим ГЕ может быть целесообразно назначение противовирусного препарата — рибавирин. В некоторых специфических ситуациях успешно применялись интерфероны.

Профилактика

На общепопуляционном уровне передача вируса ГЕ и распространенность заболевания ГЕ могут быть снижены посредством:

- ▶ поддержания высоких стандартов качества коммунального водоснабжения;
- ▶ создания надлежащих систем удаления человеческих экскрементов (канализация).

На индивидуальном уровне риск инфицирования можно уменьшить посредством:

- ▶ соблюдения гигиены (мытьё рук обеззараженной водой, особенно перед приготовлением пищи);
- ▶ воздержания от употребления воды из-под крана или льда;
- ▶ соблюдения рекомендованной ВОЗ практики обеспечения безопасности пищевых продуктов.

При появлении случая ГЕ посылают экстренное извещение в РУИБ (Отдел регистрации и учета инфекционных болезней). Больных изолируют на срок до 30 сут с момента начала заболевания. В детских учреждениях после изоляции больного проводят заключительную дезинфекцию, и анализируется ситуация с водоснабжением, канализацией и приготовлением мяса. Карантин в очаге проводить нецелесообразно. Контактные дети подлежат обычному регулярному медицинскому наблюдению.

Вакцинопрофилактика

В Китае в 2011 г. разработана и получила лицензию вакцина рекомбинантная, субъединичная для профилактики ГЕ. Однако по рекомендации группы экспертов ВОЗ (2015) не следует включать эту вакцину в национальные программы иммунизации для массового использования и даже групп риска по заболеванию ГЕ. Из-за отсутствия достаточной информации о безопасности, иммуногенности и эффективности ВОЗ не рекомендует регулярно использовать эту вакцину среди детей в возрасте до 16 лет; беременных; людей с хроническим заболеванием печени; лиц, ожидающих трансплантацию органов, а также лиц, совершающих поездки. Однако в случае особо высокого риска развития осложнений или летального исхода ГЕ ВОЗ не исключает возможности использования вакцины, в том числе у беременных.

Гепатит В

ГВ — острое или хроническое заболевание печени, вызываемое ДНК-содержащим вирусом. Передача инфекции происходит парентераль-

ным путем. ГВ протекает в различных клинико-морфологических вариантах: от «здорового» носительства до злокачественных форм, хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Этиология

Возбудитель болезни — ДНК-содержащий вирус из семейства гепаднавирусов (от греч. *hepar* — печень и англ. *DNA* — ДНК).

HBV, или частица Дейна, представляет собой сферическое образование диаметром 42 нм, состоящее из электронно-плотной сердцевинки (нуклеокапсид) диаметром 27 нм и внешней оболочки толщиной 7–8 нм. В центре нуклеокапсида находится геном вируса, представленный двунитчатой ДНК.

В составе вируса содержатся 3 антигена, имеющих важнейшее значение для лабораторной диагностики заболевания: $HB_{c}Ag$ — ядерный, сердцевинный антиген, имеющий белковую природу; $HB_{e}Ag$ — трансформированный $HB_{c}Ag$ (антиген инфекционности); $HB_{s}Ag$ — поверхностный антиген, образующий наружную оболочку частицы Дейна. Кроме того, вирус содержит ДНК-полимеразу и $HB_{x}Ag$, выполняющий регуляторные функции. HBV генетически неоднороден и имеет по меньшей мере 10 генотипов (A–J).

HBV весьма устойчив к высоким и низким температурам. При температуре 100 °C вирус погибает через 2–10 мин; при комнатной температуре сохраняется 3–6 мес, в холодильнике — 6–12 мес, в замороженном виде — до 20 лет; в высушенной плазме — 25 лет. Вирус чрезвычайно устойчив к воздействию химических факторов: 1–2% раствор хлорамина убивает вирус через 2 ч, 1,5% раствор формалина — через 7 сут. Вирус устойчив к лиофилизации, воздействию эфира, ультрафиолетовым лучам, действию кислот и др. При автоклавировании (120 °C) активность вируса полностью подавляется только через 5 мин, а при воздействии сухого жара (160 °C) — через 2 ч.

Эпидемиология

ГВ относится к антропонозным инфекциям: единственный источник заражения — человек. Основной резервуар вируса — «здоровые» вирусоносители; в меньшей степени заразительны больные с острыми и хроническими формами заболевания.

В настоящее время в мире, по неполным данным, насчитывается около 300 млн вирусоносителей, в том числе более 5 млн проживают на территории нашей страны (РФ).

Распространенность «здорового» носительства на разных территориях неодинакова. Различают территории с низким (менее 1%) носительством вируса в популяции: США, Канада, Австралия, Центральная и Северная Европа; средним (6–8%): Япония, страны Средиземноморья, Юго-Западная Африка; высоким (20–50%): Тропическая Африка, острова Океании, Юго-Восточная Азия, Тайвань.

На территории стран СНГ количество вирусоносителей также колеблется в широком диапазоне. Большое их число регистрируется в Средней Азии, Казахстане, Восточной Сибири, Молдове — около 10–15%; в Москве, Прибалтике, Нижнем Новгороде — 1–2% популяции.

У всех инфицированных HBV, независимо от характера течения процесса («здоровые» носители, больные острым, хроническим гепатитом), HB_EAg — основной маркер инфекции — обнаруживают практически во всех биологических средах организма: в крови, сперме, слюне, моче, желчи, слезной жидкости, грудном молоке, вагинальном секрете, спинномозговой жидкости, синовиальной жидкости. Однако реальную эпидемическую опасность представляют лишь кровь, сперма и слюна, где концентрация вируса значительно выше. Наиболее опасна кровь больного и вирусоносителя.

HBV передается исключительно парентеральным путем: при переливании инфицированной крови или ее препаратов (плазма, эритроцитная масса, альбумин, протеин, криопреципитат, антитромбин и др.), использовании плохо простерилизованных шприцев, игл, режущих инструментов, а также при скарификациях, татуировках, оперативных вмешательствах, лечении зубов, эндоскопическом исследовании, дуоденальном зондировании и других манипуляциях, в ходе которых нарушается целостность кожных покровов и слизистых оболочек.

К естественным путям передачи HBV относятся трансмиссия вируса при половом контакте и вертикальная передача от матери ребенку. Половой путь передачи следует рассматривать как парентеральный, поскольку заражение при этом происходит посредством инокуляции вируса через микротравмы кожных покровов и слизистых оболочек гениталий.

Вертикальная передача HBV осуществляется преимущественно в регионах с высокой распространенностью вирусоносительства. Мать может инфицировать ребенка, если она является носительницей вируса или больна ГВ, особенно в последнем триместре беременности. Заражение плода может происходить трансплацентарно, в процессе родов или сразу после рождения. Трансплацентарная передача осуществляется относительно редко — не более чем в 10% случаев. Риск инфицирования резко возрастает при выявлении в крови матери HB_EAg, особенно в высокой концентрации (до 95%).

Заражение детей от матерей — носительниц HBV происходит преимущественно в процессе родов в результате контаминации из содержащих кровь околоплодных вод через мацерированные кожные покровы и слизистые оболочки ребенка. В редких случаях заражение ребенка происходит сразу после рождения при тесном контакте с инфицированной матерью. Передача инфекции в этих случаях осуществляется через микротравмы, т.е. парентеральным путем, и, возможно, при кормлении грудью. Заражение ребенка происходит скорее всего не через молоко, а в результате попадания крови матери (из трещин сосков) на мацерированные слизистые покровы полости рта ребенка.

При реализации всех путей передачи инфекции риск перинатального заражения ребенка от матери, больной ГВ или вирусоносительницы, может достигать 40%. Чаще всего заражение посредством тесного бытового общения происходит в семье, а также в домах ребенка, школах-интернатах и других закрытых учреждениях. Распространению инфекции способствуют скученность, низкий санитарно-гигиенический уровень жизни, низкая культура общения. У близких родственников (отец, мать, братья, сестры) детей, больных

хроническим ГВ. при первом исследовании маркеры ГВ обнаруживают в 40% случаев, а через 3–5 лет — в 80%.

Восприимчивость населения к HBV, по-видимому, поголовная, но исходом встречи человека с вирусом обычно становится бессимптомная инфекция. Частота атипичных форм не поддается точному учету, но если судить по выявлению серопозитивных людей, то на каждый случай манифестного ГВ приходится десятки и даже сотни субклинических форм.

В результате перенесенного ГВ формируется стойкий пожизненный иммунитет. Повторное заболевание маловероятно. В последнее время, благодаря проведению массовой вакцинации, отмечается значительное снижение заболеваемости ГВ. Заболеваемость острым ГВ в Российской Федерации в 2018 г. составила 0,68 на 100 тыс. населения, всего зарегистрировано 993 случая, из них только 16 — у детей.

Патогенез

В механизме развития патологического процесса при ГВ можно выделить несколько ведущих звеньев:

- ▶ внедрение возбудителя — заражение;
- ▶ фиксация вируса на гепатоците и проникновение внутрь клетки;
- ▶ размножение и выделение вируса на поверхность гепатоцита, а также в кровь;
- ▶ включение иммунных реакций, направленных на элиминацию возбудителя;
- ▶ поражение внепеченочных органов и систем;
- ▶ формирование иммунитета, освобождение от возбудителя, выздоровление.

Поскольку заражение HBV всегда происходит парентеральным путем, момент инфицирования практически равнозначен проникновению вируса в кровь.

Тропизм HBV к ткани печени предопределен присутствием в составе HB_sAg специального рецептора — полипептида с молекулярной массой 31 000 Да (P31), обладающего альбуминсвязывающей активностью. Аналогичная зона полиальбумина находится и на мембране гепатоцитов печени человека и шимпанзе, чем, по существу, и определяется тропизм HBV к печени.

При заражении гепатоцита процесс может развиваться по репликативному и интегративному пути. В 1-м случае имеет место картина острого или хронического гепатита, а во 2-м — вирусоносительство.

Причины, предопределяющие тип взаимодействия вирусной ДНК и гепатоцита, точно не установлены. Вероятнее всего, тип реагирования генетически детерминирован.

Конечным итогом репликативного взаимодействия становится сборка структур сердцевинного антигена (в ядре) и сборка полного вируса (в цитоплазме) с последующей презентацией полного вируса или его антигенов на мембране или в структуре мембраны гепатоцитов.

В дальнейшем печень обязательно включается в иммунопатологический процесс. Поражение гепатоцитов связано с тем, что в результате экспрессии

вирусных антигенов в мембране гепатоцитов и выхода вирусных антигенов в свободную циркуляцию происходит включение цепи последовательных клеточных и гуморальных иммунных реакций, направленных на удаление вируса из организма. Этот процесс осуществляется в полном соответствии с общими закономерностями иммунного ответа при вирусных инфекциях. Объем поражения печени определяется количеством зараженных гепатоцитов, которое зависит от первоначальной инфицирующей дозы. Для элиминации возбудителя включаются клеточные цитотоксические реакции, опосредованные различными классами клеток-эффекторов: К-клеток, Т-клеток, естественных киллеров, макрофагов. В ходе этих реакций происходит разрушение инфицированных гепатоцитов, что сопровождается высвобождением вирусных антигенов (НВ_cAg, НВ_eAg, НВ_sAg), которые запускают систему антителогенеза, вследствие чего в крови накапливаются специфические антитела, прежде всего к сердцевинному — анти-НВ_c и е-антигену — анти-НВ_e. Следовательно, процесс освобождения печеночной клетки от вируса происходит путем ее гибели в результате реакций клеточного цитолиза.

Одновременно с этим накапливающиеся в крови специфические антитела связывают антигены вируса, образуя иммунные комплексы, которые фагоцитируются макрофагами и выделяются почками. При этом могут возникать различные иммунокомплексные поражения в виде гломерулонефрита, артериита, артралгий, кожных высыпаний и др. В ходе этих процессов организм большинства больных очищается от возбудителя и наступает полное выздоровление.

В соответствии с концепцией патогенеза ГВ все многообразие клинических вариантов течения болезни объясняют особенностями взаимодействия вируса возбудителя и кооперацией иммунокомпетентных клеток, иначе говоря, количеством инфицированных гепатоцитов и силой иммунного ответа на присутствие вирусных антигенов.

В условиях адекватного иммунного ответа на антигены вируса развивается острый гепатит с циклическим течением и полным выздоровлением. При снижении иммунного ответа иммуно-опосредованный цитолиз выражен незначительно, поэтому не происходит эффективной элиминации инфицированных клеток печени. Это приводит к слабо выраженным клиническим проявлениям с длительной персистенцией вируса и, возможно, к развитию хронического гепатита. Наоборот, в случае генетически детерминированного сильного иммунного ответа и массивности инфицирования (гемотрансфузии) возникают обширные зоны поражения печеночных клеток, чему клинически соответствуют тяжелые и злокачественные формы болезни.

Патоморфология

По особенностям морфологических изменений различают 3 варианта острого ГВ: циклический, массивный некроз печени, холестатический перихолангиолитический гепатит.

При циклической форме ГВ дистрофические, воспалительные и пролиферативные изменения более выражены в центре долек, а при ГА они локализуются по периферии дольки, распространяясь к центру. Эти различия объясняются

разными путями проникновения вируса в паренхиму печени. Вирус ГА попадает в печень через воротную вену и распространяется к центру долек, а HBV проникает через печеночную артерию и разветвления капилляров, которые равномерно снабжают все дольки, вплоть до их центра.

Наибольшие морфологические изменения в паренхиме наблюдают на высоте клинических проявлений, что обычно совпадает с 1-й декадой заболевания. В течение 2-й и особенно 3-й декады усиливаются процессы регенерации. К этому периоду уже практически полностью исчезают некробиотические изменения и начинают преобладать процессы клеточной инфильтрации с медленным последующим восстановлением структуры печеночно-клеточных пластинок. Однако полное восстановление структуры и функции печеночной паренхимы наступает только через 3–6 мес от начала заболевания и далеко не у всех детей.

При массивном некрозе печени морфологические изменения максимально выражены. По выраженности и распространенности некроз печени может быть массивным и субмассивным. При массивном некрозе гибнет почти весь эпителий или сохраняется незначительная кайма клеток по периферии долек. При субмассивном некрозе разрушению подвергается большинство гепатоцитов, преимущественно в центре долек. Массивный некроз представляет собой вершину изменений, которые свойственны вирусному ГВ.

Холестатический (перихолангиолитический) гепатит — особая форма заболевания, при которой наибольшие морфологические изменения обнаруживают во внутрипеченочных желчных ходах; наблюдают картину холангиолита и перихолангиолита. Это относительно редкая форма у детей и встречается почти исключительно при ГВ. При холестатической форме имеются холестазы с расширением желчных капилляров со стазом желчи в них, с пролиферацией холангиол и клеточными инфильтратами вокруг них. Печеночные клетки при данной форме гепатита поражаются незначительно.

Клинические проявления

В типичных случаях болезни выделяют 4 периода: инкубационный, начальный (преджелтушный), период разгара (желтушный) и реконвалесценции.

Инкубационный период продолжается 45–180 сут, чаще 2–4 мес, в редких случаях он укорачивается до 30–44 сут или удлиняется до 225 сут. Длительность инкубационного периода зависит от инфицирующей дозы и возраста детей. При массивном инфицировании (переливаниях крови или плазмы) инкубационный период равен 1,5–2 мес, а при парентеральных манипуляциях (подкожные и внутримышечные инъекции) и особенно при бытовом инфицировании продолжительность инкубационного периода — 4–6 мес. У детей первых месяцев жизни инкубационный период обычно короче ($92,8 \pm 1,6$ сут), чем у детей старших возрастных групп ($117,8 \pm 2,6$ сут).

Клинические проявления заболевания в этом периоде полностью отсутствуют, но, как и при ГА, в конце инкубации в крови постоянно обнаруживают высокую активность печеночно-клеточных ферментов и выявляют маркеры активно текущей инфекции: HB_sAg , HB_eAg .

Начальный (преджелтушный) период. Заболевание чаще начинается постепенно (65%). Повышение температуры тела отмечается не всегда (40%) и обычно не в 1-й день болезни. У больного наблюдают вялость, слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита. Нередко эти симптомы настолько слабо выражены, что их не замечают, и болезнь как бы начинается с потемнения мочи и появления обесцвеченного кала. В редких случаях начальные симптомы бывают резко выраженными: тошнота, повторная рвота, головокружение, сонливость. Часто возникают диспептические расстройства: снижение аппетита, вплоть до анорексии, отвращение к пище, тошнота, рвота, метеоризм, запор, реже — понос. Дети старшего возраста жалуются на тупые боли в животе. При осмотре в этом периоде можно выявить общую астению, анорексию, увеличение, уплотнение и болезненность печени, а также потемнение мочи и нередко обесцвечивание кала.

Мышечно-суставные боли, часто встречающиеся у взрослых больных, у детей в преджелтушном периоде бывают очень редко.

Редко в преджелтушном периоде наблюдают кожные высыпания, метеоризм, расстройство стула.

Катаральные явления вообще не характерны для ГВ.

Наиболее объективными симптомами в начальном периоде становятся увеличение, уплотнение и болезненность печени.

Изменения в периферической крови в начальном периоде ГВ нехарактерны. Можно отметить лишь небольшой лейкоцитоз, тенденцию к лимфоцитозу; СОЭ всегда в пределах нормы.

У всех больных уже в преджелтушном периоде в сыворотке крови выявляют высокую активность АЛТ, АСТ и других гепатоцеллюлярных ферментов; в конце этого периода в крови повышается содержание конъюгированного билирубина, но показатели осадочных проб, как правило, не изменяются, диспротеинемии нет. В крови циркулируют в высокой концентрации HB_sAg , HB_eAg , анти- HB_c IgM и часто выявляется ДНК вируса.

Продолжительность начального (преджелтушного) периода может составлять от нескольких часов до 1 нед; в среднем — 5 сут.

Желтушный период (разгар заболевания). За 1–2 дня до появления желтухи у всех больных происходит потемнение мочи и у большинства — обесцвечивание кала. В отличие от ГА, при ГВ 3-й (желтушный) период в большинстве случаев не сопровождается улучшением общего состояния. Наоборот, у многих детей симптомы интоксикации усиливаются.

Желтуха нарастает постепенно, обычно в течение 5–7 сут, иногда 2 нед и дольше. Желтушность может варьировать от слабо-желтого, канареечного или лимонного до зеленовато-желтого или охряно-желтого, шафранного цвета. Выраженность и оттенок желтушности связаны с тяжестью заболевания и развитием синдрома холестаза.

Достигнув пика выраженности, желтушность при ГВ обычно стабилизируется в течение 5–10 сут, и только после этого начинается ее уменьшение.

Редким симптомом ГВ у детей можно считать высыпания на коже. Сыпь располагается симметрично на конечностях, ягодицах и туловище, бывает

пятнисто-папулезной, красного цвета, диаметром до 2 мм. При сдавливании сыпь принимает охряную окраску, через несколько дней в центре папул появляется слабое шелушение. Эти высыпания следует трактовать как синдром Джанотти–Крости, описанный этими итальянскими авторами при ГВ (в настоящее время практически не встречается).

При тяжелых формах в разгаре заболевания могут быть проявления геморрагического синдрома: точечные или более значительные кровоизлияния в кожу.

Параллельно нарастанию желтухи при ГВ увеличивается печень, ее край уплотняется, отмечается болезненность при пальпации.

Увеличение селезенки наблюдают реже, чем увеличение печени. Селезенка бывает увеличенной в более тяжелых случаях и при длительном течении болезни. Увеличение селезенки отмечают в течение всего острого периода с медленной обратной динамикой. Нередко селезенка пальпируется и после исчезновения прочих (за исключением увеличения печени) симптомов, что, как правило, указывает на затяжное или хроническое течение болезни.

В периферической крови на высоте желтухи число эритроцитов имеет тенденцию к понижению. При тяжелых формах развивается анемия. В редких случаях возможны более тяжелые изменения костного мозга, вплоть до развития панмиелофтиза.

В желтушном периоде количество лейкоцитов нормальное или пониженное. В формуле крови на высоте токсикоза выявляется склонность к нейтрофилезу, а в периоде выздоровления — к лимфоцитозу. СОЭ обычно в пределах нормы. Низкая СОЭ (1–2 мм/ч) при выраженной интоксикации у больного с тяжелой формой ГВ — неблагоприятный признак.

Реконвалесцентный, восстановительный период. Общая продолжительность желтушного периода при ГВ колеблется от 7–10 сут до 1,5–2 мес. С исчезновением желтухи дети уже не предъявляют жалоб, они активны, у них восстанавливается аппетит, но у половины больных сохраняется гепатомегалия, а у 2/3 — незначительная гиперферментемия. В реконвалесцентном периоде в сыворотке крови обычно уже не выявляют HB_sAg и тем более HB_eAg , но зато всегда обнаруживают анти- HB_e , анти- HB_c IgG и нередко анти- HB_s .

Классификация

ГВ, как и ГА, классифицируют по типу, тяжести и течению.

Критерии для определения типа и выделения клинических форм такие же, как и при ГА. Однако наряду с легкими, среднетяжелыми и тяжелыми формами выделяют еще злокачественную форму, которая встречается почти исключительно при ГВ и гепатите дельта, а течение, кроме острого и затяжного, бывает хроническим.

Клинические и лабораторные критерии безжелтушных, стертых, субклинических, а также легких, среднетяжелых и тяжелых форм при ГВ принципиально не отличаются от таковых при ГА.

Злокачественная форма встречается почти исключительно у детей 1-го года жизни. В 1980–1990 гг. злокачественная форма встречалась довольно часто, она диагностировалась у 1% больных ГВ детей. С 2000 г. эта форма встречается

гораздо реже. Это связано не только (и не столько) с применением вакцины для профилактики вирусного гепатита В и включением ее в национальный календарь прививок, но и с огромными достижениями в усовершенствовании лабораторных методов выявления вирусных антигенов (прежде всего HB_sAg) в донорской крови.

Клинические проявления злокачественных форм зависят от распространенности некрозов печени, темпа их развития, стадии патологического процесса. Различают начальный период болезни или период предвестников, период развития массивных некрозов печени, что обычно соответствует состоянию прекомы и быстро прогрессирующей декомпенсации печеночных функций, клинически проявляющихся комой I и II степени.

Заболевание чаще начинается остро: температура тела повышается до 38–39 °С, появляются вялость, адинамия, иногда сонливость, сменяющаяся приступами беспокойства или двигательным возбуждением. Выражены диспептические расстройства: тошнота, срыгивание, рвота (часто повторная), иногда понос.

С появлением желтухи наиболее постоянными симптомами становятся: психомоторное возбуждение, повторная рвота с примесью крови (рвота «кофейной гущей»), тахикардия, учащенное токсическое дыхание, вздутие живота, выраженный геморрагический синдром, повышение температуры тела и снижение диуреза. Рвота «кофейной гущей», инверсия сна, судорожный синдром, тахикардия, учащенное токсическое дыхание, печеночный запах изо рта, уменьшение размеров печени наблюдаются только при злокачественной форме болезни. Вслед за этими симптомами или одновременно с ними наступает затемнение сознания с клинической симптоматикой печеночной комы (рис. 3.67–3.68, см. цв. вклейку).

Среди биохимических показателей наиболее информативны так называемые билирубин-протеидная диссоциация (при высоком содержании билирубина в сыворотке крови уровень белковых комплексов резко снижается) и билирубин-ферментная диссоциация (при высоком содержании билирубина отмечают падение активности печеночно-клеточных ферментов, а также падение уровня факторов свертывания крови).

Течение

В соответствии с классификацией течение ГВ может быть острым, затяжным и хроническим.

Острое течение наблюдают у 90% детей. Острая фаза болезни заканчивается к 25–30-му дню от начала заболевания, и у 30% детей уже можно констатировать полное выздоровление. У остальных отмечают незначительное увеличение печени (не более чем на 2 см ниже края реберной дуги) в сочетании с гиперферментемией, превышающей нормальные величины не более чем в 2–4 раза.

Затяжное течение наблюдают примерно у 10% детей. В этих случаях гепатомегалия и гиперферментемия сохраняются в течение 4–6 мес.

Наиболее частым исходом острого манифестного ГВ становится выздоровление с полным восстановлением функции печени. Как и при ГА, возможно

также выздоровление с анатомическим дефектом (фиброз печени) или с формированием различных осложнений со стороны желчных путей и ЖКТ. Эти исходы ГВ почти не отличаются от таковых при ГА.

В практической работе во всех случаях хронического ГВ, формирующегося, казалось бы, в исходе острой инфекции, необходимо исключать ГА и гепатит дельта на фоне латентной HBV-инфекции.

Хроническое течение (хронический ГВ) в исходе манифестных (желтушных) форм у детей обычно не встречается, исключения составляют дети, получающие иммуносупрессивную терапию по поводу сопутствующих заболеваний. Хронический гепатит практически всегда формируется как первично-хронический процесс из атипичного ГВ в результате генетически детерминированной слабости иммунного ответа макроорганизма на внедрение HBV.

Диагностика

При ГВ к опорным диагностическим признакам можно отнести и выраженный гепатолиенальный синдром, и постепенно прогрессирующую желтуху. Только при ГВ наблюдают усиление желтушности кожных покровов и видимых слизистых оболочек в течение 7 сут и более. Вслед за этим обычно можно наблюдать так называемое плато желтухи, когда она сохраняется интенсивной еще в течение 1–2 нед. Аналогичную динамику претерпевают размеры печени, реже — размеры селезенки.

Из эпидемиологических данных имеют значение указания на перенесенные операции, гемотрансфузии, инъекции и другие манипуляции, связанные с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек за 3–6 мес до заболевания, а также тесный контакт с больным хроническим ГВ или вирусоносителем.

Среди биохимических показателей типичны для ГВ только низкие значения тимоловой пробы.

Решающее значение в диагностике имеют специфические методы лабораторных исследований, основанные на определении в сыворотке крови антигенов HBV (HB_sAg, HB_eAg) и антител к ним (анти-HB_c, IgM и IgG, анти-HB_e).

Дифференциальная диагностика

Острый ГВ необходимо дифференцировать в первую очередь с другими вирусными гепатитами: А, С, Е и др. Основные дифференциально-диагностические признаки этих гепатитов приведены в табл. 3.10. Представленные данные следует считать ориентировочными, так как на их основе можно провести дифференциальную диагностику лишь при групповом анализе, но окончательный этиологический диагноз возможен только при помощи определения в сыворотке крови специфических маркеров.

Объективные трудности могут возникать и при дифференциальной диагностике ГВ с другими заболеваниями, перечень которых определяется возрастом детей, формой, тяжестью и фазой патологического процесса.

Таблица 3.10. Дифференциально-диагностические признаки вирусных гепатитов у детей

Диагностические признаки	Гепатит				
	В	А	С	Е	D
Возраст больных	Все возрастные группы	Старше 1 года	Все возрастные группы	Старше 1 года	Все возрастные группы
Инкубационный период	2-6 мес	14-45 сут	2 нед-3 мес	15-45 сут	2 нед-6 мес
Начало заболевания	Постепенное	Острое	Постепенное	Острое	Острое
Интоксикация в желтушном периоде	Выражена	Слабо выражена	Отсутствует или слабо выражена	Отсутствует или слабо выражена	Выражена
Аллергическая сыпь	Может быть	Отсутствует	Может быть	Отсутствует	Может быть
Тяжесть заболевания	У детей младше года после гемолитической кризиса может быть злокачественная форма	Легкие и среднетяжелые формы у детей. У взрослых может быть злокачественная форма	Легкие и безжелтушные формы	Легкие формы. У беременных и пожилых людей — злокачественная форма	Тяжелые и злокачественные формы могут быть во всех возрастных группах
Длительность желтушного периода	3-5 нед	1-1,5 нед	Около 2 нед	1-2 нед	2-8 нед
Формирование хронического гепатита	У 10% инфицированных — хронический гепатит. Если у матери ДНК HBV + в крови при родах, то у ребенка в 90% хронический гепатит	Нет	Часто, в 50-80% случаев	Нет	Часто
Серологические маркеры	HB _s Ag, HB _e Ag, анти-HB _c IgM, ДНК HBV	Анти-HAV IgM, РНК вируса ГА	Анти-HCV, РНК HCV	Анти-HEV РНК вируса GE	HB _s Ag, анти-HB _e , анти-HDV (вирус гепатита D) IgM, ДНК HBV, HDV

Лечение

Общие принципы лечения больных острым ГВ такие же, как и при ГА. Тем не менее необходимо учитывать, что ГВ, в отличие от ГА, нередко протекает в тяжелой и злокачественной формах. Кроме того, заболевание может заканчиваться формированием хронического гепатита и даже цирроза, поэтому конкретные рекомендации по лечению больных ГВ должны быть более детализированы, чем при лечении больных ГА.

В настоящее время нет принципиальных возражений против того, чтобы дети с легкими и среднетяжелыми формами ГВ лечились в домашних условиях. Результаты такого лечения не хуже, а по некоторым показателям даже лучше, чем при лечении в стационаре.

Конкретные рекомендации в отношении двигательного режима, лечебного питания и критериев их расширения в принципе такие же, как и при ГА; следует лишь учитывать, что сроки всех ограничений при ГВ обычно несколько удлиняются в полном соответствии с течением болезни.

Обобщенно можно сказать, что при гладком течении инфекции все ограничения в двигательном режиме и питании должны быть сняты через 6 мес от начала заболевания, а занятия спортом можно разрешить через 12 мес.

Медикаментозную терапию проводят по тем же принципам, что и при ГА. При тяжелых формах болезни с целью детоксикации внутривенно капельно вводят калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид + повидон-8 тыс. (Гемодез-Н*), декстран [ср. мол. масса 30 000—40 000 (Реополиглюкин*)], 10% раствор декстрозы (Глюкозы*) до 500—800 мл/сут. Целесообразно назначить глюкокортикоиды из расчета 2—3 мг/кг в сутки по преднизолону в течение первых 3—4 сут (до клинического улучшения) с последующим быстрым уменьшением дозы (курс не более 7—10 сут).

При обнаружении в крови больного (методом ПЦР) ДНК HBV в последнее время при тяжелых и злокачественных формах ГВ некоторые авторы рекомендуют применять противовирусные препараты. Лечение проводится одним из следующих препаратов в стандартной дозе 1 раз в сутки внутрь ежедневно: ламивудин — от 3—5 до 8 мг кг/сут или энтекавир, телбивудин, тенофовир в возрастных дозировках. Но обычно (в 80—90%) при тяжелых формах ГВ вирус в крови в разгар заболевания не определяется и противовирусная терапия не показана.

При подозрении на злокачественную форму или при угрозе ее развития назначают: глюкокортикоиды — до 10—15 мг/кг/сут по преднизолону внутривенно равными дозами через 3—4 ч без ночного перерыва; плазму, альбумин человека (Альбумин*), калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид + повидон-8 тыс. (Гемодез-Н*), декстран [ср. мол. масса 30 000—40 000 (Реополиглюкин*)], 10% раствор декстрозы (Глюкозы*) из расчета 100—200 мл/кг в сутки в зависимости от возраста и диуреза; ингибиторы протеолиза: апротинин (Гордокс*, Контрикат*, Трасилол 500 000*) в возрастной дозе; мочегонные препараты — фуросемид (Лазикс*) по 2—3 мг/кг и маннитол по 0,5—1 г/кг внутривенно струйно медленно для уси-

ления дурыза: по показаниям [синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)] — гепарин натрия по 100–300 ЕД кг внутривенно.

Для предупреждения всасывания из кишечника токсичных метаболитов, образующихся в результате жизнедеятельности микробной флоры, и снижения детоксицирующей функции печени назначают энтеросорбционную терапию: полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель[®]), повидон (Энтеролез[®]) и др. Энтеросорбция предотвращает реабсорбцию токсичных веществ в просвете и прерывает их циркуляцию в организме. При этом надо учесть, что уровень токсичных веществ, проходящих через кишечный барьер, зависит от состояния слизистой оболочки, следовательно, результат энтеросорбции зависит и от влияния энтеросорбента на нее, поэтому предпочтительнее использовать энтеросорбент полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель[®]), обладающий исключительными гидрофобными и селективными свойствами и выраженной способствующий регенерации слизистой оболочки кишечника. Также назначают промывание желудка, высокие очистительные клизмы, антибиотики широкого спектра действия (гентамицин, полимиксин В, цефтриаксон[®]).

В случае неэффективности комплекса терапевтических мероприятий следует провести повторные сеансы плазмафереза. Менее эффективны повторные сеансы гемосорбции и заменные переливания крови.

В комплекс патогенетических средств целесообразно включать и гипербарическую оксигенацию (1–2 сеанса в сутки: компрессия — 1,6–1,8 атм, экспозиция — 30–45 мин).

Успех лечения злокачественных форм в основном зависит от своевременности проведения представленной выше терапии. В случае развития глубокой печеночной комы лечение малоэффективно.

Так же как и при ГА, при холестатических формах ГВ и в периоде реконвалесценции при затяжном течении и выраженных остаточных явлениях показана урсодезоксихолевая кислота (Урсосан[®]). Препарат назначают в обычных дозах (10–15 мг/кг в сутки). Длительность курса лечения определяют в соответствии с клинико-лабораторными проявлениями болезни.

Выписка из стационара и диспансерное наблюдение

Обычно детей выписывают на 30–40-й день от начала болезни, при этом допустимы умеренная гепатомегалия, гиперферментемия. При выписке из стационара больному выдают памятку с изложением рекомендуемого режима и диеты. Если у ребенка в момент выписки продолжает выявляться НВ, Аг, сведения об этом вносят в карту амбулаторного наблюдения и сообщают в санитарно-эпидемиологическую станцию по месту жительства.

Последующее наблюдение за реконвалесцентами лучше проводить в консультативно-диспансерном кабинете, организованном при инфекционном стационаре. При невозможности организации такого кабинета диспансерное наблюдение за перенесшими ГВ должен осуществлять лечащий врач. Первый диспансерный осмотр проводят не позже чем через месяц после выписки из стационара, последующие — через 3; 4; 6 мес. При отсутствии субъективных жалоб и объективных отклонений от нормы реконвалесцентов снимают

с диспансерного учета, в противном случае их продолжают обследовать 1 раз в месяц до полного выздоровления.

Детей со значительными или нарастающими клинико-лабораторными изменениями, а также с обострением заболевания или подозрением на формирование хронического гепатита повторно госпитализируют для уточнения диагноза и продолжения лечения. Повторной госпитализации подлежат и дети без признаков хронического гепатита, но со стойкой HBs-антигемией. В дальнейшем такие дети проходят клинико-лабораторное обследование по показаниям.

Больных снимают с диспансерного учета тогда, когда при 2 очередных обследованиях устанавливается нормализация клинических и биохимических данных, а в крови не выявляется HB_sAg.

Диспансерное наблюдение показано детям, получившим трансфузии препаратов крови (плазма, фибриноген, лейкоцитарная масса, эритроцитарная масса и др.). Особенно это касается детей 1-го года жизни. Срок диспансерного наблюдения — 6 мес после последней гемотрансфузии. В этот период ребенка осматривают ежемесячно и при подозрении на гепатит госпитализируют в инфекционный стационар. В сомнительных случаях исследуют сыворотку крови на активность печеночно-клеточных ферментов и HB_sAg.

Профилактика

Заключается в первую очередь в тщательном обследовании всех категорий доноров с обязательным исследованием крови на HB_sAg при каждой сдаче крови с использованием высокочувствительных методов его идентификации (ИФА), а также определение активности АЛТ.

Не допускаются к донорству лица, перенесшие в прошлом вирусный гепатит, больные с хроническими заболеваниями печени, а также получавшие переливания крови и ее компонентов в течение последних 6 мес. Запрещается использовать для трансфузии кровь и ее компоненты от доноров, не обследованных на HB_sAg.

Для повышения безопасности препаратов крови доноров рекомендовано обследовать не только на HB_sAg, но и на анти-HB_c. Отстранение от донорства лиц, имеющих анти-HB_c, рассматриваемых в качестве скрытых носителей HB_sAg, практически исключает возможность посттрансфузионного ГВ.

Для предупреждения заражения новорожденных всех беременных дважды обследуют на HB_sAg высокочувствительными методами: при взятии беременной на учет (8 нед беременности) и при оформлении декретного отпуска (32 нед). В случае выявления HB_sAg вопрос о вынашивании беременности следует решать строго индивидуально. Важно учитывать, что риск внутриутробного инфицирования плода особенно велик при наличии у женщины HB_eAg и ничтожно мал при его отсутствии, даже если HB_sAg обнаруживается в высокой концентрации. Существенно уменьшает риск инфицирования ребенка и родоразрешение путем кесарева сечения.

Прерывание путей передачи инфекции достигают применением одноразовых шприцев, игл, скарификаторов, зондов, катетеров, систем для переливания крови, другого медицинского инструментария и оборудования, используемого

при проведении манипуляций, связанных с нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек.

Все медицинские инструменты и оборудование повторного применения необходимо подвергать тщательной предстерилизационной очистке и стерилизации после каждого использования.

Для профилактики посттрансфузионного гепатита большое значение имеет строгое соблюдение показаний к гемотерапии. Переливание консервированной крови и ее компонентов (эритроцитная масса, плазма, антигетромбин и др.) проводят только по жизненным показаниям и отмечают в истории болезни. Необходимо переходить по возможности на переливание заменителей крови или в крайнем случае переливать компоненты крови (альбумин, специально отмытые эритроциты, протенин, плазму). Это связано с тем, что пастеризация плазмы (60 °С, 10 ч) хотя и не гарантирует полной инактивации HBV, все же снижает опасность заражения; еще меньше риск инфицирования при переливании альбумина, протенина, и ничтожна мала опасность инфицирования при переливании иммуноглобулинов.

В отделениях высокого риска заражения ГВ (центры гемодиализа, реанимационные блоки, палаты интенсивной терапии, ожоговые центры, онкологические стационары, гематологические отделения и др.) профилактику ГВ обеспечивают путем строжайшего соблюдения противоэпидемических мероприятий (использование одноразового инструментария, закрепление каждого аппарата за фиксированной группой больных, тщательная очистка от крови сложных медицинских аппаратов, максимальное разобщение больных, ограничение парентеральных вмешательств и др.). Во всех этих случаях идентификацию HB_sAg проводят высокочувствительными методами и не реже 1 раза в месяц.

Для предупреждения профессиональных заражений все сотрудники должны работать с кровью в резиновых перчатках и строго соблюдать правила личной гигиены.

Для предотвращения распространения инфекции в семьях больных гепатитом и носителей HBV проводят текущую дезинфекцию, строго индивидуализируют предметы личной гигиены (зубные щетки, полотенца, постельное белье, мочалки, расчески, бритвенные принадлежности и др.). Всем членам семьи разъясняют, при каких условиях может произойти заражение. За членами семей больных хроническим ГВ и носителей HB_sAg устанавливается медицинское наблюдение.

Специфическую профилактику ГВ проводят путем пассивной и активной иммунизации детей с высоким риском инфицирования.

Для пассивной иммунизации используют иммуноглобулин с высоким содержанием антител к HB_sAg (титр в РПГА 1:100 000–200 000). Такой иммуноглобулин получают из плазмы доноров, в крови которых выявляются анти-HB_s в высоком титре: Антигеп (Россия), Неогепатект (Германия).

Иммуноглобулинопрофилактику рекомендовано проводить детям рожденным от матерей — носительниц HB_sAg или заболевших острым ГВ в последние месяцы беременности (иммуноглобулин вводят сразу после рождения, а затем

повторно через 1; 3 и 6 мес); после попадания в организм вируссодержащего материала (перелита кровь или ее компоненты от больного или носителя HBV, случайные порезы, уколы с предполагаемой контаминацией вируссодержащим материалом); в этих случаях иммуноглобулин вводят в первые часы после предполагаемого инфицирования и через 1 мес; при длительно сохраняющейся угрозе инфицирования — детям, поступающим в центры гемодиализа, больным гемобластозами и др. (вводят повторно с различными интервалами — через 1–3 мес или каждые 4–6 мес); эффективность пассивной иммунизации зависит в первую очередь от сроков введения иммуноглобулина: при введении сразу после инфицирования профилактический эффект достигает 90%, в сроки до 2 сут — 50–70%, а при введении после 5 сут иммуноглобулинопрофилактика практически неэффективна.

При внутримышечном введении иммуноглобулина пик концентрации анти-HB_s в крови достигается через 2–5 сут. Для получения более быстрого защитного эффекта можно ввести иммуноглобулин внутривенно.

Период выведения иммуноглобулина колеблется в пределах от 2 до 6 мес, но надежный защитный эффект обеспечивается лишь в 1-й мес после введения, поэтому для получения пролонгированного эффекта необходимо повторное введение иммуноглобулина. Кроме того, применение иммуноглобулина действенно только при низкой инфицирующей дозе HBV. В случае массивного заражения (переливания крови, плазмы и др.) иммуноглобулинопрофилактика малоэффективна.

Несмотря на недостатки, введение специфического иммуноглобулина должно занять достойное место в профилактике ГВ. По данным литературы, своевременная специфическая иммуноглобулинопрофилактика позволяет предупредить заражение ГВ у 70–90% привитых.

Для активной профилактики ГВ используют генно-инженерные вакцины. В России зарегистрированы следующие рекомбинантные ДНК-вакцины против ГВ:

- ▶ комбиотех* (ЗАО «Комбиотех», Россия);
- ▶ вакцина для профилактики вирусного гепатита В (Энджерикс В[®]) (Смит-КляйнБичем-Биомед, Россия);
- ▶ вакцина для профилактики вирусного гепатита В [Регевак В (Вакцина против гепатита В, рекомбинантная дрожжевая жидкая)*] (ЗАО «Биннофарм», Россия);
- ▶ вакцина для профилактики вирусного гепатита В (Эувакс В[®]) (Эл Джи Лайф Саенсис Лтд., Корея);
- ▶ вакцина для профилактики вирусного гепатита В [Вакцина гепатита В рекомбинантная (рДНК)*] (Серум Инст. Лтд., Индия).

В России также зарегистрированы комбинированные вакцины, в состав которых входит вакцина против ГВ: вакцина для профилактики вирусного гепатита В, дифтерии и столбняка [Бубо-М (Вакцина комбинированная гепатита В и анатоксина дифтерийно-столбнячного с уменьшенным содержанием антигенов адсорбированная жидкая)*], вакцина для профилактики вирусного гепатита В, дифтерии, коклюша и столбняка (Бубо-Кок[®]), вакцина для профи-

лактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), гепатита В, полиомиелита (инактивированная) и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b [Инфанрикс Гекса (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированной, адсорбированной)*].

Активной иммунизации против ГВ подлежат:

- ▶ новорожденные от матерей, больных ГВ или носительниц HB_sAg , особенно если у них обнаруживают HB_eAg ;
- ▶ новорожденные, проживающие в районах, эндемичных по ГВ, с уровнем носительства HB_sAg более 5%;
- ▶ больные, которым часто проводят различные парентеральные манипуляции (хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, болезни крови, предполагаемая операция с использованием аппарата искусственного кровообращения и др.); тесно контактирующие с HB_sAg -носителями (в семьях, закрытых детских коллективах); медицинский персонал гепатитных отделений, центров гемодиализа, отделений службы крови, хирурги, стоматологи, патологоанатомы;
- ▶ лица, получившие случайную травму инструментами, загрязненными кровью больных ГВ или носителей HB_sAg .

Вакцинацию проводят троекратно по схеме 0; 1; 6 мес. Допустимы и другие схемы: 0, 1, 9 или 0, 1, 12 мес. 0; 1; 3 мес или 0; 1; 2; 12 мес. Ревакцинацию проводят через каждые 7–10 лет. Перерыв между 1-м и 2-м введением вакцины допускается увеличить до 3 мес, между 2-м и 3-м введением — до 1,5 лет. Ускоренная схема 0–7 дней–21-й день–12 мес у детей не применяется.

Активной иммунизации подлежат только пациенты, в крови у которых не выявлены маркеры HBV (HB_sAg , анти- HB_c , анти- HB_s). При наличии хотя бы одного из маркеров ГВ вакцинацию не проводят.

Эффективность вакцинации очень высокая. Многочисленные исследования показывают, что при введении вакцины по схеме 0; 1; 6 мес у 95% пациентов формируется протективный иммунитет, обеспечивающий надежную защиту от инфекции HBV в течение 15 лет и более.

Противопоказаний к вакцинации против ГВ нет. Вакцина безопасна, реактогенна.

С помощью вакцинации удастся снизить заболеваемость ГВ в 10–30 раз.

Для предотвращения вертикальной передачи HBV первую фазу вакцин вводят сразу после рождения (не позднее чем через 24 ч), далее вакцинируют через 1; 2 и 12 мес. С этой целью можно применять комбинированную пассивно-активную иммунизацию новорожденных от матерей, больных ГВ или вирусоносительниц. Специфический иммуноглобулин вводят сразу после рождения, а вакцинацию проводят в первые 2 сут, затем в возрасте 0; 1; 2 мес с ревакцинацией в 12 мес. Такая пассивно-активная иммунизация снижает риск инфицирования детей от матерей с HB_eAg с 90 до 5%.

На стадии клинических исследований находится препарат Бубо-Унигеп[®], вакцина против ГВ 3-валентная (производства ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ»); она обладает иммуногенностью и генерирует иммунный ответ как против HB_sAg дикого типа, так и против мутанта G145R. Широкое внедрение вакцинации против ГВ позволит снизить заболеваемость не только острым, но и хроническим ГВ, а также циррозом и первичным раком печени.

Гепатит дельта

Заболевание вызывает неполноценный вирус, требующий для своей репликации присутствия поверхностного антигена HBV.

Этиология

HDV относится к роду *Deltavirus*. Вирус уникален среди патогенов человека и животных тем, что имеет ряд общих свойств как с вирионами растений, так и с виридоподобными сателлитными РНК растений. Существует предположение, что вирус гепатита дельта развился из примитивной виридоподобной РНК, захватившей клеточный транскрипт. Этот патоген, переносимый кровью, размножается в печени и часто вызывает острый гепатит как у приматов, так и млекопитающих из числа неprimатов.

Вирус гепатита дельта — сферическая частица диаметром 35–37 нм, внешняя оболочка которой состоит из поверхностного антигена HBV (HB_sAg). В центре частицы находится специфический антиген (AgD), содержащий мелкую РНК (геном). Существует не менее 8 генотипов (1–8) HDV. Для репликации и экспрессии HDV, являясь дефектным вирусом с неполнотой генома, нуждается в облигатной хелперной функции HBV. Установлено, что антиген-дельта располагается главным образом в ядрах гепатоцитов в виде агрегатов отдельных частиц размером 20–30 нм, локализованных в хроматиновой зоне и изредка в цитоплазме в ассоциации с рибосомами или в гиалоплазме. Антиген-дельта устойчив к нагреванию, к действию кислот, но инактивируется щелочами и протеазами. Экспериментальную инфекцию удается воспроизвести на шимпанзе.

Эпидемиология

Источник заболевания — больные с острым и особенно хроническим гепатитом дельта. HDV передается исключительно парентеральным путем — при переливании вирусосодержащей крови и ее препаратов, а также посредством использования игл, катетеров, зондов и другого медицинского инструментария, загрязненного вирусосодержащей кровью. Риск инфицирования HDV особенно велик у постоянных реципиентов донорской крови или ее препаратов (больные гемофилией, гемобластозами, другими хроническими заболеваниями), а также у обслуживающих центры гемодиализа, хирургов, наркоманов.

Заражение происходит через HB_sAg-положительную кровь или ее препараты, содержащие антитела к HDV. У донора такой крови обычно обнаруживают хронический гепатит, и в клетках печени всегда удается выявить антиген-дельта или РНК HDV.

Возможна трансплацентарная передача HDV от матери плоду. Все же чаще новорожденные инфицируются в процессе родов или сразу после рождения

в результате контаминации материнской кровью, содержащей HDV, через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки.

К HDV восприимчивы не вакцинированные и не болевшие ГВ, а также носители HBV_eAg. Наибольшая восприимчивость отмечается у детей раннего возраста и у пациентов с хроническим ГВ.

Патогенез

При инфицировании HDV могут развиваться коинфекция и суперинфекция. Коинфекция возникает у не болевших вирусным ГВ и неиммунных в отношении HBV. Суперинфекция возможна тогда, когда инфицируются больные хроническим ГВ или носители HBV. При коинфекции возникают ГВ и гепатит дельта с соответствующим серологическим ответом на HBV и HDV. При суперинфекции развивается клиническая картина острого гепатита, сопровождающаяся появлением антител к HDV при одновременном падении уровня маркеров HBV в крови и печени, что объясняют влиянием репродуцирующегося HDV на HBV. HDV, в отличие от HBV, обладает прямым цитопатическим действием на гепатоцит. Это проявляется снижением синтеза белков HBV, усилением цитолиза и утяжелением формы гепатита, а при суперинфекции и формировании хронического гепатита дельта — высокой циррозогенной направленностью. Суперинфекция HDV обычно манифестирует в сроки от 3 нед до 3 мес после инфицирования и, как правило, завершается формированием совместной хронической инфекции HBV и HDV либо возникновением хронического гепатита дельта на фоне продолжающегося носительства HBV.

Патоморфология

При остром гепатите дельта обращает на себя внимание обилие ступенчатых некрозов на фоне инфильтрации паренхимы печени. Кроме этого в печени при суперинфекции HDV на HBV наблюдается усиление продукции фибробластами соединительнотканых волокон.

Клинические проявления

В зависимости от механизма развития различают 4 формы болезни: смешанная острая инфекция HBV и HDV (коинфекция); дельта-суперинфекция HDV; хронический совместно протекающий ГВ и гепатит дельта; хронический гепатит дельта на фоне носительства HBV.

Коинфекция. Инкубационный период составляет 8–10 нед. Заболевание манифестирует теми же клиническими симптомами, что и острый ГВ, начальный период болезни часто бывает более обозначенным: повышение температуры тела до 38–39 °С, адинамия, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, увеличение печени и селезенки. В сыворотке крови повышено содержание общего билирубина за счет прямой фракции, высока активность печеночно-клеточных ферментов, диспротеинемия.

При благоприятном течении длительность болезни — 1,5–3 мес. У части детей возможно развитие затяжных форм с клинически выраженными обострениями, повторными подъемами уровня билирубина и активности печеночно-клеточных ферментов в сыворотке крови.

Формирования хронического гепатита в исходе манифестных клинических форм не происходит. У детей первых месяцев жизни нередко возникает зло-

качественный гепатит с летальным исходом. Отсутствие хронизации острых манифестных форм инфекции не исключает возможность формирования первично-хронического ГВ и гепатита дельта, протекающих латентно, без острой манифестной фазы.

Суперинфекция HDV. При наложении инфекции HDV на хроническую инфекцию HBV по типу хронического гепатита или в виде здорового носительства инкубационный период составляет 3–4 нед. Инфекция HDV в этих случаях проявляется, как правило, клинической картиной острого гепатита: повышение температуры тела до 38–39 °С, недомогание, общая слабость, тошнота, рвота, боли в животе. Через 2–3 сут появляются темная моча, обесцвеченный кал, желтушное прокрашивание склер и кожных покровов, увеличиваются печень и селезенка. Одновременно в сыворотке крови в 3–5 раз повышается содержание общего билирубина, преимущественно за счет конъюгированной фракции, в 4–10 раз возрастает активность печеночно-клеточных ферментов, увеличиваются показатели тимоловой пробы, заметно снижаются сулемовая проба и протромбиновый индекс. Течение болезни нередко тяжелое, вплоть до возникновения злокачественной формы с летальным исходом у отдельных больных. В других случаях формируется хронический гепатит дельта с высокой активностью процесса.

Диагностика

Диагноз гепатита дельта устанавливают на основании обнаружения в крови методом ПЦР РНК HDV, ДНК HBV, антител класса IgM и IgG в ИФА к HDV и HBV.

На основании только клинических данных инфекцию HDV можно предположить, если у больного хроническим ГВ или у так называемого здорового носителя HB_sAg появляется клинически выраженное обострение с симптомами интоксикации, желтухой, резким увеличением печени и повышением активности печеночно-клеточных ферментов.

Лечение при гепатите дельта такое же, как и при ГВ, оно строится с учетом тяжести клинических проявлений и течения болезни. Поскольку течение гепатита дельта часто бывает непредсказуемым, все больные подлежат обязательной госпитализации в гепатитное отделение инфекционной больницы.

Профилактика

В профилактике гепатита дельта ведущую роль играет предупреждение ГВ. Необходимо тщательно оберегать носителей HBV и больных хроническим ГВ от суперинфицирования HDV. Такое суперинфицирование может произойти не только при переливании инфицированных препаратов крови или при парентеральных манипуляциях, но и при тесном бытовом контакте через микро-травмы кожных покровов и слизистых оболочек.

Гепатит С

Вирусный ГС — антропонозная инфекция с парентеральным механизмом передачи и преимущественным поражением печени, характеризующаяся бессимптомным течением острого периода с развитием хронического гепатита с возможным исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Этиология

НСV (*Hepatitis C virus*) — мелкий РНК-содержащий вирус семейства *Flaviviridae* (флавиивирусов) рода *Hepacivirus*. Вирион НСV окружен оболочкой сферической формы, размер 55–65 нм. Геном представлен линейной однонитевой плюс-РНК, которая связана с капсидным белком С (*core*). Геном НСV кодирует структурные и неструктурные белки вируса. К структурным относятся: капсидный белок С (*core*), гликопротеины оболочки (*envelope* — Е1 и Е2), белок М. К неструктурным белкам с ферментативной активностью относятся NS1-NS5, регулирующие репродукцию вируса.

НСV обладает выраженной изменчивостью, выявлено не менее 6 генотипов и более 80 субтипов НСV, их распределение зависит от географического региона. В России чаще обнаруживаются генотипы: 1b, 1a, 2a, 3a.

НСV обнаруживают в крови, в экстрактах печени человека или экспериментально зараженных шимпанзе. В отличие от других вирусов гепатита, НСV находится в сыворотке крови больных в чрезвычайно низкой концентрации, а иммунный ответ в виде специфических антител очень слабый и поздний. Вирус чувствителен к воздействию растворителей и липидов (хлороформу, формалину), полная инактивация вируса наступает через 30 мин при температуре 60 °С и через 2 мин при температуре 100 °С. Эффективна стерилизация препаратов крови с помощью ультрафиолетовых лучей.

Эпидемиология

ГС встречается во всем мире, хроническим ГС поражен 71 млн человек, около 400 тыс. больных ежегодно умирают от цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, связанных с ГС. В Европейском регионе показатель распространенности составляет 1,5%. Среди всех ВИЧ-инфицированных людей показатель распространенности антител к НСV — 6,2%, ГС является одной из основных причин смертности при ВИЧ-инфекции.

Заболеваемость острым ГС в Российской Федерации в 2018 г. составила 1,11 на 100 тыс. населения, всего зарегистрировано 1624 случая, из них только 68 — у детей. Но данные цифры могут не отражать истинную интенсивность эпидемического процесса, что связано с бессимптомным (стертым и субклиническим) течением острого периода ГС. Иная ситуация с впервые установленным хроническим ГС. Так, в 2018 г. было зарегистрировано 48 012 случаев хронического ГС, из них 426 — у детей, показатель заболеваемости составил 32,73 и 1,45 на 100 тыс. населения у взрослых и детей соответственно. Часто anti-НСV обнаруживаются у лиц, употребляющих инъекционные наркотики (75–83%), и у больных гемофилией.

Источником инфекции являются лица, инфицированные НСV, в том числе находящиеся в инкубационном периоде, наибольшее эпидемиологическое значение имеют больные с бессимптомным течением острой или хронической формы инфекции. Механизм заражения НСV — парентеральный, пути передачи: искусственные и естественные. Основным фактором передачи является кровь или ее компоненты, в значительно меньшей степени — другие биологические жидкости человека (сперма, вагинальный секрет и др.). Ведущее эпидемиологическое значение имеют искусственные пути передачи НСV, которые

реализуются при проведении медицинских и немедицинских процедур: переливание крови или ее препаратов; пересадка органов или тканей; гемодиализ (высокий риск); через контаминированный медицинский инструментарий для парентеральных вмешательств; в ходе эндоскопических исследований; при употреблении инъекционных наркотиков при совместном использовании устройств для инъекции; при нанесении татуировок и др. Естественные пути передачи HCV (половой, перинатальный) реализуются значительно реже, чем при ГВ. Вероятность передачи вируса от инфицированной матери ребенку низкая (риск 1–5%), возможна во время беременности и родов (значительно чаще), зависит от уровня вирусной нагрузки и возрастает при высоких концентрациях HCV в сыворотке крови матери. Гепатит С не передается через грудное молоко, пищевые продукты, воду или при безопасных контактах (например, объятиях, поцелуях).

Патогенез

HCV реплицируется в гепатоцитах и клетках системы мононуклеарных фагоцитов. В механизме поражения печеночных клеток при гепатите С ведущую роль играет иммунный цитоллиз, реализуемый Т-клеточной цитотоксичностью, направленной против инфицированных гепатоцитов. До сих пор обсуждается прямое цитопатическое воздействие вируса на печеночные клетки. HCV является слабым иммуногеном и индуцирует замедленный, невыраженный Т-клеточный и гуморальный иммунный ответ. Появляющиеся в острой фазе антитела к core-антигену класса М, затем класса G обладают слабым вируснейтрализующим действием, а к неструктурным белкам вируса антитела в остром периоде ГС не вырабатываются.

Ведущим патогенетическим механизмом хронизации ГС является нарушение взаимодействия иммунных клеток с инфицированными гепатоцитами в результате дефицита Т-системы, депрессии макрофагов, ослабления системы интерфероногенеза, что в конечном итоге нарушает адекватное распознавание и элиминацию иммунной системой антигенов вирусов на поверхности гепатоцитов. Мутации эпитопов вируса ГС, его непрерывно продолжающаяся изменчивость ведут к нарушениям распознавания антигенов цитотоксическими Т-лимфоцитами и позволяют вирусу персистировать, избегая клеточного и гуморального иммунного ответа. Наиболее выраженная изменчивость с высокой скоростью мутации характерна для 1b генотипа HCV, что может объяснить его рефрактерность к интерферонотерапии. Еще один механизм персистенции HCV связан с его внепеченочной репликацией в системе мононуклеарных фагоцитов, что, в частности, является основной причиной реинфекции после трансплантации печени у больных. Переходу процесса в хронический также способствуют аутоиммунные реакции, ведущие к появлению печеночных-почечных-микросомальных антител I типа, рассматриваемых как маркеры аутоиммунного гепатита II типа. Выявлена также роль иммуногенетических факторов в развитии хронического процесса. Факторами, влияющими на исход и течение HCV-инфекции, являются коинфекция гепатотропными вирусами и ВИЧ, злоупотребление алкоголем, нарушения липидного обмена и др.

Выздоровление или излечение при хроническом гепатите С не приводит к формированию защитного иммунитета, возможна реинфекция.

Патоморфология

Морфологические изменения в печени при гепатите С не являются строго специфичными. Вместе с тем при остром гепатите С менее выражено портальное воспаление, реже бывают очаговые некрозы и достоверно более заметен стеатоз по сравнению с таковым при ГА и ГВ.

При формировании хронического гепатита происходит значительное усиление портальной и перипортальной воспалительной реакции с накоплением мононуклеарных элементов, выявляется фиброз с тенденцией к септальной пролиферации. В гепатоцитах наблюдают диффузные дистрофические изменения от легких до тяжелых, включая баллонную дистрофию и некроз.

Хронический процесс в печени представляет морфологическую картину гепатита различной степени активности с относительно редкими мостовидными некрозами и умеренной лимфоидной инфильтрацией.

Клинические проявления

Инкубационный период колеблется от 14 до 180 дней (2 нед — 6 мес).

НСV вызывает как острый, так и хронический гепатит. Острый ГС обычно протекает без симптомов, около 15–30% инфицированных лиц спонтанно избавляются от вируса в течение 6 мес после заражения без какого-либо лечения. В 60–80% случаев развивается хронический ГС. У взрослых с хроническим ГС риск цирроза печени составляет 15–30% в течение 20 лет.

Острый ГС классифицируют так же, как и другие вирусные гепатиты. Различают типичные и атипичные варианты болезни. По тяжести выделяют легкие, среднетяжелые, тяжелые и злокачественные, а по течению — острые, затяжные и хронические формы.

Характеристика клинических форм и критерии их диагностики такие же, как и при других вирусных гепатитах.

Острый ГС чаще всего протекает в бессимптомной [субклинической (инаппарантной), стертой] форме, что создает трудности для своевременной диагностики. Диагноз может быть поставлен при выявлении РНК НCV в сыворотке крови методом ПЦР при наличии соответствующих эпидемиологических данных.

Манифестные желтушные формы острого ГС наблюдаются лишь в 10–20% случаев, протекают преимущественно в легкой, реже — в среднетяжелой форме. Однако в литературе описаны фульминантные формы инфекции, особенно у лиц с тяжелой сопутствующей патологией, при смешанном инфицировании с другими гепатотропными вирусами или ВИЧ и даже у хронических носителей HB_sAg.

Для *продромального периода* характерны астеновегетативные и диспепсические проявления (субфебрильная температура, слабость, недомогание, тошнота, снижение аппетита, боли в животе). Возможно появление темной мочи и обесцвеченного кала. У всех больных выявляется увеличенная, болезненная при пальпации печень, иногда — селезенка.

В *периоде разгара* желтуха появляется редко (лишь у 10–20% больных), а если и развивается, то, в отличие от ГА, выражена умеренно при сохранении незначительной интоксикации. При отсутствии желтухи ведущий симптом — увеличение и болезненность при пальпации печени. В сыворотке крови у всех больных умеренно повышена активность aminотрансфераз (АЛТ и АСТ) — в 5–20 раз выше нормы; повышено содержание (в соответствии с формой тяжести) общего билирубина за счет прямой фракции; возможно снижение протромбина, наблюдаются явления диспротеинемии и др. В целом острый ГС у детей протекает гораздо легче, чем ГВ и даже ГА.

Выздоровление от острого ГС со стабильным исчезновением РНК HCV, по данным разных авторов, наступает в 15–30% случаев. Антитела к HCV (анти-HCV IgG) могут сохраняться длительное время и даже пожизненно. В 70–85% случаев развивается хронический ГС.

Течение

Острое течение ГС встречается в 15–30% случаев, у остальных детей (70–85%) заболевание принимает хроническое течение. Переход в хроническую стадию манифестирует упорной гиперферментемией при относительно удовлетворительном общем состоянии, полном отсутствии жалоб, незначительном увеличении и уплотнении печени. В стадии сформировавшегося хронического гепатита больные могут жаловаться на повышенную утомляемость, слабость, диспепсические явления. При осмотре можно обнаружить сосудистые изменения (телеангиэктазии), всегда увеличена печень, часто — селезенка. Несмотря на малую выраженность клинической симптоматики, патологический процесс в печени морфологически в большинстве случаев соответствует хроническому активному гепатиту.

Длительное катамнестическое наблюдение за детьми с хроническим ГС показало, что при отсутствии или минимальной активности процесса со слабовыраженным фиброзом при регулярном динамическом наблюдении и соблюдении базисной терапии не отмечается прогрессирования в цирроз. Если уже в начальной стадии хронического ГС имеют место умеренная и выраженная активность процесса и фиброз, то циррозогенность возрастает, составляя 10–15% в детском возрасте.

Диагностика

Диагноз ГС ставится на основании эпидемиологических, клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Эпидемиологические критерии: имеет значение парентеральный анамнез (с учетом максимального инкубационного периода до 180 дней) и выявление риска перинатального пути инфицирования.

Клинические критерии: астенические проявления, диспепсический и болевой синдром; при остром манифестном ГС с появлением желтухи состояние больных не улучшается, длительность желтушного периода может быть до 4 нед; отмечается желтушность кожи и склер, темная моча, ахоличный стул; увеличение и болезненность печени с изменением плотности и эластичности.

Лабораторные критерии: высокое повышение активности aminотрансфераз (АЛТ, АСТ); при типичных (желтушных) формах — гипербилирубинемия.

преимущественно за счет конъюгированной фракции; в моче — появление желчных пигментов. При хроническом ГС активность процесса определяют на основании показателей АЛТ и АСТ.

Инструментальные критерии: при хроническом ГС при подозрении на высокоактивный процесс с переходом в цирроз печени показано проведение пункционной биопсии печени для определения индекса гистологической активности и стадии процесса — фиброза ткани печени. Степень фиброза также можно определить при УЗИ или эластометрии (фиброскан).

Для верификации диагноза ГС в сыворотке крови определяют:

- ▶ антитела к HCV — anti-HCV, anti-HCV IgM и IgG методом ИФА;
- ▶ антитела к структурным и неструктурным белкам методом иммуноблоттинга в качестве подтверждающего теста;
- ▶ РНК HCV методом ПЦР как маркер репликации вируса;
- ▶ HCV-coreAg методом ИФА.

Лечение

Общие принципы лечения больных острым ГС такие же, как и при других вирусных гепатитах.

Основу лечения составляет базисная терапия: охранительный режим, диета — стол № 5, аскорбиновая кислота, витамин Е; по показаниям — энтеросорбенты, препараты урсодезоксихолевой кислоты, холеретики и холекинетики, спазмолитики. При тяжелых и злокачественных формах назначаются глюкокортикоидные гормоны, дезинтоксикационная инфузионная терапия, экстракорпоральные методы детоксикации и др.

Учитывая угрозу хронизации, при гепатите С необходимо в ранний период назначать этиотропную противовирусную терапию препаратами рекомбинантного интерферона. При хроническом ГС показанием к назначению противовирусной терапии является: наличие активности процесса, определяемой при гистологическом исследовании ткани печени или по уровню АЛТ и АСТ в крови (гистологические и биохимические критерии), вирусная нагрузка, определяемая по наличию в сыворотке крови РНК HCV и/или HCV-coreAg, фиброз печени, равный или больший, чем F2 по шкале METAVIR.

При остром и хроническом ГС у детей с рождения применяется интерферон альфа-2b (Виферон[®]), суппозитории ректальные; у детей с 3 лет — интерферон альфа-2a и интерферон альфа-2b [реаферон, интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (Реальдирон[®]), интерферон альфа-2a (Роферон-А[®]), интерферон альфа-2b (Интрон А[®])]. Суточная доза — 3 млн МЕ на 1 м² поверхности тела (рассчитывается по весо-ростовым таблицам) 3 раза в неделю в течение 6–12 мес; в пересчете на возраст суточная доза детям до 1 года — 500 тыс. МЕ, до 3 лет — 1 млн МЕ, детям 3–7 лет — 2–3 млн МЕ, старше 7 лет — 3–4 млн МЕ).

С возраста 3 лет разрешен пэгинтерферон альфа-2b 0,5–1,5 мкг/кг в неделю.

Противоэпидемические мероприятия

При впервые выявленном случае ГС (остром или хроническом) подается экстренное извещение в органы государственного санитарно-эпидемиологического надзора; госпитализация и выписка больных острым или хроническим

ГС проводится по клиническим показаниям; в очаге ГС проводится текущая дезинфекция; наблюдение за контактными лицами в очагах острого и хронического ГС в течение 6 мес.

Профилактика

Принципы профилактики ГС такие же, как и других парентеральных гепатитов. Вакцины против ГС не существует, поэтому первичными профилактическими мероприятиями являются меры, направленные на сокращение риска передачи вируса в медицинских учреждениях (использование одноразовых инструментов, тщательная и правильная стерилизация любого медицинского инструментария многократного пользования, эндоскопического оборудования, отбор доноров и тестирование донорской крови и др.) и в группах населения повышенного риска (например, среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики и подвергающихся риску в результате половых контактов).

Необходимо проводить скрининг среди групп людей, которые подвергаются повышенному риску инфицирования HCV (получающих продукты крови или инвазивные процедуры в медицинских учреждениях, детей, родившихся от HCV-инфицированных матерей, лиц с ВИЧ-инфекцией, имеющих сексуальных партнеров, инфицированных HCV, употребляющих инъекционные наркотики, имеющих татуировки или пирсинг). Для людей, инфицированных HCV, ВОЗ рекомендует иммунизацию вакцинами от ГА и ГВ, проведение соответствующего лечения на раннем этапе, включая противовирусную терапию, если это показано, регулярный мониторинг с целью раннего выявления хронизации или осложнений.

Диспансерное наблюдение

Больные острым ГС подлежат обязательному диспансерному наблюдению у врача-инфекциониста (участкового педиатра) в медицинской организации по месту жительства или в территориальном гепатологическом центре. Диспансерное наблюдение осуществляется не реже одного раза в 6 мес с проведением клинико-лабораторного обследования и исследованием сыворотки крови на наличие РНК HCV. Реконвалесценты острого ГС при наличии anti-HCV IgG и отсутствии РНК HCV наблюдаются в течение 2 лет, затем снимаются с учета.

Дети, рожденные от HCV-инфицированных матерей, подлежат динамическому диспансерному наблюдению с обязательным исследованием сыворотки крови на наличие anti-HCV IgG и РНК HCV в возрасте 2, 6, 12 мес. Выявление у таких детей anti-HCV IgG самостоятельного диагностического значения не имеет, так как могут выявляться антитела, полученные от матери во время беременности. Ребенок, у которого не выявляется РНК HCV, подлежит снятию с диспансерного наблюдения при отсутствии у него anti-HCV IgG в 12 мес жизни. Выявление у ребенка РНК HCV свидетельствует о наличии HCV-инфекции.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи.
2. Перечислите вирусные гепатиты с энтеральным механизмом передачи.

3. Укажите основные клинические симптомы острого вирусного гепатита.
4. Перечислите изменения, отмечающиеся в биохимическом анализе крови при среднетяжелой форме вирусного гепатита.
5. Назовите вирусные гепатиты, при которых проводится специфическая профилактика.

Список литературы

1. Глобальный доклад по гепатиту. ВОЗ, 2017 г. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017-executive-summary/ru>.
2. Молочкова О.В., Чередниченко Т.В., Гаспарян М.О., Чаплыгина Г.В. Течение гепатита С у детей // Детские инфекции. 2002. № 1. С. 21–23.
3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2825-10 «Профилактика вирусного гепатита А»: http://36.gospotrebnadzor.ru/documents/san_nor/5047.
4. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 от 22 октября 2013 г. № 58 «Профилактика вирусного гепатита С». https://rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3555&phrase_id=1053396.
5. Учайкин В.Ф., Ковалев О.Б., Молочкова О.В., Чередниченко Т.В. Отдаленные последствия гепатита А у детей // Детские инфекции. 2014. № 13 (3). С. 54–60.
6. Эпидемиологический надзор и профилактика вирусного гепатита А: методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 52 с.

Хронические вирусные гепатиты

Под хроническими вирусными гепатитами понимают воспалительный процесс в печени продолжительностью более 6 мес, вызываемый вирусами гепатита, проявляющийся печеночной и внепеченочной симптоматикой, сопровождающийся развитием фиброза, а у отдельных больных — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

B18. Хронический вирусный гепатит.

B18.0. Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом.

B18.1. Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента.

B18.2. Хронический вирусный гепатит С.

B18.8. Другой хронический вирусный гепатит.

B18.9. Хронический вирусный гепатит неуточненный.

Этиология и эпидемиология

Хронический гепатит вызывается HBV, HCV, HDV, вирусом гепатита G, т.е. вирусами с парентеральным механизмом передачи. Особенности таксономии, строения вирусов гепатита, путей инфицирования описаны в соответствующих главах.

Этиологическая структура вирусных гепатитов за последние годы подверглась существенным изменениям. В 1980–1990-х гг. ведущей причиной хронических вирусных гепатитов у детей являлся HBV, за ним следовал HDV. Внедрение активной иммунизации против ГВ, распад СССР, в котором очагами гепатита D являлись в основном закавказские и среднеазиатские республики, эпидемия инъекционной наркомании 1990-х гг. и улучшение лабораторной диагностики ГС привели к тому, что в этиологической структуре

хронических вирусных гепатитов в РФ на первый план вышел хронический ГС, на который приходится до 2/3 всех случаев хронического гепатита вирусной природы. На втором месте идет хронический ГВ (до 1/3 всех хронических гепатитов). Хронические гепатиты D и G встречаются значительно реже.

Патогенез

У детей *хронический ГВ* развивается как первично-хронический процесс. В основе развития хронического ГВ лежит генетически детерминированный дефицит и дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета, снижение активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов и нарушение продукции клетками макроорганизма α -интерферона. Определенную роль в процессе хронизации играет способность HBV к интеграции собственной ДНК в геном макроорганизма. В течении хронического ГВ прослеживаются 2 стадии или фазы инфекционного процесса. Начальная стадия — фаза репликации, маркируемая выявлением в сыворотке крови ДНК HBV и наличием HBe-антигенемии. У отдельных больных выявляется ДНК HBV в отсутствие HBeAg, что означает еще сохраняющуюся репликацию HBV, но на более низком уровне, либо инфицирование мутантным вирусом (рескоге-мутантом). Фаза репликации характеризуется активным воспроизводством вируса с заражением новых гепатоцитов. Инфицированные гепатоциты презентуют на поверхности антигены HBV, что привлекает иммунocyты и запускает каскад иммунопатологических реакций. Таким образом, поражение гепатоцитов носит иммуноопосредованный характер. Гепатоцеллюлярное повреждение сопровождается инфильтрацией паренхимы печени лимфоцитарными элементами и более или менее выраженными фибротическими изменениями. Отмечается синдром цитолиза, однако билирубиновый обмен, в отличие от острого типичного гепатита, развивающегося у иммунокомпетентных лиц с нормергическим иммунным ответом, как правило, не нарушается. Активно текущий гепатит может сопровождаться значительным фиброзированием и даже циррозированием печени. Прогрессирование заболевания приводит к развитию печеночно-клеточной недостаточности. Вторая стадия (фаза интеграции вируса в геном гепатоцитов) хронической HBV-инфекции наступает через 5–10 лет. Прекращение репликации HBV маркируется сочетанием HBs-антигенемии с наличием анти-HBe при отсутствии в сыворотке крови ДНК HBV и HBeAg. В этой фазе воспалительный процесс в печени стихает, что соответствует наступлению клинико-биохимической и вирусологической ремиссии.

Хронический гепатит D развивается в результате коинфекции HBV и HDV как первично-хронический процесс или при суперинфицировании HDV у лиц с хронической HBV-инфекцией. Хронический гепатит D может протекать как при сохраняющейся репликации HBV, так и в отсутствие таковой, что не сопровождается какими-либо значимыми клинико-биохимическими отличиями. Особенностью хронического гепатита D является высокая активность воспалительного процесса, сопровождающаяся яркой клиникой, выраженными фибротическими изменениями и частым циррозированием печени.

Хронический ГС развивается как в исходе острого гепатита, так и (в большинстве случаев) в качестве первично-хронического процесса. Хронизация HCV-инфекции основывается на способности HCV к «ускользанию» от иммунного ответа. Одним из механизмов этого служит недостаточная надежность считывающей функции вирусной РНК-полимеразы, допускающей «ошибки» в ходе репликации вируса. В результате происходит постоянное изменение РНК HCV, особенно участка, кодирующего синтез его поверхностных белков (Е-протеинов) и, соответственно, самих Е-протеинов, что позволяет «мутировавшему» вирусу уходить от воздействия иммунной системы. В каждом инфицированном макроорганизме, таким образом, находится целый пул квазипривидностей HCV. Отмечающаяся наряду с этим слабость иммунного реагирования, проявляющаяся снижением активности гуморального, клеточного иммунитета и синтеза интерферона, обуславливают высокую частоту хронизации HCV-инфекции. Поражение гепатоцитов происходит как иммуноопосредованно, так и благодаря способности HCV индуцировать их апоптоз. Хронический ГС, нередко протекая с умеренной воспалительной активностью и слабо выраженными клиническими проявлениями, спустя десятилетия течения патологического процесса проявляется неуклонно нарастающим фиброзом печени. Цирроз печени, развивающийся при гепатите С, занимает первое место среди циррозов вирусной этиологии.

Патогенез *хронического гепатита G* в целом соответствует таковому ГС. Однако вирус гепатита G более консервативен, т.е. характеризуется меньшей изменчивостью. Этим обусловлена более высокая частота спонтанной элиминации вируса из организма. Обычно хронический гепатит G развивается как первично-хронический процесс, сопровождается минимальными клиническими проявлениями и незначительными биохимическими сдвигами.

Патоморфология

При хроническом вирусном гепатите печень увеличена в размерах, уплотнена, поверхность ее гладкая. При формировании цирроза печени последняя уменьшается в размерах, характеризуется «каменистой» плотностью, становится бугристой. При гистологическом исследовании в печеночной паренхиме обнаруживаются некрозы и дистрофия гепатоцитов. Отмечается инфильтрация портальных трактов и печеночных долек лимфогистиоцитарными элементами. Фиброз печени проявляется появлением соединительнотканых волокон в пределах портальных трактов (фиброз печени I степени), образованием порто-портальных септ (соединительнотканых перегородок) (фиброз печени II степени), образованием порто-центральных септ (фиброз печени III степени) и выраженным разрастанием соединительной ткани, изменением структуры органа с появлением ложных долек, т.е. аномально кровоснабжающихся, не имеющих центральной вены, а по периферии — портальных трактов, нередко хаотично расположенных скоплений печеночных клеток (фиброз печени IV степени или цирроз).

Клинические проявления

Хронический гепатит нередко характеризуется бессимптомным течением или скудной клинической симптоматикой. В большинстве случаев хрони-

ческого гепатита выявляется в той или иной степени выраженный астеновегетативный синдром. Дети обычно жалуются на повышенную утомляемость и слабость, более выраженную при физических нагрузках, в процессе школьных занятий; становятся раздражительными, эмоционально лабильными, нередко агрессивными. У части детей наблюдаются головная боль, нарушение сна, вялость, повышенная потливость, субфебрилитет. Диспепсические симптомы при хроническом гепатите возникают как в связи с функциональной неполноценностью печени, так и в связи с весьма частым поражением желчевыводящих путей, гастродуоденальной зоны и поджелудочной железы. Отмечаются чувство тяжести в правом подреберье и эпигастральной области, вздутие и боли в животе, тошнота, отрыжка, непереносимость жирной пищи, у отдельных больных — ухудшение аппетита.

Желтуха не относится к числу характерных для хронического гепатита симптомов. Однако при выраженной воспалительной активности и при декомпенсированном циррозе печени желтуха становится постоянным признаком, являясь проявлением печеночно-клеточной недостаточности. Также желтуха возникает при развитии синдрома холестаза. У таких больных выраженность желтухи варьирует от легкой до интенсивной и может носить «застойный» характер, при котором цвет кожи со временем приобретает зеленовато-желтый оттенок (рис. 3.69, см. цв. вклейку).

Геморрагический синдром отмечается у половины больных. Он характеризуется кожными кровоизлияниями в виде экхимозов, носовыми кровотечениями, петехиальными высыпаниями. Экхимозы чаще обнаруживаются на конечностях и туловище. Носовые кровотечения весьма непродолжительные и спонтанно прекращаются. Петехиальные элементы необильные и локализуются на коже лица, шеи, туловища, реже — конечностях. Геморрагические проявления обусловлены снижением синтеза факторов свертывания крови и тромбоцитопенией, особенно выраженной при гиперспленизме.

Внепеченочные или печеночные знаки встречаются у 70% больных. К ним относятся телеангиэктазии (сосудистые «звездочки») и пальмарная эритема. Телеангиэктазии располагаются на лице, шее, плечах и кистях. Размеры сосудистых звездочек колеблются от 1 до 10 мм в диаметре. Количество и величина их тем больше, чем тяжелее поражение печени. Механизм возникновения сосудистых знаков связывают с периферической вазодилатацией и открытием артериовенозных шунтов, возникающих вследствие нарушения обмена эстрогенов в печени или с циркуляцией избыточного количества биологически активных веществ (кининов, простагландинов и др.), инактивация которых в печени снижается. Пальмарная эритема («печеночные» ладони) наиболее характерна для больных с хроническим гепатитом, протекающим с выраженной воспалительной активностью. Она выражается симметричным мелкопятнистым (иногда точечным) покраснением ладоней и подошв, более значительным в области тенара и гипотенара. Появление пальмарной эритемы также связано с микроциркуляторными нарушениями.

Гепатомегалия — основной и нередко единственный клинический признак заболевания. Печень пальпируется из-под реберного края в пределах

от 0,5 до 8,0 см, а верхняя граница перкуторно определяется в шестом—четвертом межреберье. Консистенция органа варьирует от плотноэластической до плотной в зависимости от степени активности и фиброзирования. У многих больных отмечается чувствительность и даже болезненность печени, особенно в периоде обострения заболевания, а также при наличии воспалительных изменений со стороны желчевыводящих путей. Поверхность органа обычно гладкая, край закругленный или острый. В большинстве случаев отмечается равномерное увеличение правой и левой долей печени.

Увеличение селезенки не столь постоянно, как увеличение печени. Спленомегалия с большей закономерностью выявляется при циррозе печени и хроническом гепатите с выраженной воспалительной активностью, нежели при хроническом гепатите минимальной и низкой активности. Селезенка может выступать из подреберья на 0,5–5,0 см и больше, имеет плотноэластическую или плотную консистенцию, с ровной поверхностью.

Среди внепеченочных синдромов описаны папулезный акродерматит — синдром Джанотти-Крости, кожные васкулиты, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, узелковый периартериит, поражения почек, суставов, сердца, легких, поджелудочной и слюнных желез, системы крови и др. Патогенетическая роль принадлежит иммунным комплексам, содержащим антигены вируса, а также внепеченочной репликации вирусов гепатита.

Классификация

По этиологии выделяют хронические гепатиты В, С, D, G или смешанные (микст) гепатиты, которые чаще встречаются у лиц, получавших многократные гемотрансфузии или вводивших внутривенно психоактивные вещества.

Степень активности хронического гепатита оценивается по данным гистологического исследования ткани печени или, ориентировочно, по степени выраженности синдрома цитолиза: уровень АЛТ и АСТ, повышенный в 1,5–2 раза — активность минимальная; в 2–5 раз — низкая; в 5–10 раз — умеренная; более чем в 10 раз — выраженная.

Стадию хронического гепатита (степень выраженности фиброза) устанавливают по результатам гистологического исследования ткани печени или на основе УЗИ, фиброэластометрии и других лабораторно-инструментальных данных.

Наибольшее распространение получила шкала METAVIR, в соответствии с которой выделяют степени активности гепатита: A0 (нет активности), A1 (минимальная активность), A2 (умеренная активность), A3 (выраженная активность) и стадии фиброза: F0 (нет фиброза), F1 (минимальный фиброз), F2 (умеренный фиброз), F3 (выраженный фиброз), F4 (цирроз).

Течение и исходы

Хронический гепатит может протекать в виде непрерывно прогрессирующего процесса или с периодами обострений и ремиссий. Нередко субклиническое или бессимптомное течение. У части больных происходит спонтанный выход в длительную ремиссию, что особенно характерно для хронического ГВ (фаза интеграции). Самоизлечение обычно не происходит. Исходами хронического вирусного гепатита могут явиться цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (гепатоцеллюлярный рак).

Цирроз печени при хронических вирусных гепатитах. Цирроз печени — это диффузный процесс, характеризующийся разрастанием соединительной ткани и трансформацией органа с образованием структурно-аномальных узлов-регенератов. Цирроз печени возникает в результате перманентного некроза паренхиматозных клеток, поддерживаемого хроническим воспалением; непрерывной регенерации гепатоцитов; несбалансированного фиброгенеза, что в конечном счете приводит к нарушению архитектоники печеночной доли с появлением ложных долек во всей печени. В этиологической структуре циррозов печени, развивающихся при вирусных гепатитах у детей, в настоящее время преобладает хронический ГС, далее следуют хронические гепатиты В+D, В и G. Среди факторов, способствующих циррозированию печени при вирусном гепатите, могут иметь значение возраст инфицирования (новорожденные, дети первого года жизни и, наоборот, пожилые люди), иммуногенетические особенности макроорганизма, наличие и характер предшествующих и сопутствующих заболеваний (ожирение, сахарный диабет, высокий уровень сывороточного железа и др.), генотип возбудителя (С-генотип при HBV-инфекции, Ib-генотип при HCV-инфекции, I-й генотип при HDV-инфекции), длительность течения инфекции, воспалительная активность патологического процесса, воздействие внешних факторов (прием гепатотоксичных лекарственных препаратов, алкоголя, табакокурение, употребление наркотиков).

В начальной стадии (формирующегося) цирроза печени клиническая симптоматика соответствует таковой при хроническом вирусном гепатите. В стадии сформировавшегося цирроза печени нарастают признаки интоксикации, печень становится очень плотной и имеет тенденцию к уменьшению в размерах, в то время как селезенка резко увеличивается и нередко пальпируется на уровне пупка и ниже. Геморрагические явления носят устойчивый характер. В стадии декомпенсированного цирроза общее состояние больного тяжелое. Дети худеют и отстают в физическом развитии. При осмотре обращают на себя внимание сухость кожи, иктеричность, расчесы, трещины в углах рта, выраженный подкожный венозный рисунок в области брюшной стенки и грудной клетки (рис. 3.70, см. цв. вклейку), нередко асцит и периферические отеки (преимущественно нижних конечностей). Выражены внепеченочные знаки. Характерны пищеводно-желудочные кровотечения, обусловленные портальной гипертензией с варикозным расширением вен пищевода и развивающейся гипокоагуляцией. Печень небольших размеров, плотная, бугристая. Селезенка плотная, значительно увеличена в размерах (спускается в малый таз). Неуклонное снижение белково-синтезирующей и детоксицирующей функций печени приводит к развитию печеночной энцефалопатии. У больных отмечаются снижение памяти, обеднение эмоциональной сферы, тремор, брадикинезия. Возникают периодические нарушения психики со спутанностью ориентировки в пространстве и времени. Печеночная энцефалопатия при прогрессировании переходит в печеночную кому. Вначале появляются эмоциональные сдвиги (тоска, тревога или эйфория), инверсия сна (сонливость днем и бессонница ночью), замедленное мышление, плохая

ориентация во времени и пространстве. Собственно кома характеризуется нарушением или отсутствием сознания, исчезновением реакции на болевые раздражители, реакции зрачков на свет, корнеального рефлекса. Наблюдаются расстройства дыхания по типу Куссмауля или Чейна—Стокса. Утрачивается контроль над сфинктерами, что приводит к недержанию мочи и кала. По темпам развития печеночная кома может иметь продолжительность от нескольких суток до нескольких недель. Смерть наступает при явлениях остановки дыхания и сердечной деятельности.

Гепатоцеллюлярная карцинома (гепатоцеллюлярный рак) является злокачественным новообразованием печени, происходящим из печеночных клеток. Гепатоцеллюлярная карцинома обычно развивается спустя многие годы течения хронического ГВ или ГС, поэтому у детей встречается достаточно редко. Другими возможными причинами возникновения гепатоцеллюлярной карциномы у детей считаются атрезия желчевыводящих путей, поликистоз печени, тирозиноз и гликогенозы.

Ранние стадии заболевания малосимптомны. По мере прогрессирования опухолевого процесса больные отмечают слабость, дискомфорт и давление в верхних отделах живота, уменьшается масса тела. Возникает тупая постоянная боль в эпигастрии, правом подреберье, спине. Снижается аппетит, отмечаются метеоризм и запоры. При осмотре печень увеличена; может пальпироваться опухолевидное образование с неровной поверхностью, иногда — несколько узлов. В случае сдавления или прорастания опухолью диафрагмы возникает одышка, при прорастании в желчные протоки — желтуха. Гепатоцеллюлярная карцинома метастазирует в надключичные лимфоузлы (преимущественно — правые), легкие, ребра, позвоночник, головной мозг. Прогноз заболевания серьезный.

Диагностика

В гемограмме у больных хроническим гепатитом обычно не отмечается специфических изменений. При прогрессирующем гепатите с развитием гиперспленизма регистрируется тромбоцитопения. Для цирроза печени характерны гипохромная анемия, умеренный ретикулоцитоз, снижение числа лейкоцитов и особенно тромбоцитов; СОЭ в большинстве случаев увеличена.

В биохимическом анализе крови при текущем гепатите выявляется синдром цитолиза, для индикации которого используется определение активности сывороточных трансаминаз (аминотрансфераз) (АЛТ, АСТ) и изоферментов лактатдегидрогеназы-4, -5. Повышение активности печеночно-клеточных ферментов характерно для стадии обострения хронического гепатита. Обычно содержание АЛТ выше АСТ. Уровень АСТ начинает преобладать над АЛТ, а общий уровень трансаминаз снижаться при декомпенсированном циррозе печени. В периоде ремиссии хронического гепатита отмечается снижение активности трансаминаз вплоть до их полной нормализации. При наличии желтухи у больных хроническим гепатитом выраженной активности наряду с гипертрансаминаземией отмечается гипербилирубинемия за счет конъюгированной фракции. Холестатический вариант хронического гепатита диагностируется по совокупности биохимических показателей: прева-

лирование конъюгированной фракции билирубина в сочетании с высокой активностью ферментов, маркирующих холестаза (щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы), и повышением уровня холестерина. При декомпенсированном циррозе печени повышается уровень общего билирубина с нарастанием доли неконъюгированного билирубина. В большинстве случаев у детей с хроническим вирусным гепатитом сохраняется нормальный уровень общего белка и альбуминов в сыворотке крови, снижающийся при декомпенсированном циррозе печени. У больных с хроническим гепатитом выраженной активности также формируется диспротеинемия за счет снижения уровня альбуминов и нарастания фракции γ -глобулинов. Наиболее высокие показатели уровня γ -глобулинов отмечаются при циррозах печени. Для неинвазивной диагностики выраженного фиброза и цирроза печени может быть использовано определение сывороточных маркеров фиброза, к которым относят гиалуроновую кислоту, коллаген IV типа и др. Повышение уровня α -фетопротейна является важным диагностическим маркером гепатоцеллюлярной карциномы.

Нарушения в свертывающей системе крови (гипокоагуляция) различной степени развиваются у больных с хроническим гепатитом главным образом за счет снижения синтетической функции печени. У таких больных в коагулограмме регистрируется снижение содержания протромбина и фибриногена, особенно значительное при декомпенсированном циррозе печени.

УЗИ органов брюшной полости является обязательным методом инструментальной диагностики у детей с хроническим гепатитом. При УЗИ оцениваются размеры печени, высота отраженного сигнала, однородность или очаговые изменения ткани, состояние сосудов портальной системы (воротная, селезеночная вены), размеры селезенки и другие параметры. Совокупность этих данных позволяет судить о степени выраженности фиброза и наличии цирроза печени. Дуплексное сканирование (доплерография) сосудов печени и портальной системы по состоянию кровотока также позволяет определять выраженность фибротических и цирротических изменений. Эффективным методом оценки выраженности фиброза печени за счет изучения ее эластических свойств является эластография (эластометрия) печени. В диагностически неясных случаях, при подозрении на наличие новообразований используются компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ангиография.

Морфологическое изучение ткани печени, полученной путем пункционной или краевой биопсии, заключается в балльной оценке гистологического индекса активности, отражающего степень воспалительной активности и распространенности фиброза печени.

Этиологическая расшифровка диагноза хронического вирусного гепатита проводится на основании выявления соответствующих маркеров. Хронический ГВ подтверждается обнаружением в сыворотке крови HBsAg в течение 6 и более месяцев методом ИФА. Для оценки репликативной активности HBV определяют ДНК HBV (ПЦР), HBeAg, анти-HBe и анти-HBcore (ИФА). Наличие ДНК HBV, HBeAg и анти-HBcore IgM в сочетании с HBsAg свидетельствует о фазе репликации HBV, и, наоборот, отсутствие в сыворотке крови ДНК HBV, HBeAg, анти-HBcore IgM при наличии анти-HBe и анти-HBcore

IgG указывает на снижение интенсивности и прекращении репликации HB-вируса. Диагноз хронического ГС подтверждается выявлением в сыворотке крови anti-HCV IgM и IgG с возможным определением антител к отдельным белкам (структурным и неструктурным) HCV методом ИФА. В качестве подтверждающего теста применяется иммуноблоттинг с обнаружением антител к структурным и неструктурным белкам HCV. Маркером репликации вируса служит РНК HCV, выявляемая при ПЦР, и HCV-coreAg, определяемый методом ИФА. Диагноз хронического гепатита D устанавливается на основании обнаружения в сыворотке крови anti-HDV методом ИФА и РНК HDV методом ПЦР. РНК HDV и анти-HDV IgM, IgG в высоком титре выявляются в течение всего периода репликации вируса. Диагноз хронического гепатита G подтверждается обнаружением РНК HGV в сыворотке крови, определяемой методом ПЦР.

Пример диагноза

Хронический ГС [РНК HCV позитивный (генотип 1в)], умеренная активность, слабовыраженный фиброз (F1).

Дифференциальный диагноз

Хронические вирусные гепатиты следует дифференцировать с хроническими герпетическими гепатитами (вызванными ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6), наследственными болезнями обмена веществ (болезнью Вильсона–Коновалова, дефицитом α 1-антитрипсина, болезнью Гоше (гликоцереброзидозом), болезнью Ниманна–Пика (сфингомиелинозом), наследственным гемохроматозом, гликогенозами, галактоземией, фруктоземией, наследственным тирозинозом, мукополисахаридозами и др.), муковисцидозом, фиброхолангиокистозом (врожденным фиброзом печени), аутоиммунными заболеваниями печени (аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом) и др.

Лечение

Показаниями к проведению этиотропной терапии при хронических вирусных гепатитах являются: воспалительная активность, определяемая при гистологическом исследовании ткани печени или по уровню АЛТ и АСТ в крови (гистологические и биохимические критерии); вирусологическая и/или серологическая активность гепатита, определяемая по наличию в сыворотке крови маркеров, свидетельствующих о репликации вируса (HBeAg и/или ДНК HBV при гепатите В; РНК HCV и/или HCV-coreAg при гепатите С; РНК HDV при гепатите D; РНК HGV при гепатите G); фиброз печени, равный или больший, чем F2 по шкале METAVIR.

В качестве этиотропной терапии вирусных гепатитов используются интерферон альфа и безинтерфероновая терапия — противовирусные препараты.

К препаратам рекомбинантного интерферона альфа относятся: интерферон альфа-2b (Виферон[®]) в ректальных суппозиториях; реаферон, интерферон альфа-2b (Интрон А[®]), интерферон альфа-2a (Роферон-А[®]), интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (Реальдирон[®]) в виде инъекционных форм для подкожного введения. Рекомбинантный интерферон альфа назначается при хроническом гепатите В по 5–10 млн МЕ/м² в сутки, при хрониче-

ском гепатите С — 3–5 млн МЕ/м². Схемы терапии предусматривают введение интерферона 3 раза в неделю или ежедневно в зависимости от препарата согласно инструкции производителя.

Пегилированные интерфероны представляют собой интерферон с присоединенной крупной молекулой полиэтиленгликоля, благодаря чему действие препарата пролонгируется. Для поддержания терапевтической концентрации препарата в крови достаточно одной подкожной инъекции в неделю. Пэгинтерферон альфа-2b может назначаться в РФ при хроническом гепатите С у детей старше 3 лет. Рекомендованная доза составляет для пэгинтерферона альфа-2b, ПегАльтевира* 60 мкг/м² один раз в неделю. Применяется в составе комбинированной терапии с рибавирином. Эффективность терапии оценивается по биохимическим, гистологическим, вирусологическим, серологическим критериям. Продолжительность интерферонотерапии определяется исходя из индивидуальных показаний, включающих критерии эффективности лечения и переносимости препаратов, и может составлять 6 и более месяцев.

К противовирусным препаратам, оказывающим воздействие на репликацию HBV, относят синтетические нуклеозидные [ламивудин (Зеффикс*), энтекавир (Бараклюд*, Элгравир*), телбивудин (Севиво*)] и нуклеотидные аналоги (тенофовир, адефовир*). В настоящее время для лечения хронического ГВ рекомендуется использовать только энтекавир и тенофовир как препараты, в наименьшей степени способствующие селекции резистентных вирусов и сохраняющие эффективность в отношении большинства циркулирующих штаммов HBV. В РФ разрешены к применению у детей старше 12 лет тенофовир дизопроксил фумарат (Тенофовир Канон*, ТЕНОФОЛЕК*, Тенофовир ВМ*, Виреад*), который назначается по 1 таблетке (300 мг) 1 раз в сутки во время еды, и тенофовир алафенамид (Вемлидиг*), который принимают по 1 таблетке (25 мг) 1 раз в сутки во время приема пищи. Рекомендуется длительная терапия противовирусными препаратами вплоть до исчезновения HBsAg или пожизненная.

При хроническом гепатите С в качестве противовирусных препаратов применяются рибавирин (являющийся синтетическим аналогом нуклеозидов), ингибиторы протеазы и полимеразы HCV.

Рибавирин (Ребетол*, Рибавирин-СЗ*, Рибавирин Канон* и пр.) назначается только в качестве комбинированной терапии с рекомбинантным интерфероном и другими противовирусными препаратами. У детей разрешен к применению в соответствии с инструкцией производителя с 3 лет в дозе 15 мг/кг в сутки.

Ингибиторами протеазы HCV являются симепревир, нарлапревир, паритапревир, асунапревир, grazопревир, глекапревир, воксилапревир[®]. К ингибиторам полимеразы HCV относят софосбувир, даклатасвир, дасабувир, пибрентасвир, элбасвир, ледипасвир, велпатасвир[®]. Перечень ингибиторов протеазы и полимеразы постоянно пополняется. Применяются в качестве комбинированной терапии в сочетании с рекомбинантным интерфероном, рибавирином или друг с другом. В РФ у детей старше 12 лет разрешен прием комбинированного препарата Мавирет*, включающего в свой состав глекапревир (ингибитор протеазы NS3/4A) и пибрентасвир (ингибитор РНК-полимеразы NS5A) (действует на неструктурный протейн NS5A вируса

гепатита С, необходимый для репликации РНК HCV и формирования вирионов). Назначается при хроническом ГС 1–6 генотипов в дозе 300 мг глекапревира + 120 мг пибрентасвира 1 раз в сутки во время еды. Продолжительность терапии составляет у больных без цирроза печени — 8 нед, с циррозом печени — 12 нед. Также в РФ у детей старше 12 лет с хроническим гепатитом С 2 и 3 генотипа разрешено применение софосбувира — пангенотипного ингибитора РНК-полимеразы NS5В вируса гепатита С. Софосбувир назначается по 400 мг/сут во время еды в течение 12–24 нед в составе комбинированной терапии (с рибавирином). У детей старше 12 лет с ХГС 1, 4, 5, 6 генотипов может применяться комбинированный препарат «Гарвони», включающий ледипасвир (действует на неструктурный протенин NS5А вируса гепатита С, необходимый для репликации РНК HCV и формирования вирионов) и софосбувир (ингибитор РНК-полимеразы NS5В). Курс терапии составляет 12 нед у пациентов без цирроза печени или с циррозом печени, но в комбинации с рибавирином; 24 нед — у лиц с циррозом печени в качестве монотерапии. Больным ХГС 3 генотипа «Гарвони» может назначаться при неэффективности предшествующей терапии в течение 24 нед в комбинации с рибавирином.

Больным хроническими гепатитами в стадии обострения назначается диетическое питание (печеночный стол). Патогенетическая и посиндромная терапия включает комплекс тиамин, рибофлавин, пиридоксин, аскорбиновой кислоты, желчегонных и других препаратов. При текущем воспалительном процессе у детей с 12 лет может применяться гепатопротекторное средство с противовирусной активностью — глицирризиновая кислота + фосфолипиды (Фосфоглив*), включающее в свой состав фосфатидилхолин — основной структурный компонент фосфолипидного слоя биологических мембран и натрия глицирризинат, подавляющий репликацию вирусов гепатита.

При циррозе печени больные должны придерживаться диеты с ограничением белка, солей, жидкости. При необходимости проводится дезинтоксикационная (инфузионная) терапия под контролем диуреза, гемостатическая и заместительная терапия (трансфузии свежезамороженной плазмы, тромбомассы, эритроцитарной массы по показаниям), назначаются диуретики, лактулоза (дюфалак) и т.п. При неэффективности консервативной терапии рассматривается вопрос о трансплантации печени.

Профилактика

Профилактика проводится как при острых парентеральных гепатитах.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите морфологические изменения, развивающиеся в печени при хронических вирусных гепатитах.
2. Укажите основные клинические симптомы хронического вирусного гепатита.
3. Перечислите изменения, отмечающиеся в биохимическом анализе крови при хроническом вирусном гепатите.
4. Назовите показания к проведению этиотропной терапии при хроническом вирусном гепатите.
5. Укажите препараты, применяющиеся для этиотропной терапии хронических вирусных гепатитов.

Список литературы

1. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. (разработаны экспертной группой по вопросам вирусных гепатитов в соответствии с поручением министра здравоохранения РФ от 06.08.2012 № 68; сопредседатели: Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., ответственный исполнитель: Маевская М.В. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. № 2. С. 3–32.
2. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при хронических вирусных гепатитах. Приложение к приказу Минздрава России от 9.11.2012. № 877н.
3. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при циррозе печени. Приложение к приказу Минздрава России от 7.11.2012 № 669н.
4. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.
5. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 6. С. 4–60.

ВИРУСНЫЕ ЭНЦЕФАЛИТЫ

Вирусные энцефалиты — группа острых инфекционных заболеваний ЦНС, вызываемых нейротропными вирусами преимущественно из группы арбовирусов (от англ. *arboviruses* произошло от слов *arthropod borne viruses* — вирусы, порождаемые (передаваемые) членистоногими). К этой группе относятся, в частности, альфавирусы и флавивирусы, которые входят в семейство тогавирусов (*Togaviridae*).

Вирусные энцефалиты, вызываемые арбовирусами, относятся к первичным, поскольку поражение вещества мозга при них возникает первично и является сущностью болезни. Эти энцефалиты следует отличать от вторичных вирусных энцефалитов, возникающих при многих вирусных заболеваниях (корь, ветряная оспа, краснуха, грипп, эпидемический паротит, ЭВИ и др.).

Наиболее тяжелые заболевания человека, вызываемые альфавирусами, — американские лошадиные энцефаломиелиты: лошадиный восточный энцефаломиелит, лошадиный западный энцефаломиелит и лошадиный вене-суальский энцефаломиелит.

Флавивирусы являются возбудителями клещевого энцефалита, энцефалита Сент-Луис, энцефалита долины Муррея, японского энцефалита, энцефалита, вызванного вирусом лихорадки Западного Нила.

На территории нашей страны чаще всего встречаются клещевой энцефалит и комариный (японский) энцефалит.

Клещевой энцефалит

Клещевой (весенне-летний, или таежный) энцефалит — природно-очаговое вирусное заболевание с преимущественным поражением ЦНС, проявляющееся общемозговыми, менингеальными и очаговыми симптомами.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
A84. Клещевой вирусный энцефалит.

Включено: клещевой вирусный менингоэнцефалит.

A84.0. Дальневосточный клещевой энцефалит (русский весенне-летний энцефалит).

A84.1. Центральноевропейский клещевой энцефалит.

A84.8. Другие клещевые вирусные энцефалиты (болезнь Лоупинга, Лоупинга (Louping), болезнь, вызванная вирусом Повассан).

A84.9. Клещевой вирусный энцефалит неуточненный.

Этиология

Возбудитель болезни относится к роду флавивирусов. Вирион имеет сферическую форму, диаметр 40–50 нм, содержит РНК, хорошо размножается во многих тканевых культурах. Из лабораторных животных наиболее чувствительны к вирусу белые мыши, хомяки, обезьяны, хлопковые крысы. Восприимчивы к вирусу клещевого энцефалита и многие домашние животные. Вирус высокочувствителен к обычным дезинфицирующим растворам, к действию высоких температур, но в высушенном состоянии может сохраняться многие месяцы и даже годы.

В настоящее время выделяют 5 генотипов вируса клещевого энцефалита:

- ▶ генотип 1 — дальневосточный;
 - ▶ генотип 2 — западный (центральноевропейский);
 - ▶ генотип 3 — греко-турецкий;
 - ▶ генотип 4 — восточно-сибирский;
 - ▶ генотип 5 — урало-сибирский.
- ▶ Наиболее распространенным на территории России является урало-сибирский генотип.

Эпидемиология

Распространение заболевания строго связано с переносчиком и имеет выраженную природную очаговость. Заболеванию свойственна выраженная природная очаговость. На территории нашей страны очаги клещевого энцефалита зарегистрированы в таежных районах Дальнего Востока, в Сибири, на Урале, а также в некоторых районах Европейской части страны.

Основной резервуар и переносчик инфекции — иксодовые клещи *Ixodes persulcatus* (на востоке) и *I. ricinus* (на западе). На некоторых территориях переносчиками могут быть и другие виды клещей. Клещи содержат возбудитель пожизненно и передают его потомству трансовариально. От инфицированных клещей вирус может передаваться грызунам, ежам, бурундукам и другим животным, а также птицам — дополнительным резервуарам инфекции. Среди домашних животных инфицированию вирусом наиболее часто подвержены козы, коровы, свиньи.

Заболевание имеет выраженную весенне-летнюю сезонность, что связано с максимальной активностью иксодовых клещей в это время года. При раннем потеплении возможно формирование второго пика заболеваемости, который связан с повторным выводком клещей. В этом случае второй пик приходится на начало осени.

Инфицирование клеща происходит во время кровососания у млекопитающих в периоде виремии. В дальнейшем в организме клеща вирус размножается и накапливается, в частности в слюнных железах.

Заражение человека происходит при присасывании инфицированного клеща, при этом вирус попадает в кровь человека непосредственно со слюной клеща. Возможно инфицирование через поврежденную кожу при раздавливании клеща, а также из места присасывания на слизистые оболочки. В населенных местностях в эпизоотический процесс вовлекается крупный рогатый скот, при этом человек может заразиться алиментарным путем при употреблении инфицированного молока.

Восприимчивость к инфекции высока во всех возрастных категориях. У человека нет врожденного иммунитета, на территориях, эндемичных по клещевому энцефалиту, возможно субклиническое течение заболевания с формированием иммунитета у местного населения. Дети заболевают клещевым энцефалитом реже, чем взрослые. Возможно развитие эпидемических вспышек клещевого энцефалита в лагерях отдыха, поблизости от природных очагов инфекции. Наиболее часто болеют дети от 7 до 14 лет.

Патогенез

Из мест первичной локализации (кожа, подкожно-жировая клетчатка, ЖКТ) вирус лимфогенным и гематогенным путями проникает в общий кровоток (вирусемия), а затем в ЦНС. Общепаразитарный синдром характеризуется интоксикацией, лихорадкой, возможно развитие поражения висцеральных органов (надпочечники, селезенка, а также сердечно-сосудистая система и др.). При развитии нейроинфекции в инфекционный процесс вовлекаются твердые и мягкие мозговые оболочки. Наиболее часто поражается серое вещество подкорковых отделов головного и спинного мозга.

Патоморфология

Наибольшие морфологические изменения обнаруживают в ЦНС. Мягкие и твердые мозговые оболочки резко отечны и полнокровны. На разрезе вещество головного и спинного мозга дряблосе, отечное, с точечными кровоизлияниями. При гистологическом исследовании обнаруживают рассеянные периваскулярные инфильтраты, дегенеративно-дистрофические изменения в нервных клетках, вплоть до их полного некроза, пролиферацию нейроглии с образованием мелких глиозных узелков. Особенно выраженные изменения происходят в передних рогах спинного мозга, стволе головного мозга, зрительном бугре, гипоталамической области, в мозжечке. Морфологические изменения соответствуют картине диффузного менингоэнцефалита. На заключительных стадиях болезни на месте погибших участков нервной ткани образуются глиальные рубцы с полным выпадением функций. Неспецифические воспалительные изменения имеются также и в других органах.

Клиническая картина

Инкубационный период при трансмиссивной передаче составляет 7–21 сут, в среднем 10–14 сут, может сокращаться до нескольких часов. Развитие и степень выраженности клинических симптомов могут отличаться в зависимости от формы заболевания. Инкубационный период при алиментарном инфицировании может составлять от нескольких часов до 4–7 сут.

Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 38–39 °С и сильного озноба. Лихорадка у большинства больных протекает двумя после-

довательными волнами. 1-я волна длится от 2 до 10 сут, 2-я — около 7 сут. Реже бывает однофазовая лихорадка с продолжительностью около 5–10 сут.

Во время первой лихорадочной волны преобладают общинфекционные симптомы: головная боль, головокружение, расстройство сна, снижение аппетита, тошнота или рвота, отмечают гиперемию лица, инъекцию сосудов склер и конъюнктив. Возможно появление негрубых менингеальных знаков. С нормализацией температуры тела состояние детей несколько улучшается. Сохраняются общая вялость, снижение аппетита, головная боль. Второй подъем температуры начинается через 5–8 сут с возврата первоначального симптомокомплекса. Возникают общемозговые симптомы в виде интенсивной головной боли, повторной рвоты, болезненности при движении глазных яблок, гиперракузии, кожной гиперестезии. При физикальном обследовании могут выявляться неспецифические симптомы, такие как глухость сердечных тонов, падение артериального давления.

При алиментарном инфицировании течение клещевого энцефалита, как правило, более острое, с относительно более благоприятным исходом. На 2–3-м месяце полностью восстанавливаются функции нервной системы.

Классификация

Классификация клещевого энцефалита основана на клинической картине. В настоящее время единой клинической классификации нет, однако большинство авторов склоняются к приведенной ниже.

Форма заболевания:

- ▶ инаппарантная (субклиническая);
- ▶ лихорадочная;
- ▶ менингеальная;
- ▶ менингоэнцефалитическая;
- ▶ полиомиелитическая.

Течение

Течение заболевания может быть легким, среднетяжелым и тяжелым. По характеру течения возможно развитие острого, двухволнового и первично-прогредиентного течения, характеризующего хронический вариант.

Для всех клинических форм клещевого энцефалита характерно острое начало с развития гриппоподобного синдрома: повышения температуры тела до 39–40 °С, озноба, появления головной боли, тошноты. У детей в ряде случаев возможны продромальные явления в виде общей слабости, нарушения ритма сна, умеренной головной боли. С 1-го дня болезни отмечают гиперемию лица, инъекцию сосудов склер, светобоязнь, болезненность при движении глазных яблок, нередко боли в мышцах конечностей, поясницы. Ребенок заторможен, сонлив. При лихорадочной форме заболевания указанные симптомы сохраняются в течение нескольких дней, с последующим полным регрессом. При таком развитии симптомов диагностируют лихорадочную форму клещевого энцефалита.

При развитии менингеальной формы к указанным выше общинфекционным симптомам присоединяется общемозговая симптоматика (упорная головная боль, гиперракузия, тошнота, повторная рвота). Патогномичным

является появление менингеальных симптомов в виде ригидности мышц затылка, положительных симптомов Кернига, верхнего и нижнего симптомов Брудзинского, симптомов «посадки» и «горшка». Определяется болезненность по ходу нервных стволов, гиперестезия. Возможно появление патологических стопных знаков, симптомов орального автоматизма. При исследовании ЦСЖ выявляют воспалительные изменения в виде лимфоцитарного плеоцитоза с нормальным содержанием глюкозы, нормальным или слегка повышенным содержанием белка. Заболевание протекает по типу асептического менингита. Улучшение самочувствия и обратное развитие симптомов происходят на 5–7-е сутки. Как правило, заболевание заканчивается полным выздоровлением, однако возможно развитие резидуального астеновегетативного синдрома.

При развитии очаговой формы клещевого энцефалита на 2–3-й день болезни развивается энцефалитический синдром с нарушением сознания (от легкого сопора до глубокой мозговой комы), генерализованными судорогами, вплоть до развития эпилептического статуса; могут появляться признаки психомоторного возбуждения с бредом и галлюцинациями. Часто отмечают тремор рук, миоклонии лица и конечностей. Мышечный тонус снижен, сухожильные рефлексы угнетены.

На фоне клинической картины отека головного мозга у пациентов могут появиться признаки очагового поражения нервной системы. Особенно характерно для клещевого энцефалита поражение нижних отделов ствола головного мозга с вовлечением ядер IX, X, XI и XII пар черепных нервов и появлением бульбарных расстройств: афонии, нарушения глотания, пареза мягкого нёба, гиперсаливации с последующим нарушением ритма дыхания и нарушением сердечно-сосудистого тонуса. Возможно развитие гемисиндрома и альтернирующего синдрома. При поражении подкорковых ядер возможно появление гиперкинезов и локальных миоклоний, которые чаще всего отмечают во втором периоде болезни, после уменьшения симптомов интоксикации, но возможно их появление и в первом остром периоде.

С вовлечением в патологический процесс серого вещества спинного мозга в клинической картине болезни появляется полиомиелитический синдром. Патогномоничным для клещевого энцефалита является развитие «верхнего полиомиелита» (парез мышц шеи, конечностей и туловища), а также развитие парезов шейно-плечевой мускулатуры и мышц верхних конечностей. При двустороннем поражении голова больного свисает, движения в плечевом поясе и верхних конечностях резко ограничены или невозможны, развивается синдром «вислой головы». Мышечные атрофии пораженных конечностей начинают обнаруживаться на 2–3-й неделе болезни. Парезы нижних конечностей встречаются относительно редко. При исследовании ЦСЖ у пациентов с поражением нервной системы она вытекает под повышенным давлением, прозрачная, при микроскопии выявляется умеренный лимфоцитарный плеоцитоз. В периоде выздоровления клеточный состав ликвора нормализуется. Содержание белка сначала нормальное, в периоде выздоровления несколько повышено, уровень глюкозы не изменен.

Различают типичные и атипичные формы клещевого энцефалита. К типичным относят лихорадочную и все варианты с поражением ЦНС, к атипичным — стертые и субклинические формы, а также случаи, протекающие молниеносно, при которых смерть наступает в течение 1–2 сут, еще до появления основных клинических признаков болезни. Тяжесть определяется степенью интоксикации и поражения ЦНС.

Длительность лихорадочного периода при клещевом энцефалите — около 5–10 сут, в редких случаях — 3–4 нед и больше.

Летальный исход обычно наступает в первые 3 сут болезни от паралича дыхательного и сосудодвигательного центров или от явлений общего токсикоза с отеком и набуханием вещества мозга. При благоприятном течении болезни со снижением температуры тела состояние больных улучшается, постепенно исчезают симптомы поражения ЦНС. Заболевание может принимать длительное, постепенно прогрессирующее или рецидивирующее течение с усилением прежних или появлением новых очагов поражения головного мозга и формированием стойких локальных гиперкинезов и эпилептиформных припадков по типу кожевниковской эпилепсии. Возможны также стойкие психические расстройства, параличи мимической мускулатуры и конечностей, искривление позвоночника, костные деформации, контрактуры и др.

Заболевание может принимать первично-хроническое течение с прогрессирующим характером. При этом первичный эпизод заболевания заканчивается формированием негрубого неврологического дефекта, а через несколько месяцев (реже — лет) возникают повторные эпизоды лихорадки, сопровождающиеся усилением имеющегося неврологического дефицита или появлением новых очаговых неврологических симптомов.

Диагноз

Диагностика основывается на сочетании анамнестических, эпидемиологических и клинических данных. В районах, эндемичных по вирусному клещевому энцефалиту, диагностика форм без повреждения нервной системы основывается на результатах серологического исследования крови методом парных сывороток. Диагностика форм с вовлечением нервной системы основывается на сочетании особенностей клинической картины и результатов серологического исследования крови или выявления признаков специфического иммунного ответа в ЦСЖ. При диагностике в районах, не эндемичных по распространению вируса клещевого энцефалита, наиболее важным является сбор эпидемиологического анамнеза: пребывание в эндемичном районе, употребление сырого молока и т.д. Следует уточнить, что отсутствие указания на присасывание клеща не исключает возможности развития заболевания, так как нередко этот факт остается незамеченным для пациента.

В крови на высоте интоксикации обнаруживают умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы до палочкоядерных нейтрофилов, повышение СОЭ. В периоде развития параличей изменения в крови могут отсутствовать.

Диагностика

Специфическая диагностика основана на выявлении антител класса IgM методом ИФА в крови и ЦСЖ.

Серологическая диагностика методом парных сывороток позволяет уточнить случаи обострения первично-прогредиентных форм заболевания. Серологическое исследование предпочтительно проводить при диагностике на территории, эндемичной по клещевому энцефалиту, а также у пациентов с указанием на вакцинацию от клещевого энцефалита в анамнезе.

Также проводят обнаружение в крови и ЦСЖ антигенов вирусов клещевого энцефалита методом ПЦР. Метод позволяет проводить быструю этиологическую расшифровку заболевания.

Дальнейшее выделение вируса из крови и спинномозговой жидкости больных проводят путем внутримозгового заражения новорожденных белых мышцей материалом от больного или в культуре ткани (куриные фибробласты) или методом секвенирования.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят с широким спектром инфекционных заболеваний, протекающих с общинфекционными проявлениями (при диагностике лихорадочной формы), а также другими нейроинфекциями (при развитии менингеальных и очаговых форм). В эту группу могут входить другие трансмиссивные заболевания, такие как иксодовый клещевой боррелиоз, клещевые риккетсиозы и др. Менингеальную форму клещевого энцефалита следует дифференцировать с менингитами, ассоциированными с энтеровирусами, герпетическими вирусами. С учетом серозного характера воспаления мозговых оболочек следует проводить дифференциальный диагноз с бактериальными нейроинфекциями, в том числе при боррелиозах, лептоспирозах, а также при туберкулезе. Как правило, дифференциальный диагноз проводится на основании клинической картины, специфических изменений при исследовании ЦСЖ, а также результатов лабораторных данных.

Лечение

В качестве этиотропного лечения у пациентов с очаговыми формами заболевания в ранний период болезни вводят специфический иммуноглобулин против клещевого энцефалита из расчета 0,5 мл/кг в сутки в течение 2–3 сут.

Эффективность других препаратов (в том числе индукторов эндогенного интерферона, препаратов интерферона альфа-2) изучена недостаточно.

Также терапия при клещевом энцефалите направлена на уменьшение общих симптомов интоксикации. Проводят дегидратацию [25% раствор магния сульфата, маннитол, фуросемид (Лазикс*), 20% раствор декстрозы (Глюкозы*) и др.] и дезинтоксикацию [декстран (ср. мол. масса 30 000–40 000) (Реополиглюкин*), альбумин человека (Альбумин*)]. Широко используют посиндромную и симптоматическую терапию. В тяжелых случаях назначают глюкокортикоиды в терапевтических дозах в течение 5–10 сут. При появлении дыхательных расстройств больного переводят на ИВЛ.

У пациентов с очаговыми формами проводят соответствующую медикаментозную коррекцию развивающихся неврологических изменений: широко используют антиконвульсанты, витамины группы В, никотиновой кислоты. При развитии полиомиелитической формы назначаются препараты, действующие на нервно-мышечную передачу, в том числе пиридостигмина бромид, ипидакрин и др.

В периоде реконвалесценции широко используют массаж, лечебную гимнастику, физиотерапевтические процедуры, в дальнейшем показано санаторно-курортное лечение.

Профилактика

К методам неспецифической профилактики относят комплекс мероприятий, направленных на уменьшение численности клещей или вероятности их нападения на человека. В природных и антропоургических очагах заболевания проводят акарицидную обработку. Профилактическое значение имеет обработка хлорофосом сельскохозяйственных животных (коровы, козы, овцы), находящихся на свободном выгуле. К мерам личной профилактики относятся ношение специальной одежды и смазывание кожи отпугивающими средствами, а также тщательный осмотр одежды и тела для выявления клещей после посещения леса и др. Молоко коз и коров в эпидемических районах можно употреблять только после кипячения.

В очагах инфекции по эпидемиологическим показаниям, а также людям, работающим с вирусами, проводят активную иммунизацию. Используют вакцины для профилактики клещевого энцефалита:

- ▶ вакцина для профилактики клещевого энцефалита (Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая*), ФГБНУ «ФНИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия;
- ▶ вакцина для профилактики клещевого энцефалита [ЭнцеВир (Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная*)], ФГУП НПО «Микроген», Россия;
- ▶ вакцина для профилактики клещевого энцефалита [ФСМЕ-Иммун Инжект (Вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная очищенная сорбированная*)], «Бакстер АГ», Австрия;
- ▶ вакцина для профилактики клещевого энцефалита [ФСМЕ-Иммун Джуниор (Вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная очищенная сорбированная*)], «Бакстер АГ», Австрия;
- ▶ вакцина для профилактики клещевого энцефалита [Энцепур взрослый (Вакцина против клещевого энцефалита инактивированная очищенная с адьювантом)*], «Новартис», Германия;
- ▶ вакцина для профилактики клещевого энцефалита (Энцепур детский*), «Новартис», Германия.

Привитым считается лицо, получившее законченный курс вакцинации и одну или более ревакцинаций.

Все вакцины представляют собой инактивированный формалином вирус клещевого энцефалита, полученный путем репродукции на клетках куриного эмбриона. Стандартная схема вакцинации предполагает двукратное введение с интервалом 1–3 мес с ревакцинацией через 9–12 мес. Кроме вакцин, для пред- и постэкспозиционной профилактики используют иммуноглобулин против клещевого энцефалита. Иммуноглобулин вводят перед вероятным контактом с клещом (посещением эндемичной территории) или в течение 96 ч после присасывания клеща однократно согласно инструкции по применению препарата. Вакцинопрофилактика позволяет уменьшить число заболевших среди инфицированных и уменьшить тяжесть течения у заболевших.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение пациентов, перенесших заболевание с вовлечением нервной системы, проводит врач-невролог, длительность наблюдения зависит от формы заболевания и тяжести поражения. Минимальный период диспансерного наблюдения должен составлять год. При необходимости у пациентов с прогрессирующими формами диспансерное наблюдение также осуществляет врач-инфекционист.

Комариный вирусный энцефалит

Комариный, или японский (осенний), энцефалит — острая сезонная нейротропная инфекция с общинфекционными проявлениями и тяжелым поражением вещества мозга.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A83. Комариный вирусный энцефалит.

Включено: комариный вирусный менингоэнцефалит.

Исключено: венесуэльский лошадиный энцефалит (A92.2).

A83.0. Японский энцефалит.

A83.1. Западный лошадиный энцефалит.

A83.2. Восточный лошадиный энцефалит.

A83.3. Энцефалит Сент-Луис.

A83.4. Австралийский энцефалит (болезнь, вызванная вирусом Куинджины).

A83.5. Калифорнийский энцефалит (калифорнийский менингоэнцефалит, Ла Кросс-энцефалит).

A83.6. Болезнь, вызванная вирусом Роцино.

A83.8. Другие комариные вирусные энцефалиты.

A83.9. Комариный вирусный энцефалит неуточненный.

Этиология

Возбудитель комариного энцефалита относится к роду флавивирусов, также входящих в группу арбовирусов. Среди животных наиболее чувствительны к вирусу свиньи, обезьяны, белые мыши, хомяки, крысы.

Эпидемиология

Комариный (японский) энцефалит относится к типичным представителям природно-очаговых инфекций. Естественным резервуаром являются многие дикие животные, особенно свиньи и птицы, переносчиками — комары *Culex tritaeniorhynchus* и др. Инфицированные комары передают вирус человеку со слюной во время кровососания. Комары не переносят заболевание от человека к человеку. Заболевание имеет строгую летне-осеннюю сезонность с максимумом заболеваемости в августе-сентябре. Обычно эпидемической вспышке предшествует жаркая погода, благоприятная для массового вылета комаров. Заболевание распространено в основном в Азии, на территории Российской Федерации — Приморский край.

К комариному энцефалиту восприимчивы все люди. Заболевание чаще встречается среди людей, работающих в сельской местности, а также среди детей старшего возраста. Встречаются групповые заболевания детей в лаге-

рях отдыха, расположенных недалеко от природных очагов инфекции, вблизи мелких водоемов или в заболоченном районе.

Патогенез

После укуса инфицированным комаром вирус гематогенным путем попадает в ЦНС и, в связи с выраженной нейротропностью, быстро инфицирует нервные клетки. После инфицирования происходит репликация вирусных частиц внутри клетки, по достижении максимальной концентрации вирус повторно выходит в кровь. При этом развивается интоксикационный синдром, что соответствует окончанию инкубационного периода и началу клинических проявлений.

Патоморфология

Наибольшие морфологические изменения обнаруживают в ЦНС. Макроскопически мозговые оболочки отечны, гиперемированы, с точечными кровоизлияниями. Вещество мозга набухшее, дряблое, с локальными кровоизлияниями и очагами размягчения. Выраженные изменения отмечают в области зрительных бугров и стриарных образований.

При гистологическом исследовании выявляют дегенеративно-дистрофические и некробиотические изменения в нервных клетках, пролиферацию глиозных элементов. Инфильтраты из лимфоцитов и плазматических клеток располагаются вокруг сосудов, группы некротизированных нервных клеток формируют относительно специфические для комариного энцефалита микрогранулемы. Процесс в ЦНС всегда диффузный, но изменения больше выражены в зрительных буграх, красном ядре, оливах и зубчатых ядрах мозжечка.

В других органах отмечают явления распространенного геморрагического капилляротоксикоза с полнокровием, точечными кровоизлияниями, паренхиматозным перерождением во внутренних органах.

Клиническая картина

После инкубационного периода, который составляет в среднем 5–14 сут, наступает период разгара. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до 39–40 °С, озноба, головной боли, тошноты и рвоты, больные жалуются на боли в мышцах конечностей. Лицо больного быстро становится гиперемированным, выражены склерит и катаральный конъюнктивит. На 2–3-й день болезни появляются менингеальные симптомы, а также признаки отека мозга. Больные оглушены, безучастны, не реагируют на осмотр и окружающее. Реже бывает возбуждение с бредом, галлюцинациями и потерей сознания. Пациенты принимают вынужденную «менингеальную» позу с запрокинутой головой и приведенными к животу конечностями. В тяжелых случаях возникают тонические или клонические судороги.

С 3–4-го дня развиваются симптомы вовлечения в воспалительный процесс головного мозга. При локализации очагов поражения в коре или проводящих путях развиваются спастические парезы конечностей, а при распространении процесса на ствол мозга возможно развитие бульбарного синдрома с нарушением дыхания, глотания, снижением сердечно-сосудистого тонуса.

При поражении спинного мозга появляются вялые параличи конечностей.

Клиническую картину комариного энцефалита в остром периоде сложно отличить от таковой при клещевом вирусном энцефалите. При тяжелых формах болезни могут возникать циркуляторные нарушения в органах дыхания, приводящие к развитию пневмонических очагов, преимущественно в задних отделах легких, или даже к серозно-геморрагическому отеку легких.

При лабораторном исследовании в крови определяют лейкоцитоз, лимфоцитоз, умеренную тромбоцитопению, повышение СОЭ.

При спинномозговой пункции ЦСЖ прозрачная, вытекает под повышенным давлением. Обнаруживают умеренный (до 100–300 клеток в 1 мкл) лимфоцитарный плеоцитоз и небольшое увеличение содержания белка при нормальном содержании глюкозы.

Общепринятой классификации комариных вирусных энцефалитов нет. Случаи с поражением ЦНС относят к типичным, которые в зависимости от выраженности общемозговых и очаговых симптомов могут быть легкими, среднетяжелыми и тяжелыми.

К атипичным формам комариного энцефалита относят стертые и субклинические формы с abortивным течением без поражения ЦНС.

Течение

В типичных случаях температура тела нормализуется на 7–10-й день с литическим снижением. С нормализацией температуры состояние больных улучшается.

Прогноз

Прогноз при комарином энцефалите может быть неблагоприятным. Летальность даже среди госпитализированных достигает 25–50%. При благоприятном исходе возможны стойкие остаточные неврологические дефициты в виде снижения интеллекта, психозов, психастении, которые встречаются у 30–50% пациентов. Однако, в отличие от клещевого, комариный энцефалит не характеризуется длительным прогрессивным течением с формированием стойких гиперкинезов или эпилептиформных припадков. Восстановительный период, как правило, протекает относительно благополучно. С исчезновением симптомов общеинфекционного токсикоза сознание больных проясняется, и постепенно уменьшается очаговая симптоматика. Период восстановления продолжается 1/2–2 мес. В этом периоде возможны психические отклонения, гемипарезы, вегетативные нарушения, мышечная слабость, неустойчивость походки и другие проявления болезни. Иммуитет после перенесенного заболевания стойкий пожизненный.

Диагностика

Комариный энцефалит диагностируют на основании клинической картины развившегося на фоне общеинфекционных симптомов поражения головного мозга, эпидемиологических данных — указания на проживание в летнее или осеннее время в эндемическом очаге комариного энцефалита. Для подтверждения диагноза используют ПЦР и ИФА, а также выделение вируса из крови и спинномозговой жидкости на культуре тканей или путем заражения новорожденных мышей в мозг с последующей идентификацией вируса с помощью серологических реакций. Диагностическое значение имеет обнаруже-

ние прироста специфических антител в парных сыворотках больных в реакции нейтрализации, РСК. Метод реакции торможения гемагглютинации утратил свое значение в связи с перекрестной реакцией с вирусом денге и лихорадкой Западного Нила.

Лечение

Этиотропной терапии не разработано. Лечение состоит из проведения патогенетической терапии: противоотечные средства, витамины группы В, ноотропные препараты, средства, улучшающие питание головного мозга; по показаниям — седативные средства, антиконвульсанты, кардиотропные средства. Гормонотерапия неэффективна. Антибактериальные средства используются при присоединении вторичной флоры.

Профилактика

К неспецифическим мерам профилактики относится борьба с переносчиками возбудителя — комарами.

Специфическая профилактика основана на создании активного иммунитета у населения, проживающего в эндемичных районах. Иммунизацию проводят инактивированной вакциной. В настоящее время вакцины против японского энцефалита в Российской Федерации не зарегистрированы.

Летаргический энцефалит

Летаргический энцефалит (энцефалит Экономо) — нейроинфекционное заболевание предположительно вирусной природы с расстройством сна, расстройствами со стороны глазодвигательных нервов, длительным течением и частым развитием паркинсонизма.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A85.8. Другие уточненные вирусные энцефалиты.

Этиология

Возбудителем болезни предположительно считают фильтрующийся РНК-содержащий вирус. Однако до настоящего времени попытки его выделить не увенчались успехом.

Эпидемиология

Источник инфекции — предположительно больные и вирусоносители, у которых вирус содержится в носоглоточном секрете. Период заразности больного точно не установлен. Есть основания считать, что он представляет наибольшую угрозу в инкубационном периоде и в первые дни клинических проявлений. Существует мнение, что реконвалесцент эпидемиологически опасен в течение 2—3 лет. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют лица со стертыми формами инфекции.

Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным путем. Главное доказательство такого пути распространения — крупные эпидемии летаргического энцефалита в недалеком прошлом. Возможна передача инфекции трансплацентарно. Описаны также случаи заболевания новорожденных от больных матерей.

Восприимчивость человека к летаргическому энцефалиту точно не установлена. Большинство инфицированных переносят болезнь в субклинической или стертой форме. Дети до 1 года болеют очень редко. Заболевание имеет вы-

раженную сезонность: максимальный подъем приходится на зимние месяцы. Наибольшая заболеваемость отмечена в крупных городах.

Патогенез

При заражении воздушно-капельным путем инфекционный агент через слизистые оболочки верхних дыхательных путей попадает в кровь, а затем и в ЦНС. Возможность перинеурального передвижения вируса к ЦНС не установлена. Вирус накапливается преимущественно в нервных клетках серого вещества головного мозга. Можно полагать, что после накопления вируса в нервных клетках наступает повторная вирусемия, что означает начало клинических проявлений. Механизмы формирования длительной хронической инфекции точно не установлены. Решающее значение, по-видимому, имеют особые свойства вируса, его недостаточные антигенные и особенно интерферогенные способности, а также несостоятельность иммунной системы в отношении элиминации вируса.

Патоморфология

Максимальные морфологические изменения касаются серого вещества головного мозга. Макроскопически обнаруживают отек и гиперемию вещества мозга, диапедезные кровоизлияния, иногда тромбированные мелкие сосуды. При микроскопическом исследовании выявляют периваскулярные инфильтраты, дистрофические изменения в нейронах вплоть до их полной гибели, пролиферацию нейроглии. Наибольшие морфологические изменения обнаруживают в области водопровода мозга, гипоталамусе и подкорковых узлах. При хроническом течении болезни образуются обширные глиозные рубцы.

Клиническая картина

Длительность инкубационного периода точно не установлена, но, вероятнее всего, он составляет 4–15 сут, возможно его удлинение до нескольких месяцев. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела, головной боли, озноба, тошноты и рвоты. Слизистая зева гиперемирована, слегка отечна. Ядро болезни составляет триада Экономо: лихорадка, патологическая сонливость и диплопия. Наиболее ранний признак — возникающее нарушение сна. Больные сонливы днем и страдают бессонницей ночью (инверсия сна). Непреодолимая сонливость может напоминать коматозное состояние, но больного с летаргией можно разбудить, и он хорошо ориентирован в окружающем пространстве. Второй важнейший признак летаргического энцефалита — появление глазодвигательных расстройств, связанных с поражением ядер глазодвигательного (III пара) и блокового (IV пара) черепных нервов. Клинически это проявляется птозом, нарушением конвергенции, двоением, параличом аккомодации, вялостью или утратой зрачковых реакций. Иногда в процесс могут вовлекаться ядра тройничного, лицевого, языкоглоточного и других черепных нервов. При этом лицо больного становится маскообразным, мимика вялая, возможны вестибулярные расстройства (головокружения, неустойчивость походки, нистагм), а также вегетативные нарушения (потливость, гиперсаливация и др.).

При поражении экстрапирамидной системы возникает гиперкинетическая форма летаргического энцефалита, проявляющаяся произвольными тикоз-

ными подергиваниями мышц лица, шеи, головы. Иногда гиперкинез может быть распространенным и захватывает все мышечные группы, в том числе мышцы живота и диафрагмы, что проявляется упорной икотой, или мышцы верхних конечностей и туловища с поворотом тела вокруг оси (торсионная дистония).

К типичным формам относят случаи с летаргическими и глагодвигательными нарушениями. Среди атипичных форм выделяют: вестибулярную (с преобладанием вестибулярных расстройств); тикозную (непроизвольные подергивания отдельных мышечных групп, преимущественно лица и шеи); стертую (без отчетливо выраженных нарушений сна с непостоянными, быстропроходящими нарушениями глагодвигательных функций).

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика летаргического энцефалита неспецифична. В периферической крови специфических изменений нет. Отмечают умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и повышение СОЭ. Спинальная жидкость прозрачная, внутримозговое давление несколько повышено. Иногда выявляют небольшой лимфоцитарный плеоцитоз в пределах 49–100 клеток в 1 мкл. Возможно некоторое повышение содержания белка (до 1,6 г/л) и глюкозы, у большинства больных — олигоклональные антитела.

Важное значение в диагностике имеет проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тл. При этом могут выявляться очаговые изменения в подкорковых ядрах головного мозга, субатрофические изменения коры.

Течение и прогноз

Различают острое и хроническое течение летаргического энцефалита. При остром течении клинические симптомы сохраняются около 2–3 нед, а полное выздоровление наступает на 2-м месяце от начала болезни.

Переход в хроническую форму отмечают примерно у 25–50% больных. В этих случаях вслед за острым периодом болезни наступает продолжительный (от нескольких месяцев до многих лет) период относительного благополучия, во время которого могут беспокоить головная боль, раздражительность, повышенная утомляемость, сонливость. В конечном итоге развивается паркинсонизм. Он сопровождается постепенным нарушением психики, ослаблением памяти, активности и эмоциональной ассоциативности. Исход болезни — снижение интеллекта. Хронические формы проявляются вегетативными нарушениями с обильным слюноотечением, повышением функции слюнных желез, усилением потливости. Болезнь имеет прогрессирующее течение с периодическими обострениями и весьма частым неблагоприятным исходом. Такое течение болезни обычно бывает у детей старшего возраста. Во время эпидемических вспышек летальность составляет 25–50%. Особенно высока летальность при формировании паркинсонизма. В последние годы болезнь встречается в виде спорадических случаев и протекает значительно легче, летальность снизилась. Переход в хроническую форму также стал редкостью.

Болезнь у детей грудного возраста чаще протекает атипично, без выраженных признаков сонливости и глагодвигательных расстройств, нередко прояв-

ляется катаральными явлениями, расстройством стула, судорогами. Течение у детей раннего возраста более благоприятное.

Диагностика

Летаргический энцефалит диагностируют на основании появления у ребенка сонливости, глазодвигательных, вестибулярных и тикозных расстройств. Методы специфической лабораторной диагностики не разработаны.

Лечение

При летаргическом энцефалите проводят такую же симптоматическую и патогенетическую терапию, как и при других энцефалитах. В хронической стадии при паркинсонизме рекомендуют лекарственные препараты, снижающие мышечный тонус [атропин, тригексифенидил (Циклодол[®]), дифенилтропин (Тропацина таблетки[®]), амедин[®], норакин[®], беллазон[®] и др.] и уменьшающие скованность [леводопа, толперизон (Мидокалм[®]) и др.]. Широко применяют витамины группы В, физиотерапевтическое и курортное лечение.

Профилактика

Профилактика не разработана. Больные подлежат обязательной госпитализации и строгой изоляции до исчезновения острых клинических проявлений болезни.

Лимфоцитарный хориоменингит

Лимфоцитарный хориоменингит (серозный менингит Армстронга) — острое вирусное заболевание, передающееся человеку от мышевидных грызунов, характеризующееся серозным воспалением мозговых оболочек и сосудистых сплетений мозга.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A87.2. Лимфоцитарный хориоменингит.

Этиология

Возбудитель болезни относится к семейству аренавирусов (*Arenaviridae*, от лат. *arena* — песок). Название «аренавирус» связано с присутствием внутри вириона нежных гранул, напоминающих песок. Вирус лимфоцитарного хориоменингита содержит однонитевую РНК, вирион имеет диаметр 60–200 нм. Вирус хорошо размножается в клеточных культурах, полученных из тканей эмбриона мышей, кур, в клетках амниона человека и др. Вирус лимфоцитарного хориоменингита высокопатогенен для обезьян, морских свинок, белых мышей и др. В лабораторных условиях в качестве экспериментальной модели используют внутримозговое заражение белых мышей.

Эпидемиология

Лимфоцитарный хориоменингит относится к группе зоонозных заболеваний. Резервуар инфекции — преимущественно домовые мыши. Распространение инфекции среди мышей происходит трансплацентарным путем или при вдыхании инфицированной пыли. Инфицированные мыши выделяют возбудитель с мочой, калом, носовым секретом, заражая при этом окружающие предметы, в том числе продукты питания и источники воды. Заражение человека происходит алиментарным и аэрогенным путем. Источником инфекции могут служить домашние грызуны (хомяки, крысы).

Доброкачественным лимфоцитарным хориоменингитом болеют преимущественно дети, проживающие в сельской местности. Чаще регистрируют спорадические случаи, но возможны и ограниченные эпидемические вспышки. Наибольшее число заболеваний приходится на осень и зиму, что связано с миграцией грызунов в населенные пункты.

Патогенез

Входные ворота инфекции — слизистые оболочки верхних дыхательных путей, ЖКТ или поврежденные кожные покровы. Вирус размножается в регионарных лимфатических узлах, затем проникает в кровь и ЦНС. Наибольший тропизм вирус проявляет к мягким мозговым оболочкам, к сосудистым сплетениям желудочков мозга.

Патоморфология

При морфологическом исследовании выявляют отечность, гиперемию и лимфоцитарную инфильтрацию в мягких мозговых оболочках и прилежающих к ним зонах мозгового вещества. Выражены дистрофические и некротические изменения в нервных клетках, диффузные периваскулярные инфильтраты, явления острого отека и набухания вещества головного мозга с нарушениями ликвородинамики.

Клиническая картина

К типичным формам болезни относят лимфоцитарный хориоменингит и хориоменингоэнцефалит, к атипичным — случаи, протекающие по типу респираторной вирусной инфекции (без менингеальных симптомов), а также стертые и субклинические формы.

Инкубационный период продолжается 5–12 сут. После периода инкубации наблюдают острое начало, сопровождающееся общеинфекционными симптомами, слабостью, фебрильной лихорадкой, ознобом. Присоединяется общемозговая симптоматика в виде интенсивной головной боли, повторной рвоты. У большинства больных с первых дней проявляются гиперестезия, нарушение сна. При осмотре отмечают невыраженные катаральные явления, гиперемию лица, инъекцию сосудов склер, конъюнктив. Выявляют положительные менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Кернига и Брудзинского). Менингеальный синдром достигает максимальной выраженности уже в течение 1–2 суток, в редких случаях он может нарастать постепенно, достигая максимума на 3–5-е сутки болезни. На высоте заболевания возможно появление кратковременных очаговых симптомов в виде нарушения функции лицевого нерва, отводящего, появляется мозжечковая атаксия, редко — судорожный синдром или потеря сознания.

В крови изменения неспецифичные. Чаще выявляют небольшую лейкопению, лимфоцитоз, небольшое повышение СОЭ.

При спинномозговой пункции отмечают повышенное внутричерепное давление. В ЦСЖ обнаруживают выраженный лимфоцитарный плеоцитоз, некоторое повышение содержания белка, положительную реакцию Панди, умеренное снижение уровня глюкозы.

Течение

В большинстве случаев болезнь протекает благоприятно и заканчивается полным выздоровлением. Лихорадочный период продолжается от нескольких дней до 2–3 нед. Температура тела снижается литически, менингеальные симптомы могут сохраняться длительное время. Возможны рецидивы. При них отмечают повторное повышение температуры тела и усиление менингеальных симптомов. Описано хроническое течение лимфоцитарного хориоменингита, приводящее к тяжелым ликвородинамическим нарушениям.

Диагностика

Диагностика заболевания основана на сопоставлении эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных данных. Для заболевания характерно более стойкое сохранение менингеальных симптомов по сравнению с другими нейроинфекциями, а также более частое появление очаговой неврологической симптоматики. В остром периоде болезни диагноз можно подтвердить выделением вируса из крови и спинномозговой жидкости. Для этого исследуемый материал вводят в мозг белых мышей или заражают культуру клеток с последующей идентификацией вируса в РСК или реакции нейтрализации, а также в РИФ. Нарастание титра антител в парных сыворотках больного можно выявить с помощью РСК или реакции нейтрализации. Диагностическое нарастание титра специфических антител отмечают на 2–4-й неделе болезни.

Лечение

Специфическая терапия не разработана. Применяют патогенетическую и симптоматическую терапию, направленную на купирование общенфекционных симптомов, и патогенетическую, направленную, в частности, на уменьшение внутричерепной гипертензии.

Профилактика

Направлена на уничтожение домовых мышей и предупреждение загрязнения продуктов питания. Активная иммунизация не разработана.

Амбулаторное наблюдение не менее 6 мес проводит невролог.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите основные пути инфицирования вирусом клещевого энцефалита.
2. Для каких вирусных энцефалитов разработана этиотропная терапия?
3. Перечислите облигатные признаки, характерные для всех вирусных энцефалитов.
4. Против возбудителей каких вирусных энцефалитов разработаны меры специфической профилактики?
5. Назовите наиболее распространенный этиологический фактор вирусных энцефалитов у детей в России.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Клещевой вирусный энцефалит у взрослых» (утверждены решением пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30.10.2014). http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Klesch_encephal.pdf.
2. Dale R.C., Church A.J., Surtees R.A. et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity // Brain. 2004. Vol. 127, N. 1. P. 2133.

3. Dewar B.K., Wilson B.A. Cognitive recovery from encephalitis lethargica // Brain Inj. 2005. Vol. 19, N. 14. P. 1285–1291.
4. Kakkar M., Dhole T.N., Rogwaski E.T., Chaturvedi S. Public Health Laboratory Surveillance and Diagnosis of Japanese encephalitis: Time to Revisit. Indian Pediatrics. 2016. N 53(jan 15). P. 33–35.
5. Классификация вирусов <https://talk.ictvonline.org/>.
6. Лукин Е.П. Японский энцефалит — XXI век. 48-й Центральный научно-исследовательский институт, Сергиев Посад-6, Московская область, Россия (Japanese encephalitis — XXI century E.P. Lukin 48 Central Science Research Institute, Sergiev Posad-6, Moscow Region, Russia) DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-1-15-30.
7. Мигманов Т.Е. Японский энцефалит. Тропические болезни: рук-во для врачей / В.П. Сергиев (и др.). М.: Бинном, 2015. С. 314–318.
8. Санитарно-эпидемиологические правила СПЗ.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита».

БЕШЕНСТВО

Бешенство, или водобоязнь (*rabies hydrophobia*), — острое вирусное заболевание, передающееся через укусы инфицированного животного, с поражением нервной системы и развитием тяжелого энцефалита. При наличии клинических проявлений у человека болезнь заканчивается летальным исходом.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
A82. Бешенство.

A82.0. Лесное бешенство.

A82.1. Городское бешенство.

A82.9. Бешенство неуточненное.

Этиология

Возбудитель болезни — РНК-содержащий вирус из семейства рабдовирусов рода *Lyssavirus* (от греч. *lyssa* — водобоязнь), имеет форму пули размерами 100–180 нм. Исторически различают «дикий», или «уличный», и фиксированный вирус бешенства, полученный Луи Пастером при адаптации «дикого» штамма к организму кролика. В настоящее время Международный комитет по таксономии вирусов признает 14 видов лиссавирусов. На основе генетических различий и серологической перекрестной реактивности они подразделяются на 2 основные филогенетические группы. Классический вирус бешенства (RABV) относится к филогруппе 1. Вирус патогенен для человека и всех видов теплокровных животных. Вирус размножается в первичных культурах клеток почек хомяка, куриных фибробластов, почек эмбриона телят. Особенно хорошо вирус размножается в организме кроликов, белых мышей и морских свинок при внутримозговом заражении. У умерших от бешенства людей и животных в нервной ткани обнаруживаются специфические цитоплазматические включения — тельца Бабеша–Негри, представляющие собой скопление колоний вируса. Обнаружение этих включений используют в качестве определенного гистологического доказательства инфекции. Вирус бешенства малоустойчив: кипячение убивает его в течение 2 мин, обычные дезинфицирующие растворы (хлорамин и др.) быстро обеззараживают инфицированные предметы. Однако

вирус устойчив к низким температурам и хорошо сохраняется в высушенном состоянии.

Эпидемиология

Основной резервуар инфекции среди диких животных — плотоядные животные (лисы, волки, енотовидные собаки и др.) и летучие мыши, а среди домашних животных — собаки и кошки. Все млекопитающие чувствительны к инфицированию вирусом бешенства. Глобально 99% случаев заболевания людей вызваны укусами инфицированных собак. Небольшая часть случаев возникает при распространении дикими животными. Виды диких плотоядных животных и летучие мыши (*Carnivora* и *Chiroptera*) представляют собой более высокий риск для распространения вируса, чем другие дикие животные, в качестве резервуара вируса. Бешенство среди грызунов встречается чрезвычайно редко; случаев бешенства человека в результате укусов грызунами в мире не зарегистрировано. Описаны случаи инфицирования хищных птиц (коршун, орел, сова, сокол, ястреб, ворона и др.). Источником инфекции для человека являются животные, находящиеся в инкубационном периоде заболевания или с клинической картиной бешенства. Механизм передачи возбудителя реализуется путем непосредственного контакта человека с источником инфекции в результате нанесения укуса, ослюнения и других повреждений кожных покровов или наружных слизистых оболочек. Описаны передача при трансплантации инфицированного органа и ткани, а также один случай вероятной перинатальной передачи. Возможен аэрозольный механизм передачи (вдыхание вирусосодержащих аэрозолей в лабораториях — материал, содержащий большие концентрации живого вируса бешенства, или в пещерах с высокой плотностью заселения летучими мышами, инфицированными вирусом бешенства). Передача бешенства от человека человеку никогда не подтверждалась. Передача путем грудного вскармливания маловероятна (мало данных). Не задокументировано случаев бешенства в результате употребления в пищу сырого мяса животного, зараженного бешенством. Таким образом, употребление в пищу сырого мяса или других тканей животных, инфицированных бешенством, не является источником инфекции для людей. Вирус никогда не выделялся из молока коровы, зараженной бешенством, не было зарегистрировано ни одного случая бешенства в результате употребления в пищу сырого молока. Особую опасность представляют укусы в голову и лицо, опасны также глубокие, рваные раны. Содержание вируса в слюне инфицированного животного варьирует в процессе течения заболевания и влияет на риск развития инфекции у укушенного человека. Средняя вероятность развития бешенства при укусе бешеным животным составляет: в голову — 55%, в верхние конечности — 22%, в туловище — 9%, в нижние конечности — 12%.

Выделяют три категории риска:

- ▶ категория I (нет контакта) — прикосновение к животному или его кормление, облизывание животным неповрежденной кожи;
- ▶ категория II (имеется контакт) — небольшие скусывания открытой поверхности кожи, небольшие царапины или ссадины без кровотечения;

- ▶ категория III (серьезный контакт) — одиночный или множественные трансдермальные укусы или ссадины, контаминация слизистых оболочек или поврежденной кожи слюной животного, непосредственный контакт с летучими мышами.

Категория воздействия определяет показание для проведения экстренной профилактики.

Патогенез

После укуса человека больным животным вирус реплицируется в соответствующем дорсальном корешке ганглия у места укуса, развивается воспаление, вызванное клеточной иммунной реакцией. Это обуславливает нейрогенную боль в месте укуса. Вирус размножается в мышечной ткани в месте укуса, а затем, достигнув окончаний чувствительных периферических нервов, распространяется центростремительно, достигая двигательных нейронов. Время продвижения вируса и поражение мозга зависят от места укуса. При тяжелых укусах головы и лица вирус порой достигает ЦНС за 15–20 сут, а при незначительных повреждениях кожных покровов туловища и конечностей и, следовательно, малой дозе вируса процесс продвижения вируса к ЦНС может задерживаться на несколько месяцев или даже до 1–1,5 лет. Достигая ЦНС, вирус фиксируется в тканях головного и спинного мозга, преимущественно в нейронах продолговатого мозга, аммоновом роге, основании мозга. В спинном мозге более всего поражаются задние рога. Из ЦНС вирус центробежно по нервным стволам достигает слюнных желез, где размножается и выделяется со слюной. Смерть наступает в результате нейронной дисфункции на молекулярном уровне с минимальными признаками или без признаков неспецифического или диффузного воспаления.

Патоморфология

Наибольшие морфологические изменения обнаруживают в ЦНС: отек и набухание вещества мозга, полнокровие сосудов, участки кровоизлияния в области аммонова рога, в продолговатом мозге, мозжечке, спинном мозге. Кора больших полушарий не поражена. При гистологическом исследовании отмечают картину очагового энцефалита с преимущественным поражением серого вещества, главным образом в стволовой части. Наряду с явлениями дистрофии и некробиоза нервных клеток, наблюдают процессы пролиферации нейроглии с образованием мелких гранул или «узелков бешенства». Однако эти изменения нельзя считать строго специфичными для бешенства, поэтому решающее значение для морфологической диагностики заболевания имеет обнаружение у погибших в клетках ЦНС, особенно в области аммонова рога, цитоплазматических включений — телец Бабеша–Негри. Включения ацидофильны, они содержат вирусный антиген.

Клинические проявления

Инкубационный период при бешенстве определяется локализацией укуса, тяжестью нанесенных повреждений, вирусной нагрузкой и генотипом вируса, а также временем проведения экстренной профилактики. Обычно он составляет 1–3 мес, но может варьироваться от 5 дней до 1 года.

В клинической картине типичного (буйного) бешенства у людей происходит последовательная смена 3 периодов заболевания: продромального, разгара и параличей.

Продромальный период (период предвестников) начинается с появления на месте укуса ноющих или тянущих болей, а также болей по ходу нервов. В области рубца возможны ощущения жжения, зуда, иногда появляются краснота и отечность. Больной испытывает общее недомогание, головную боль, тошноту. Отмечают рвоту, повышение температуры тела до $37,5-38^{\circ}\text{C}$ и симптомы прогрессирующего нарушения психического статуса: повышенную рефлексорную возбудимость, необъяснимое чувство тревоги, страха, тоски. Часто больной подавлен, заторможен, замкнут, отказывается от еды, плохо спит, жалуется на мрачные мысли, устрашающие сновидения. Обычно продромальный период длится 1–3 сут. В конце этого периода могут быть приступы беспокойства с кратковременными затруднениями дыхания, чувством стеснения в груди, сопровождающиеся тахикардией и учащением дыхания.

Период разгара знаменуется появлением гидрофобии: при попытке пить, а затем и при виде воды или напоминании о ней у больного появляется судорожный спазм глотки и гортани, во время которого он с криком отшвыривает кружку с водой, выбрасывает вперед дрожащие руки, запрокидывает назад голову и туловище. Шея при этом вытягивается, мучительная гримаса искажает лицо, которое становится синюшным вследствие спазма дыхательной мускулатуры. Глаза выпячиваются, выражают испуг, молят о помощи, зрачки расширены, вдох затруднен. На высоте приступа возможна остановка сердца и дыхания. Приступ длится несколько секунд, после чего состояние больного как бы улучшается. В дальнейшем приступы судорог мышц гортани и глотки могут возникать даже от движения воздуха (аэрофобия), яркого света (фотофобия) или громкого слова (акустикофобия). Приступы сопровождаются психомоторным возбуждением, во время которого больной ведет себя как бешеный. Сознание в момент приступа помрачено, но в межприступном периоде проясняется. В периоде возбуждения вследствие повышенного тонуса симпатической нервной системы у больных резко повышается саливация (сиалорея) с невозможностью проглотить слюну вследствие спазма мышц глотки. Больной брызжет слюной. У некоторых больных могут появляться признаки менингизма и даже опистотонус, нередко бывают судороги. При этом спинномозговая жидкость может не меняться, но иногда возможно повышение уровня белка и увеличение числа клеток за счет лимфоцитов.

Без адекватного лечения нарастают признаки обезвоживания, черты лица заостряются, масса тела снижается. Температура тела повышается до высоких значений. Возможны судороги. Продолжительность стадии возбуждения — около 2–3 сут, редко — 4–5 сут. Во время одного из приступов обычно наступает летальный исход. Изредка больной доживает до 3-й стадии болезни.

В периоде параличей (период зловещего успокоения) ребенок успокаивается. Прекращаются приступы гидрофобии, больной может пить и глотать пищу, сознание ясное. Однако, несмотря на кажущееся благополучие, нарастают вялость, апатия, депрессия, вскоре появляются параличи конечностей,

расстройство тазовых органов, параличи черепных нервов. Температура тела повышается до 42—43 °С. АД падает, и к концу первых суток наступает смерть от паралича сердечно-сосудистого и дыхательного центров.

В периферической крови отмечают нейтрофильный лейкоцитоз, повышение гемоглобина, эритроцитов, гематокрита.

Кроме типичных, встречаются и атипичные формы болезни. К ним относят все случаи без возбуждения и гидрофобии. Среди атипичных различают бульбарные, мозжечковые, менингоэнцефалитические и др. В этих случаях отчетливой смены периодов болезни не происходит, а доминирующим признаком на всем протяжении острой стадии может быть симметричный восходящий паралич с ослаблением и исчезновением сухожильных рефлексов или прогрессирующие бульбарные расстройства с быстро наступающим параличом дыхательного и сердечно-сосудистого центров и др. Паралитическое бешенство (около 30%) протекает обычно дольше, чем буйная форма; мышцы постепенно парализуются, начиная с места укуса или царапины. Медленно развивается кома и наступает смерть.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании появления у ребенка, искусанного животным (за 30—90 сут до заболевания), общей возбудимости, приступов гидро-, аэро- и акустикофобии с двигательным беспокойством. Для диагностики может иметь значение появление болевых ощущений в области укуса в 1-й период болезни с последующими психическими нарушениями, а также затруднения при дыхании и глотании.

Прижизненное и посмертное подтверждение бешенства у людей может осуществляться с помощью различных диагностических методик, направленных на выявление целого вируса, вирусных антигенов или нуклеиновых кислот в инфицированных тканях (мозге, коже, моче или слюне). При этом прижизненная лабораторная диагностика бешенства представляет определенные трудности. Кроме того, имеющиеся на данный момент диагностические средства не подходят для выявления инфицирования бешенством до появления клинических симптомов болезни. В России лабораторное подтверждение проводят посмертно. «Золотым стандартом» является иммунофлюоресцентный метод с использованием тканей головного мозга. Также используются прямой быстрый тест иммуногистохимии, иммуноферментный (твердофазный) анализ, обратнотранскриптазная ПЦР. Чувствительность теста зависит от стадии заболевания, иммунного статуса заболевшего, выделения вируса и др.

Сохраняет значение и гистологический метод, позволяющий обнаружить тельца Бабеша—Негри при обычной световой микроскопии в отпечатках мозговой ткани, взятых в области аммонова рога, после специального окрашивания.

Бешенство дифференцируют в первую очередь с другими заболеваниями, сопровождающимися энцефалитом (герпетическая, арбовирусная, ЭВИ и другие нейротропные инфекции). Диагностика бешенства существенно упрощается, если у больных обнаруживаются признаки изолированного поражения ствола мозга при сохраненном сознании и отсутствии симптомов объемного процесса.

Лечение

Эффективная противовирусная терапия до настоящего времени не разработана. Заболевание заканчивается летальным исходом. Введение больших доз специфического иммуноглобулина антирабического и интерферона альфа (Интерферона человеческого лейкоцитарного*) малоэффективно. В новейшей истории испробован экспериментальный курс лечения, который включает в себя введение пациента в искусственную кому и применение «коктейля» из противовирусных препаратов (рибавирин и амантадин). Протокол был разработан доктором Родни Уиллоуби и использован для успешного лечения подростка из Висконсина в 2004 г. Девочка стала первой из 6 известных пациентов, выживших после заболевания симптоматическим бешенством без введения вакцины против бешенства. В последующем данный экспериментальный курс был назван «Милуокским протоколом». Проведение же данного лечения у других пациентов не всегда оказывалось эффективным. К настоящему времени выживаемость при клиническом бешенстве хорошо задокументирована в 15 случаях заболевания, хотя и с тяжелыми последствиями в большинстве из них. Без проведения интенсивной медицинской помощи летальный исход обычно наступает в пределах 2–3 дней после госпитализации.

Основными методами лечения остаются патогенетическая и симптоматическая терапия. При этом основное значение должно придаваться паллиативной терапии. С этой целью больного помещают в отдельную палату или бокс, создают охранительный режим, ограничивающий влияние внешней среды (уменьшение шума, яркого света, потоков воздуха). Для снижения возбудимости ЦНС прописывают снотворные, противосудорожные, болеутоляющие средства. Нормализуют водный баланс. В паралитической стадии назначают средства, стимулирующие деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Рекомендуют использовать гипербарическую оксигенацию, церебральную гипотермию, управляемое аппаратное дыхание с полной кураризацией больного. При использовании терапии в лучшем случае удастся продлить жизнь больного на несколько месяцев. Неблагоприятный исход предрешен тяжестью поражения стволовой части мозга с разрушением жизненно важных центров.

Профилактика

В 2015 г. под эгидой ВОЗ была принята глобальная программа, направленная на сведение к нулю к 2030 г. смертности от бешенства среди людей. Основными направлениями в борьбе с бешенством являются выявление животных, больных бешенством, а также предупреждение развития заболевания человека после инфицирования. Ветеринарное законодательство в России обязывает физических и юридических лиц проводить обязательную вакцинацию против бешенства своих питомцев. За несвоевременное проведение вакцинации собак и кошек, а также уклонение от вакцинации животных предусмотрена административная ответственность, а в случаях, при которых вышеуказанные правонарушения влекут распространение эпизоотий или иных тяжелых последствий, владельцы животных могут быть привлечены к уголовной ответственности. В России ежегодно проводится бесплатная вакцинация животных. В районах,

где отмечается высокая заболеваемость диких животных, ветеринарной службой проводится регулярная раскладка оральной вакцины.

С учетом отсутствия эффективного лечения бешенства у человека решающую роль играет постэкспозиционная экстренная профилактика. По мнению ВОЗ, быстрое проведение постэкспозиционной экстренной профилактики после серьезного контакта эффективно в 100% случаев в предотвращении возникновения заболевания бешенством. Постэкспозиционная экстренная профилактика включает в себя: местную обработку раны, проведенную как можно быстрее после контакта, курс иммунизации высокоиммуногенной и эффективной вакциной против бешенства, а при наличии показаний — введение иммуноглобулина антирабического.

Местная обработка включает в себя обильное промывание в течение нескольких минут раневой поверхности водой с моющим средством или струей воды. Края раны обрабатывают 70% этанолом (Этиловым спиртом*). По возможности избегают наложения швов на раны. Наложение швов показано при обширных ранах, по косметическим показаниям или в случае прошивания кровотока сосудов для остановки кровотечения.

Введение вакцины для профилактики бешенства показано во всех случаях, когда имеется повреждение кожи или слизистой оболочки (категории II и III). Наличие вакцинации у вызывающего подозрения животного не должно быть решающим фактором при принятии решения о том, следует ли начинать постэкспозиционную экстренную профилактику. Риск возрастает, если известно, что укусившее человека млекопитающее относится к виду, являющемуся носителем или переносчиком бешенства, контакт происходит в географическом районе, где присутствует бешенство, животное выглядит больным или проявляет аномальное поведение, рана или слизистая оболочка была загрязнена слюной животного, укус не был спровоцирован.

В России для иммунизации против бешенства используют вакцину для профилактики бешенства [КОКАВ (Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная*)]. Курс иммунизации проводится независимо от срока обращения и состоит из 6 введений в 0—3—7—14—30—90 дней. Противопоказаний для экстренной вакцинации не существует. Доза не зависит от возраста и составляет 1,0 мл. Вакцина вводится внутримышечно. Вместе с тем в последнее время в мировой практике изучена эффективность внутрикожного введения вакцины с уменьшенной дозой и коротким курсом иммунизации. Если животное, находившееся под наблюдением, не заболело (не погибло) в течение 10 дней с момента нанесения повреждений человеку, то курс вакцинации прекращается. В случаях ослюнения или укусов слизистых в области головы, шеи, кисти, пальцев, промежности, гениталий, множественных укусов одновременно с первым введением вакцины вводится иммуноглобулин антирабический. При этом вакцинация проводится после введения иммуноглобулина антирабического, но не позже чем через 30 мин. Гетерогенный (лошадиный) иммуноглобулин может вводиться только в первые 3 сут после нанесения повреждений по методу Безредке в дозе 40 МЕ/кг. Человеческий (донорский) иммуноглобулин вводится в пер-

вые 7 сут в дозе 20 МЕ/кг. В 2017 г. в мировой практике также был одобрен к использованию единственный препарат моноклональных антител против бешенства.

Лицам из профессиональных групп риска показана плановая вакцинация против бешенства, которая проводится по схеме 0–7–30 дней с последующей ревакцинацией однократно через год и далее каждые 3 года.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите возможные источники бешенства у детей.
2. Перечислите патогномичные клинические признаки бешенства.
3. Перечислите показания к экстренной профилактике бешенства.
4. Какие препараты применяются для профилактики бешенства?
5. В каких случаях специфическая профилактика бешенства не проводится?

Список литературы

1. Антирабические вакцины: документ по позиции ВОЗ. Апрель 2018.
2. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.2627-10 «Профилактика бешенства среди людей».
3. WHO Expert Consultation on Rabies: WHO TRS N 1012. Third report. April 2018.

ЯЩУР

Ящур — острое зоонозное вирусное заболевание (афтозная лихорадка, *febris aphthosa stomatitis epidemica*). Передается человеку от больных животных. Ящур проявляется лихорадкой, симптомами общей интоксикации, афтозными высыпаниями на слизистых оболочках полости рта, носа, на языке и нередко на коже между пальцами и вокруг ногтевого ложа.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
B08.8. Другие уточненные инфекции, характеризующиеся поражением кожи и слизистых оболочек.

Этиология

Вирус относится к семейству *Picornaviridae*, роду *Aphthovirus*. Это мелкий РНК-содержащий вирус диаметром около 10–20 нм. Известны 7 серологических типов вируса (А, В, С, Азия-1, SAT I, SAT 3) и многочисленные варианты этих типов, различающиеся по антигенной структуре, всего более 60 серовариантов.

Вирус устойчив к высушиванию, замораживанию, но быстро погибает при температуре 60 °С, действии дезинфицирующих веществ и ультрафиолетовых лучей. Длительно сохраняется в сырых продуктах, навозе, на загрязненной одежде.

Из лабораторных животных к вирусу восприимчивы морские свинки, новорожденные мыши, кролики, цыплята. Вирус хорошо культивируется на куриных эмбрионах и тканевых культурах.

Эпидемиология

По данным Международного эпизоотического бюро, в последние годы отмечается ухудшение эпизоотической ситуации по ящуру в мире. Крупные

вспышки ящура были зарегистрированы в Монголии, Северной и Южной Корее, Японии, Тайване, Афганистане, Индии, Китае, Киргизии, Таджикистане, Казахстане, Турции.

Ящур широко распространен среди животных. Особенно часто болеют крупный рогатый скот, овцы, козы, свиньи, реже — северные олени, верблюды, буйволы, лоси и другие парнокопытные. Заболевание у животных проявляется высокой лихорадкой и пузырьковыми высыпаниями на слизистых оболочках полости рта, носа, языка, губ, а также в области сосков вымени и межкопытной щели. Пузырьковые высыпания быстро изъязвляются и превращаются в афты, часто инфицируются. Больные животные выделяют вирус в большом количестве со слюной, молоком, навозом, мочой. Наибольшая заразительность отмечается на высоте клинических проявлений. К концу 2–3-й недели выделение вируса обычно прекращается. Заражение человека происходит главным образом алиментарным путем при употреблении сырого молока, молочных продуктов, мяса, реже передача инфекции происходит при непосредственном контакте с больными животными или с инфицированными предметами окружающей среды (подстилка, корм, корыта). Описаны случаи воздушно-капельного заражения. От человека человеку инфекция не передается. Наиболее восприимчивы к ящуру дети.

Патогенез

Возбудитель проникает в организм человека через поврежденные слизистые оболочки полости рта и кожные покровы, реже — через слизистую оболочку дыхательных путей и ЖКТ.

Обладая дерматотропностью, вирус размножается в клетках эпителия слизистой оболочки или в эпидермальных клетках кожи, что сопровождается воспалительной реакцией в области входных ворот по типу пузырьковых высыпаний с серозным экссудатом (первичный аффе́кт). Из зоны первичного аффе́кта вирус поступает в кровь и разносится по всему организму. В результате гематогенной диссеминации возникают симптомы интоксикации и образуются вторичные афты на слизистой оболочке полости рта, носа, языка, губ, уретры, ЖКТ, конъюнктиве, коже межпальцевых складок кистей и стоп.

Патоморфология

Наибольшие морфологические изменения обнаруживаются на слизистых оболочках полости рта и ЖКТ. Везикулезные высыпания развиваются в шиповидном слое многослойного плоского эпителия слизистых оболочек и кожи. Первоначально в эпителиальных клетках возникают отек и набухание с явлениями вакуолизации, гомогенизации и дистрофии с последующими разрывами перерастянутых экссудатом клеточных стенок и образованием многокамерных сетчатых структур вследствие сохранения межклеточных связей. Формирующийся в зоне поражения пузырек довольно быстро вскрывается, и на его месте образуется эрозия. При слиянии нескольких пузырьков могут формироваться обширные эрозивно-язвенные зоны поражения. В тяжелых случаях дегенеративно-дистрофические изменения бывают значительно выражены вплоть до образования очагов некроза и казеозного перерождения, с глубокой клеточной инфильтрацией и фибринозным пропитыванием.

Аналогичные изменения могут обнаруживаться во многих внутренних органах, но их особенно много в миокарде, печени и почках.

Клинические проявления

Инкубационный период — от 2 до 12 дней, чаще — 3–5 дней. Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 39–40 °С, озноба, головной боли, общего недомогания, потери аппетита, мышечных болей. Почти одновременно появляются чувство сухости во рту, жжение и очаговая гиперемия с инфильтрацией, а затем на их месте возникают множественные пузырьковые высыпания размером от 1 до 3 мм. Особенно много пузырьков на кончике и по краям языка, а также на слизистой оболочке щек, деснах и губах. Первоначальное содержимое пузырьков желтовато-прозрачное, но быстро мутнеет, пузырьки увеличиваются, вскрываются, образуя эрозии. Отмечаются выраженная гиперемия и отек слизистых оболочек, особенно языка и губ. Дети жалуются на боли при жевании, затруднения при глотании и разговоре, становятся раздражительными, полностью отказываются от еды. Слюна выделяется обильно, нередко вытекает струей. Больные из-за частого пользования полотенцем принимают вынужденное склоненное положение, выражение лица страдальческое. Высыпания располагаются на слизистой оболочке носа, конъюнктиве, в желудке, а также на коже лица, предплечий, кистей, голени и стоп с преобладанием в межпальцевых складках кистей и стоп, в области ногтевых валиков. При неосложненном течении болезни длительность лихорадочного периода — не более 3–6 дней, после чего начинается период выздоровления с довольно быстрым заживлением язв без вторичных рубцов. Общая продолжительность болезни — около 2 нед. В редких случаях возможно и более длительное течение с повторными высыпаниями и общей продолжительностью болезни до 1–1,5 лет.

Описанная форма возникает при проникновении вируса ящура через слизистые оболочки полости рта или ротоглотки, что обычно отмечается при контактном инфицировании. Если возбудитель проникает через ЖКТ (алиментарный путь), афтозного стоматита может не быть. Болезнь протекает по типу острого гастроэнтерита.

Одновременно с повышением температуры тела, появлением симптомов интоксикации возникают боли в животе, тошнота, рвота, жидкий стул, нередко с примесью крови. Эта форма болезни обычно отмечается у детей, особенно раннего возраста, при употреблении молока и молочных продуктов от инфицированных животных. При желудочно-кишечной форме ящура у ребенка может развиться дегидратация. Считают, что во время эпизоотии ящура у детей заболевание протекает, как правило, по типу гастроэнтерита и лишь как исключение — в форме афтозного стоматита.

При аэрогенном пути заражения заболевание может сопровождаться высыпаниями на слизистых оболочках трахеи, бронхов, легких (трахеобронхит, пневмония). При проникновении возбудителя через микротравмы кожи стоп высыпания появляются только на ногах в межпальцевых складках.

Описаны генерализованные формы ящура с поражением печени, миокарда и других внутренних органов.

Изменения в периферической крови при ящуре проявляются умеренным лейкоцитозом в начале заболевания с последующей постоянной эозинофилией.

Диагностика

Ящур диагностируют на основании появления у лихорадящего больного высыпаний в типичных для ящура местах. Нужно учитывать пребывание ребенка в эпизоотическом очаге. Для лабораторного подтверждения диагноза используют выделение вируса ящура из крови, слюны, пузырьковых элементов, фекалий больных на куриных эмбрионах и тканевых культурах. Для постановки биологической пробы втирают инфицированный материал в скарифицированную поверхность подушечек лапок морских свинок. Через 24—48 ч на месте втирания появляются везикулезные высыпания. Для выявления нарастания титра специфических антител ставят РСК или РПГА в динамике заболевания. Вирус ящура можно выявить с помощью РИФ.

Ящур дифференцируют с афтозным стоматитом, ветряной оспой, бактериальным стоматитом, энтеровирусной герпетической ангиной.

Лечение

Для борьбы с возбудителем применяют противовирусные препараты — бонафтон, ацикловир. Назначается симптоматическая терапия: парацетамол, обезболивающие, витамины. Полость рта обрабатывают растворами антисептиков: хлоргексидином, нитрофуралом (Фурацилином*), мирамистином. При сильных болях назначают обезболивающие мази и спреи, ванночки из раствора ромашки.

Назначают щадящую, легко усвояемую диету с дробным приемом полужидкой пищи 5—6 раз в сутки, обильное питье. При поражении конъюнктивы закапывают 30% раствор сульфацил-натрия до 5—6 раз в сутки. В тяжелых случаях вводят иммуноглобулин, назначают антибиотики. При желудочно-кишечных формах проводят инфузионную терапию в зависимости от выраженности дегидратации и электролитных нарушений. По показаниям применяют сердечные, десенсибилизирующие и общеукрепляющие средства.

Прогноз

Заболевание обычно протекает доброкачественно с полным выздоровлением через 2—4 нед. У детей раннего возраста в случае возникновения тяжелой формы гастроэнтерита прогноз серьезный. Летальный исход может наступить от тяжелой интоксикации или резко выраженной дегидратации.

Профилактика

Профилактика состоит из комплекса санитарно-ветеринарных мероприятий и мер личной предосторожности. В эндемичных по ящуру местах строго запрещается употребление сырого молока и молочных продуктов. Детей нельзя привлекать к уходу за больными животными. Санитарно-ветеринарные мероприятия предполагают раннее выявление и изоляцию больных животных, карантинные меры и активную иммунизацию при угрозе заноса ящура или в начале эпизоотии. Важна санитарно-просветительная работа с населением эпидемических очагов.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите пути заражения ящуром человека.
2. Назовите основные клинические симптомы ящура у человека.
3. Перечислите основные методы выделения возбудителя ящура.
4. Какие противовирусные препараты используют для лечения ящура?
5. Назовите меры профилактики ящура.

Список литературы

1. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 816.

ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫЕ ВИРУСНЫЕ ЛИХОРАДКИ

Практически все вирусные лихорадки представляют собой природно-очаговые заболевания с исторически сформировавшимся ареалом, включающим источник, восприимчивые организмы, природный резервуар или специфического переносчика. Поражение эндотелия с развитием синдрома эндотелиальной дисфункции является универсальным механизмом, свойственным для многих групп вирусов (флавивирuses, филовирuses, аренавирусы, буньявирусы и т.д.). В этой связи клинические симптомы вирусных лихорадок не обладают специфичностью: соотношение бессимптомных форм может составлять 1 на 10 заболеваний с клинической манифестацией, для которых характерны повышение температуры, миалгии, головная боль, возникновение кровоточивости, лейкопения, тромбоцитопения, органная дисфункция (поражение печени, почек, ЦНС) и т.д.

J.P. Sanford (1991) выделил 3 ведущих синдрома в клинике вирусных лихорадок:

- ▶ лихорадка, артрит, экзантема;
- ▶ геморрагическая лихорадка;
- ▶ поражение ЦНС.

На практике данная классификация может быть принята для предположения заболевания, но не может быть опорным диагностическим критерием, так как один и тот же вирус может вызывать различные формы заболевания (рис. 3.71).

Арбовирусные лихорадки — экологическая группа заболеваний, вызываемых арбовирусами, группой возбудителей, имеющих членистоногого переносчика. Для каждого вируса имеется специфический для него переносчик, в то же время один и тот же переносчик может являться вектором для нескольких вирусов, в связи с чем в регионах с циркуляцией данного переносчика может регистрироваться несколько вирусных лихорадок. В настоящее время в мире насчитывается более 500 арбовирусов, из которых около 200 патогенны для человека, в большинстве своем имеющих локальную циркуляцию, чаще всего именующихся по географическому названию места идентификации заболевания. Привязанность к определенной экологической среде лишает их значимого эпидемического потенциала, однако за последние десятилетия ряд вирусных лихорадок получил мировое распространение, что связано

с урбанизацией, увеличением плотности населения и изменением климата. Данные заболевания регламентированы Международными медико-санитарными правилами и входят в Перечень инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории РФ:

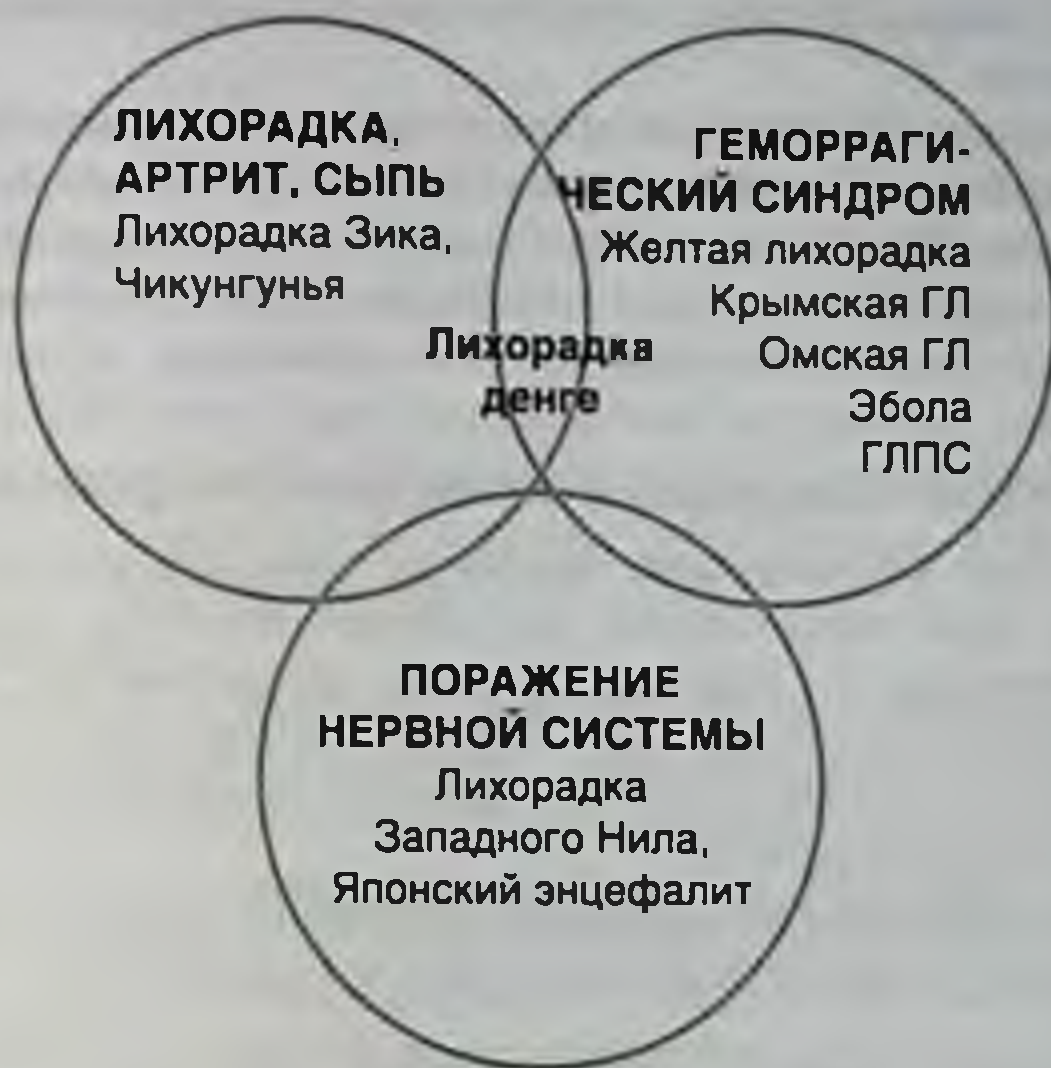


Рис. 3.71. Синдромологическая схема вирусных лихорадок

- ▶ лихорадка Ласса¹;
- ▶ болезнь, вызванная вирусом Марбург;
- ▶ болезнь, вызванная вирусом Эбола;
- ▶ лихорадка Западного Нила;
- ▶ Крымская-Конго геморрагическая лихорадка;
- ▶ лихорадка денге;
- ▶ лихорадка Зика;
- ▶ лихорадка Рифт–Валли;
- ▶ лихорадка Хунин;
- ▶ лихорадка Мачупо;
- ▶ желтая лихорадка.

Первичная диагностика вирусных лихорадок проводится на основании эпидемиологического анамнеза (проживание на эндемичной территории, развитие заболевания после возвращения из эндемичного региона в сроки, не превышающие максимальный инкубационный период) и клинической картины (наличие лихорадки в сочетании с поражением ЦНС, суставным и/или геморрагическим синдромом, сыпью, изменений в гемограмме). На основании

¹ Жирным шрифтом выделены контагиозные геморрагические вирусные лихорадки — группа вирусных лихорадок с возможной прямой передачей заболевания от человека человеку.

клинико-эпидемиологических данных диагностируется предположительный случай (probably case), требующий обязательной лабораторной верификации. При лабораторном подтверждении диагностируется подтвержденный случай (confirmed case). Лабораторная диагностика вирусных лихорадок проводится в соответствии с нормативными документами, установленными органами санитарного надзора.

При лечении вирусных лихорадок противопоказано назначение ацетилсалициловой кислоты в связи с ее возможным влиянием на систему гемостаза.

Для Российской Федерации наиболее значимыми эндемичными вирусными лихорадками являются геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), омская и крымская геморрагические лихорадки.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ГЛПС — острая арбовирусная зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь, характеризующаяся циклическим течением, синдромом интоксикации, лихорадкой, геморрагическими проявлениями и развитием у большинства больных острой почечной недостаточности. В России ГЛПС занимает одно из первых мест по заболеваемости людей среди природно-очаговых инфекционных болезней.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра A98.5. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Этиология

РНК-содержащие вирусы Хантаан (HTNV), Пуумала (PUUV), Доброва (DOBV), Сеул (SEOV), Хабаровск (KBR); род Хантавирус, семейство *Bunyaviridae*. Относятся ко 2-й группе патогенности.

Эпидемиология

Резервуар и переносчик — мышевидные грызуны (полевые и лесные мыши, крысы, полевки и др.), хронические носители хантавирусов, у которых инфекция протекает бессимптомно. От грызуна грызуну инфекцию передают гамазовые клещи и блохи. Инфицированные грызуны выделяют вирус во внешнюю среду со слюной, мочой, экскрементами. Человеку инфекция передается воздушно-пылевым путем — при вдыхании пыли с взвешенными инфицированными выделениями грызунов; контактным путем — при попадании экскрементов или слюны инфицированных грызунов на царапины, порезы, скарификации, при втирании в неповрежденную кожу или в случае укуса зверьком человека; алиментарным путем — при употреблении инфицированных выделениями грызунов пищевых продуктов (хлеб, овощи, фрукты и др.). От человека человеку вирус не передается.

Вирусы распространены в странах Южной, Юго-Восточной Азии (особенно Китай), Европейских странах. В западном полушарии ГЛПС не регистрировалась до 2017 г., когда в США произошла вспышка, вызванная вирусом Сеул. В России ГЛПС регистрируется в 55 субъектах, эпидемически активные очаги этой инфекции расположены в основном в умеренных широтах Европейской части и на Дальнем Востоке. Более 75% случаев приходится на Приволжский федеральный округ.

Заболееваемость ГЛПС регистрируется на территории России практически в течение всего года с максимумом случаев в сезоны наибольшей эпизоотической активности очагов. Для очагов всех хантавирусов характерно преобладание среди больных мужчин в возрасте от 20 до 50 лет. Доля детей до 14 лет в структуре заболевших составляет 3–5%.

Патогенез

Инфекция первично локализуется в эндотелии сосудов и, возможно, в эпителиальных клетках ряда органов. После внутриклеточного накопления вируса наступает фаза вирусемии, что совпадает с началом болезни и появлением общетоксических симптомов. Вирусу ГЛПС свойственно капилляротоксическое действие, наиболее выраженное в сосудах почек. В тяжелых случаях эти нарушения могут привести к кровоизлияниям во внутренние органы и большим полостным кровотечениям. Доказано токсическое действие вируса на ЦНС. В патогенезе ГЛПС также имеют значение аутоантигены, аутоантитела и циркулирующие иммунные комплексы.

Патоморфология

Морфологические изменения обнаруживаются преимущественно в почках. Почки резко увеличены, капсула напряжена, иногда имеются разрывы и множественные кровоизлияния. Кортикальный слой почки на разрезе желтовато-серого цвета, рисунок стерт, отмечаются небольшие кровоизлияния и некрозы. В мозговом веществе почек определяется выраженная серозная или серозно-геморрагическая апоплексия, нередко видны ишемические инфаркты, резкое перерождение эпителия прямых канальцев. Микроскопически в почках определяются полнокровие, очаговые отечно-деструктивные изменения сосудистых стенок, отек межуточной ткани, дистрофические изменения эпителия мочевых канальцев. Мочевые канальцы расширены, их просвет заполнен гиалиновыми и зернистыми цилиндрами, собирательные трубки сдавлены. В других внутренних органах (печень, поджелудочная железа, ЦНС, эндокринные железы, ЖКТ и др.) выявляются полнокровие, кровоизлияния, дистрофические изменения, зернистое перерождение, отек, стазы, рассеянные некрозы.

Клиническая картина

Инкубационный период — от 4 до 49 (в среднем 14–21) дней.

Выделяют 4 стадии болезни: лихорадочную, олигурическую, полиурическую и реконвалесценции. Начало острое, с повышением температуры до 39–41 °С, появления синдрома интоксикации (тошнота, рвота, вялость, заторможенность, расстройства сна, анорексия). Характерна интенсивная головная боль, миалгии, артралгии, ломота во всем теле, боль в пояснице, нарушение зрения (снижение остроты зрения, видение предметов в красном цвете, «туман перед глазами», «мелькание мушек»). При осмотре отмечаются одутловатость и гиперемия лица, пастозность век, инъекция сосудов конъюнктив и склер. Геморрагический синдром развивается с 4–5-го дня болезни, проявляется энантемой на слизистых оболочках мягкого нёба и петехиальной сыпью на коже груди, в подмышечных впадинах, в области шеи, ключиц в виде полос, напоминающих след от удара хлыста, кровоизлияниями в склеры. Возможны

также носовые, маточные и желудочные кровотечения. Характерны брадикардия, гипотензия. Олигурический период (3–6-й день болезни) совпадает со снижением температуры тела. При нарастании азотемии возникает клиническая картина острой почечной недостаточности вплоть до развития уремической комы и эклампсии. Полиурический период наступает с 9–13-го дня болезни, сопровождается положительным диурезом (до 3–5 л/сут), улучшением самочувствия. Полиурия не является противопоказанием для выписки из стационара на амбулаторное лечение. Выздоровление наступает медленно и зависит от скорости восстановления функции почек. Состояние постинфекционной астении может сохраняться в течение 6–12 мес.

Иммунитет

Иммунитет у переболевших сохраняется пожизненно, повторные случаи заболевания ГЛПС, как правило, исключены.

Классификация

Наряду с типичными встречаются стертые и субклинические варианты болезни. В зависимости от выраженности геморрагического синдрома, интоксикации и нарушений функции почек различают легкие, среднетяжелые и тяжелые формы (табл. 3.11).

Таблица 3.11. Критерии тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом

	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Лихорадка	до 38,0 °С	до 39,5 °С	>39,5 °С
Интоксикация	+/-	+	Инфекционно-токсический шок, острая сосудистая недостаточность
Геморрагические проявления	-	Геморрагическая сыпь	Геморрагический синдром
Диурез (мл/сут)	До 900	300–900	<300 или анурия
Креатинин (мкмоль/л)	До 130	До 300	>300
Мочевина (ммоль/л)	Норма	До 18	>18

Предвестниками развития тяжелой формы на 2–4-й день болезни являются: сильная головная боль, боль в животе и пояснице, резкое снижение остроты зрения, многократная рвота, выраженный геморрагический синдром, олигурия менее 500 мл/сут, протейнурия более 3,0 г/л, резкое повышение концентрации мочевины и креатинина.

Течение

Течение ГЛПС всегда острое. При легких и среднетяжелых формах прогноз благоприятный. В тяжелых случаях может наступить летальный исход от развития инфекционно-токсического шока, острой почечной недостаточности, ДВС-синдрома, кровоизлияний в жизненно важные органы, геморрагического отека легких, надрыва коркового вещества почек, острой сердечно-сосудистой недостаточности. Летальность составляет до 1–2% в европейских и до 5–10% в дальневосточных районах РФ.

ГЛПС диагностируют на основании острого начала заболевания, лихорадки, симптомов интоксикации, поражения почек с развитием острой почеч-

ной недостаточности и геморрагического синдрома. Для постановки диагноза имеют значение пребывание больного в эндемичном регионе, наличие грызунов в жилище, характер профессиональной деятельности.

Диагностика

В начальном периоде отмечается повышение концентрации гемоглобина и гематокрита, увеличение числа эритроцитов, тромбоцитопения, лейкопения, снижение СОЭ; в разгар заболевания — лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, появление плазматических клеток, увеличение СОЭ. В биохимическом анализе крови — нарастание концентрации мочевины и креатинина, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия. В анализе мочи протеинурия, гематурия, цилиндрурия. Повышение уровня С-реактивного белка может происходить в рамках синдрома острого почечного повреждения. В стадии полиурии — снижение относительной плотности мочи. В стадии олигоанурии контроль мочевины, креатинина, электролитов крови должен проводиться ежедневно.

Инструментальные исследования (обязательные): УЗИ почек, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки.

Специфическая диагностика основана на выявлении 4- или более кратного нарастания титров специфических антител в парных сыворотках крови больных (непрямая РИФ), взятых в динамике болезни (1-я сыворотка — до 4–7-го дня болезни; 2-я — не позже 15-го дня болезни).

На 1-й неделе заболевания используют также ПЦР с обратной транскрипцией для обнаружения РНК вируса в крови и моче, со 2-й недели заболевания — обнаружение специфических IgM методом ИФА. Серологические тесты на хантавирусные инфекции могут давать неспецифические ложноположительные результаты, при возникновении которых целесообразно повторное проведение обследования через 2 нед. При отсутствии IgG в повторном исследовании результат ИФА считается ложноположительным.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с другими геморрагическими лихорадками, лептоспирозом, менингококцемией, гломерулонефритом, бактериальной инфекцией мочевыводящих путей, острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости. В начальном периоде ГЛПС следует дифференцировать с гриппом, клещевым энцефалитом, риккетсиозами.

Лечение

Лечение проводится в стационаре. Специфическая терапия не разработана. Постельный режим до наступления фазы полиурии, щадящая диета без ограничения соли (в период олигоанурии исключают продукты, богатые белком и калием).

Патогенетическая терапия: контроль температуры тела, регидратация, дезинтоксикационная терапия. При развитии геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении трансфузия тромбоцитов, терапия ДВС-синдрома. Показания к гемодиализу: анурия 3 дня и более; отек легких, отек головного мозга, судорожный синдром на фоне анурии; гиперкалиемия более 6,0 ммоль/л и более, концентрация мочевины 26–30 ммоль/л и выше, концентрация креатинина более 700–800 мкмоль/л, метаболический ацидоз, рН 7,25 и ниже.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение (участковый педиатр, инфекционист) переболевших острой формой ГЛПС проводится в течение 3 мес, среднетяжелой и тяжелой — 12 мес. Контроль анализов крови, мочи, уровня мочевины, креатинина, АД через 1, 3, 6, 9 и 12 мес после выписки из стационара.

Профилактика

Специфическая профилактика. Разработаны (Китай, Корея) и успешно используются в Азии инактивированные вакцины против ГЛПС на основе штаммов *Hantaan* и *Seoul*. Данные вакцины в России не зарегистрированы, так как не обладают защитным действием против вируса *Puumala* — основного возбудителя ГЛПС у жителей европейской части России.

Неспецифическая профилактика. Борьба с грызунами является основной стратегией предотвращения хантавирусных инфекций. Популяции грызунов вблизи человеческих сообществ должны контролироваться. Люди должны избегать контакта с мочой грызунов, экскрементами, слюной и гнездовыми материалами. При уборке участков, зараженных грызунами, следует соблюдать меры безопасности. Продукты на складах должны быть защищены от грызунов.

Крымская геморрагическая лихорадка

Крымская геморрагическая лихорадка — острая арбовирусная трансмиссивная природно-очаговая болезнь, передающаяся иксодовыми клещами, сопровождающаяся двухволновой лихорадкой, интоксикацией, геморрагическим синдромом, лейкопенией и тромбоцитопенией.

Крымская геморрагическая лихорадка входит в перечень заболеваний, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории РФ.

Код по международной классификации болезней 10-го пересмотра

► А98.0. Крымская геморрагическая лихорадка.

Этиология

Возбудитель — РНК-содержащий вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки, рода *Nairovirus* семейства *Bunyaviridae*. Относится ко 2-й группе патогенности. Исторически свое название вирус получил в связи с тем, что сначала был выделен у больных с геморрагической лихорадкой в Крыму, а затем у больных в республике Конго, оба вируса оказались генетически идентичными. Поскольку крымский штамм был описан первым, приоритет в названии был отдан названию российского полуострова.

Эпидемиология

Переносчиком вируса является большая группа иксодовых клещей (родов *Rhipicephalus*, *Hyalomma*, *Dermacentor*), у которых установлена трансвариальная передача вируса. Резервуар в природе — крупный и мелкий рогатый скот, а также зайцы, ежи; птицы семейства врановых (грачи, вороны, сороки) и куриных (куропатки, индейки) со стертыми формами болезни или носительством вируса. Передача вируса человеку осуществляется трансмиссивно при присасывании иксодовых клещей (инокуляционный путь), а также через кожу при раздавливании клеща (контаминационный путь). Заражение челове-

ка при контакте с рвотными массами или кровью больных людей и животных (контактный механизм передачи) наиболее опасно в связи с высокой вирусной нагрузкой. Возможен аспирационный механизм заражения с воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями передачи возбудителя при авариях в условиях лабораторий и при оказании помощи больным крымской геморрагической лихорадкой с поражением легких.

Весенне-летняя сезонность (апрель-август) заболеваемости определяется активностью клещей-переносчиков.

Зоны распространенности в мире: Каспийский, Черноморский и Средиземноморский регионы (Турция, Болгария, Молдавия, Греция, Венгрия, Азербайджан), Азиатский регион (Ирак, Таджикистан, Туркменистан, Саудовская Аравия), Африка (Конго, Нигерия, Сенегал, Кения, Уганда).

Распространение крымской геморрагической лихорадки в России: степные, полупустынные и лесостепные ландшафты Юга России (республики Крым, Калмыкия, Дагестан, Ингушетия, Карачаево-Черкесская и Кабардино-Балкарская; Краснодарский и Ставропольский края, Ростовская, Волгоградская и Астраханская области).

Патогенез

Вирус поражает преимущественно эндотелий мелких сосудов почек, печени и ЦНС, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, нарушению системы свертывания крови по типу ДВС-синдрома и появлению геморрагического диатеза. Макроскопически находят множественные кровоизлияния во внутренние органы, а также в кожу и слизистые оболочки. Они укладываются в картину острого инфекционного васкулита с обширными дистрофическими изменениями и очагами некроза.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 1 до 14 дней (в среднем 4–6 дней).

В течение инфекционного процесса крымской геморрагической лихорадки выделяют следующие периоды: начальный, геморрагических проявлений и органических поражений (период разгара болезни), реконвалесценции. Начало заболевания острое с повышения температуры тела до 39–40 °С, озноба, сильной головной боли, общей слабости, ломоты во всем теле, мышечных болей. Отмечаются гиперемия лица, инъектированность склер и конъюнктив. Часто отмечаются боли в животе и пояснице, тошнота, рвота. Через 3–5 дней температура тела снижается, что совпадает с появлением геморрагического синдрома в виде петехиальных высыпаний на коже, слизистых оболочках полости рта, носовых кровотечений, гематом в местах инъекций. В особо тяжелых случаях могут быть маточные и желудочно-кишечные кровотечения. Тяжесть состояния и прогноз определяются выраженностью геморрагического синдрома, степенью полиорганной дисфункции (развиваются гепатит, нефрит), гемодинамическими нарушениями. У больных с легкими формами геморрагические проявления исчезают довольно быстро — через 5–7 дней. При тяжелых формах выздоровление происходит на 3–4-й неделе заболевания, определяется степенью полиорганной недостаточности, возможными осложнениями (пневмония, почечная недостаточность, отек легких и др.).

Течение

Течение болезни часто бывает тяжелым, возможен летальный исход.

Классификация

- ▶ Бессимптомная форма.
- ▶ Крымская геморрагическая лихорадка с геморрагическим синдромом.
- ▶ Крымская геморрагическая лихорадка без геморрагического синдрома.

Диагностика

В общем анализе крови — лейкопения, тромбоцитопения, в биохимическом — повышение АЛТ, АСТ.

Специфическая диагностика основана на исследовании материала от больных крымской геморрагической лихорадкой серологическим (твердофазный ИФА), молекулярно-генетическим (ПЦР с обратной транскрипцией) и вирусологическим методами.

Клинический диагноз крымской геморрагической лихорадки считают подтвержденным в случаях:

- ▶ выделения вируса крымской геморрагической лихорадки из крови больного;
- ▶ выявления РНК вируса крымской геморрагической лихорадки в клиническом материале, взятом на ранних сроках заболевания (в первые 5–7 дней);
- ▶ обнаружения антител класса IgM в сыворотке крови в титре 1:800 и более (IgM появляются в крови на 5–7-й день болезни и достигают максимальных титров на 2–3-й неделе);
- ▶ четырехкратного нарастания титра антител при исследовании парных сывороток крови на наличие антител класса Ig G (Ig G появляются на 7–10-й день болезни).

Лечение

Больных крымской геморрагической лихорадкой госпитализируют в отдельные боксы инфекционного стационара с соблюдением требований биологической безопасности и обеспечением противоэпидемического режима для предупреждения внутрибольничного инфицирования пациентов и персонала.

Из средств этиотропной терапии доказана эффективность рибавирина при назначении в ранние сроки заболевания в дозе 2000 мг, затем 1000 мг/сут (на территории России рибавирин не разрешен для применения у детей до 18 лет).

Патогенетическая терапия: антипиретики, регидратация. При развитии геморрагического синдрома — трансфузия тромбоцитов, плазмы, оксигенотерапия. При развитии шока — применение вазопрессоров, развитии почечной недостаточности — гемодиализ и т.д.

Профилактика

Специфическая профилактика не разработана.

В неспецифическую профилактику входят борьба с клещами-переносчиками крымской геморрагической лихорадки, использование защитной одежды, акарицидных репеллентов. При работе с больными, подозрительными на крымскую геморрагическую лихорадку, используют средства индивидуаль-

ной защиты (очки, защитные маски, перчатки, защитные костюмы). Имеются данные о профилактической эффективности рибавирина в дозе 500 мг/сут в течение 7–10 дней.

Омская геморрагическая лихорадка

Омская геморрагическая лихорадка — острая арбовирусная трансмиссивная зоонозная природно-очаговая болезнь, характеризующаяся волнообразной лихорадкой, интоксикацией, геморрагическим синдромом, скоропреходящим поражением почек, ЦНС и легких, лейкопенией и тромбоцитопенией и относительно доброкачественным течением.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра A98.1. Омская геморрагическая лихорадка.

Этиология

Вирус омской геморрагической лихорадки относится к роду *Flavivirus*, семейству *Flaviviridae* (РНК-содержащий вирус, геном которого по антигенной структуре сходен с геномом вируса клещевого энцефалита). Относится ко 2-й группе патогенности.

Эпидемиология

Переносчик — иксодовые клещи рода *Dermacentor*. В природе циркулирует между птицами и мелкими млекопитающими, основные резервуары — крыса, рыжая полевка, ондатра. Заражение в большинстве случаев происходит при присасывании клещей. Возможны контактный (разделка тушек), алиментарный (употребление сырой воды из открытых водоемов), воздушно-пылевой пути передачи. От человека человеку омская геморрагическая лихорадка не передается. Сезонность связана с активностью клещей в мае-июне и периодом промысла на ондатру в сентябре-октябре.

Распространение: случаи омской геморрагической лихорадки регистрируются на территории Западной Сибири (Омская, Новосибирская, Тюменская, Курганская области).

Патогенез

Основным патогенетическим звеном является поражение вирусом стенки сосудов с некрозом капилляров, что обуславливает геморрагический синдром и очаговые кровоизлияния во внутренних органах. Важное значение имеет поражение вирусом ЦНС и вегетативной нервной системы, а также надпочечников и кроветворных органов. После перенесенного заболевания остается стойкий иммунитет.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 2 до 10 дней (чаще не превышает 5 дней).

Начало заболевания острое, с преобладанием лихорадочного синдрома, миалгий, симптомов поражения капилляров (гиперемия лица, склерит, диapedезы). Часто отмечается кровоточивость десен. В тяжелых случаях могут возникать обширные кровоизлияния в области живота, крестца и на голених с формированием некрозов. Возможны также носовые, легочные, маточные

и желудочно-кишечные кровотечения. Геморрагические симптомы обычно наблюдаются в первые 2–3 дня болезни, но возникают и в более поздние сроки — на 7–10-й день. На 2–3-й неделе заболевания у половины больных отмечаются повторные лихорадочные волны с возвратом основных симптомов болезни.

Для омской геморрагической лихорадки характерно кратковременное поражение почек (снижение диуреза, изменения в клиническом анализе мочи без развития острой почечной недостаточности), органов дыхания (бронхит, интерстициальная пневмония), сердечно-сосудистой системы (брадикардия, артериальная гипотензия, на ЭКГ признаки диффузного поражения). В период обострения иногда выявляют общемозговые, менингеальные, очаговые симптомы.

Классификация

Выделяют лихорадочную (без геморрагического синдрома) и геморрагическую форму заболевания. Различают легкие, среднетяжелые и тяжелые формы болезни. Встречаются стертые и субклинические формы.

Течение

Течение заболевания может быть острым (без рецидива) и острое рецидивирующее (с повторной температурной волной). У большинства больных омская геморрагическая лихорадка заканчивается полным выздоровлением. Осложнения (отит, паротит, пиелит, поздние очаговые пневмонии) возникают редко. Летальность не превышает 1%.

Иммунитет

Иммунитет после перенесенного заболевания стойкий, скорее всего, пожизненный.

Диагностика

В общем анализе крови лейкопения (в дебюте — с нейтрофильным сдвигом, в исходе — с лимфоцитозом), тромбоцитопения, в анализе мочи — альбуминурия, цилиндрурия, гематурия.

Инструментальная диагностика: ЭКГ, УЗИ почек, рентгенография легких.

Специфическая диагностика основана на обнаружении РНК вируса омской геморрагической лихорадки в крови методом ПЦР на 1-й неделе заболевания; специфических IgM методом ИФА на 2-й неделе заболевания; 4-кратном нарастании титра антител в парных сыворотках методом РНГА; методе флюоресцирующих антител; реакции нейтрализации.

Лечение

Лечение проводится в стационаре. Специфическая терапия не разработана. Патогенетическая терапия: контроль температуры тела, регидратация, дезинтоксикационная терапия. При развитии геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении — трансфузия тромбоцитов, терапия ДВС-синдрома.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение (участковый педиатр, инфекционист) переболевших острой формой омской геморрагической лихорадки проводится в течение 3 мес, среднетяжелой и тяжелой — 12 мес. Контроль анализов крови и мочи — через 1, 3, 6, 9 и 12 мес после выписки из стационара.

Профилактика

Из средств специфической профилактики используется инактивированная вакцина против омской геморрагической лихорадки, иммунизация проводится только по эпидемическим показаниям в связи с наличием большого количества нежелательных вакцинальных реакций. Имеются данные, что протективный иммунитет против омской геморрагической лихорадки можно создать также проведением вакцинации против клещевого энцефалита за счет антигенного родства вирусов.

Неспецифическая профилактика заключается в уничтожении клещей, борьбе с грызунами, применении акарицидных спреев, одежды, препятствующей попаданию клещей на кожу, респираторов при работе в запыленных помещениях.

Лихорадка Западного Нила

Лихорадка Западного Нила — острая арбовирусная трансмиссивная зоонозная природно-очаговая болезнь, характеризующаяся лихорадкой, выраженным интоксикационным синдромом, поражением ЦНС.

Лихорадка Западного Нила входит в перечень заболеваний, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории РФ.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
A92.3. Лихорадка Западного Нила.

Этиология

Возбудитель — РНК-содержащий вирус Западного Нила, род *Flavivirus*, семейство *Flaviviridae*. Вирус относится ко 2-й группе патогенности, входит в антигенный комплекс японского энцефалита.

Эпидемиология

Основной переносчик — комары рода *Culex* (значимый *C. pipiens*), которые распространены повсеместно. В настоящее время вирус Западного Нила выделен более чем от 40 видов комаров, в том числе родов *Aedes*, *Anopheles* и др. Естественным резервуаром вируса Западного Нила в природе являются птицы, в том числе перелетные, что объясняет преимущественное распространение лихорадки Западного Нила вдоль крупных рек. Сезонность летне-осенняя, связана с максимальным количеством комаров.

В мире вирус распространен на следующих территориях: Западная Африка, Южная и Юго-Восточная Азия, Северная Америка, Южная Америка, Южная Европа (Греция, Италия, Болгария, Сербия).

Эндемичными регионами в РФ являются Астраханская, Волгоградская, Воронежская, Ростовская области, Краснодарский край.

Описаны случаи передачи вируса Западного Нила при переливании крови, трансплантации органов, через материнское молоко и при лабораторном заражении.

Патогенез

При укусе зараженного комара со слюной вирус Западного Нила попадает в организм человека, реплицируется в эпидермисе, в дендритных клетках Лангерганса. Эти клетки мигрируют в ближайшие лимфатические узлы, ин-

фицируя их. Лимфогенно вирус Западного Нила попадает в кровь, селезенку, почки. При благоприятном течении инфекции вирус элиминируется из крови и других тканей приблизительно через неделю. У части больных вирус Западного Нила проникает через гематоэнцефалический барьер, вызывая инфекцию ЦНС и поражая нейроны головного мозга.

Факторами риска считаются возраст старше 50 лет, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, мужской пол.

Классификация

В России применяется классификация клинических форм, предложенная Ю.Я. Венгеровым и А.Е. Платоновым (2000). Выделяют субклиническую, лихорадочную (гриппоподобную), гриппоподобную с нейротоксикозом, менингеальную, менингоэнцефалитическую формы заболевания. У большинства инфицированных людей (80%) заболевание протекает бессимптомно. Часто развивается гриппоподобная форма без поражений ЦНС. Поражение нервной системы (менингиты, менингоэнцефалиты) наблюдается редко (в среднем 1 на 150 случаев).

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 2 дней до 3 нед (чаще 3–8 дней).

Лихорадочная форма не имеет специфических симптомов, протекает в течение 5–7 дней с повышением температуры, головной болью, может возникать пятнистая сыпь. Заболевание начинается остро, с озноба и повышения температуры до 38–40 °С. Даже в легких случаях, при которых лихорадочный период составляет 2–3 дня, наблюдается интоксикация, проявляющаяся головной болью, головокружением, ознобом, болью в глазных яблоках, генерализованной миалгией, артралгией, выраженной слабостью. Продолжительность лихорадочного периода составляет от 2 до 12 сут, в среднем 5–7 дней. После нормализации температуры тела длительно сохраняется астенический синдром (общая слабость, потливость, подавленность психики, бессонница, ослабление памяти).

Для *менингеальной формы* характерна общемозговая (головная боль, рвота) и менингеальная симптоматика. Клиническая картина *энцефалитической формы* определяется локализацией воспаления. Наличие лихорадки, симптомов поражения нервной системы у пациента, находящегося или прибывшего из эндемичного региона, являются показаниями для проведения диагностической люмбальной пункции с обязательным обследованием на вирус Западного Нила. Менингеальная форма протекает с длительными головными болями, астенией. При менингоэнцефалитической форме летальность достигает 50%, у выздоровевших могут оставаться стойкие резидуальные явления. Летальность у больных с поражением ЦНС достигает 40%, в среднем 5–10%.

Диагностика

В общем анализе крови — лейкопения, тромбоцитопения, повышение гематокрита, в спинномозговой жидкости — лимфоцитарный плеоцитоз при нормальных показателях белка, глюкозы и лактата (в начале заболевания плеоцитоз может быть нейтрофильным).

Инструментальная диагностика: при развитии очаговой симптоматики проводится магнитно-резонансная томография головного мозга.

Специфическая диагностика основана на выявлении специфических антител методом ИФА и обладает наибольшей диагностической чувствительностью. IgM появляются на 5-й день болезни, IgG — на 7–10-й. При менингеальной или менингоэнцефалитической форме лихорадки Западного Нила IgM в спинномозговой жидкости могут выявляться на 2–3 дня раньше, чем в сыворотке крови. Также выявляют РНК вируса методом ПЦР в крови и спинномозговой жидкости (в первые 3 дня заболевания), что может существенно дополнять серодиагностику, особенно на территориях, эндемичных по другим флавивирусным инфекциям (клещевому энцефалиту, денге, японскому энцефалиту и др.) для исключения перекрестных реакций. Диагностическая чувствительность ПЦР не очень высокая из-за низкой концентрации вируса в биологических жидкостях.

Подтверждением клинического диагноза лихорадки Западного Нила является выявление IgM; обнаружение РНК вируса Западного Нила; выявление в парных сыворотках 4-кратного увеличения титров IgG при условии отрицательного результата на другие эндемичные флавивирусы.

Лечение

Специфическая терапия не разработана.

Патогенетическая терапия: при легких формах — контроль температуры тела, регидратация. При развитии менингита — дегидратация, купирование болевого синдрома, респираторная поддержка, профилактика вторичных инфекций.

Профилактика

Специфическая профилактика не разработана.

Неспецифическая профилактика: применение репеллентов, инсектицидов, москитных сеток, элиминация небольших резервуаров воды (бочки, поддоны для цветов, автомобильные покрышки) вокруг жилища.

Лихорадка денге

Лихорадка денге — острая арбовирусная трансмиссивная антропонозная природно-очаговая болезнь, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией, интенсивными мышечными болями, артралгией, экзантемой, лимфаденопатией, лейкопенией, тромбоцитопенией. Возможно развитие геморрагического, шокового синдрома.

Лихорадка денге входит в перечень заболеваний, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории РФ.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A90. Лихорадка денге.

A91. Геморрагическая лихорадка, вызванная вирусом денге.

Этиология

Возбудитель — РНК-содержащий вирус денге (DENV), род *Flavivirus*, семейство *Flaviviridae*. В настоящее время известно 4 генотипа вируса денге (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4). Вирус денге относится ко 2-й группе патогенности.

Эпидемиология

Переносчик — комары рода *Aedes* (значимые — *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*). В эндемичных регионах естественные хозяева — приматы, у которых заболе-

вание может протекать латентно. Вирус денге передается человеку через укусы комаров, инфицированных при питании на обезьянах или других теплокровных животных (лемуры, белки, летучие мыши и др.) и больных лихорадкой денге людях.

Лихорадка денге распространена в тропических и субтропических странах восточного и западного полушария (более 90% завозных случаев в России — из стран Юго-Восточной Азии). Риск заражения вирусом денге подвергаются 3,9 млрд человек в 128 странах, при этом ежегодно в мире регистрируется около 100 млн случаев этой инфекции. Заболеваемость круглогодичная, с пиком в летне-осенние месяцы, связанным с сезоном дождей и увеличением выплода комаров. Наиболее часто в эндемичных регионах болеют дети до 15 лет.

Регистрация лихорадки денге в России проводится с 2012 г., ежегодно регистрируется более 100 случаев. В Краснодарском крае имеются устойчивые биотопы *Ae. aegypti*, но пока случаев местной передачи лихорадки денге в России не зарегистрировано.

Патогенез

Мишенями для вируса служат дендритные клетки, макрофаги, эндотелиоциты. После первичного размножения в клетках развивается виремия. РНК вируса обнаруживается в первые 7 дней от начала заболевания. Иммуниет типоспецифический, продолжительный. При заражении гетерологичным генотипом вируснейтрализующий ответ не развивается, создаются иммунные комплексы, благодаря которым вирус легче проникает в клетки-мишени, вследствие чего развиваются значительная виремия и большая площадь повреждения эндотелия (так называемый феномен антителозависимого усиления инфекции). В этой связи при повторном инфицировании более высок риск развития тяжелой лихорадки денге.

Формы заболевания: лихорадка денге (классическая), геморрагическая лихорадка денге, шоковый синдром денге. У 80% инфицированных заболевание протекает бессимптомно.

Клиническая картина

Инкубационный период длится 3–14 дней.

Выделяют 3 фазы заболевания: фебрильная, критическая, восстановления. Для классической лихорадки денге характерно острое начало с повышением температуры тела, головной болью, ретроорбитальной болью, миалгией, артралгиями. Температура тела может превышать 40 °С, длительность лихорадочного периода — от 2 до 7 дней. Типична двухфазная кривая со снижением температуры в течение 1 или 2 дней. У большинства пациентов с первых дней заболевания наблюдается гиперемия кожи, на 4–7-й день возможно появление пятнистой, пятнисто-папулезной сыпи. Кроме того, встречается такая характерная для лихорадки денге сыпь, как «белые острова в красном море». На 5–6-е сутки могут возникнуть выраженный зуд и парестезии ладоней и стоп.

Тяжелые формы лихорадки денге, составляющие менее чем 5% всех случаев лихорадки денге, наиболее часто наблюдаются при повторном заражении гетерологичными типами вируса денге. Геморрагический синдром развивается

на 4–6-е сутки заболевания в виде петехиальной сыпи, кровоточивости слизистых оболочек, маточных кровотечений.

Шоковый синдром денге может проявиться в те же сроки. Ухудшение состояния происходит на фоне снижения температуры тела (так называемая критическая фаза заболевания), связано с потерей плазмы крови. Основные симптомы шокового синдрома: признаки острой сосудистой недостаточности (стойкая гипотензия, чувство нехватки воздуха, головокружение, нарушение сознания), скопление жидкости в полостях (гидроторакс, отек легких, респираторный дистресс-синдром), повышение гематокрита. У пациентов с шоковым синдромом денге могут отсутствовать признаки геморрагической лихорадки денге.

Для стадии восстановления характерен длительный астенический период, сопровождающийся снижением работоспособности, выпадением волос в течение 1–2 мес.

Особенности лихорадки денге у детей и беременных. В эндемичных регионах лихорадкой денге болеют преимущественно дети. При первичном инфицировании детей лихорадка денге протекает в виде гриппоподобного заболевания с повышением температуры в течение 1–5 дней, гиперемией слизистой ротоглотки, ринитом.

Наиболее высокие показатели заболеваемости геморрагической лихорадкой денге приходятся на 2 возрастные группы: младенцы в возрасте от 6 до 9 мес, инфицированные серотипом, отличным от того, который индуцировал образование материнских IgG-антител; дети более старшего возраста, в основном до 15 лет, перенесшие ранее легкую или субклиническую форму лихорадки денге, а затем инфицированные гетерологичным серотипом вируса.

Материнские антитела к вирусу денге, присутствующие у детей в возрасте до 3 мес, имеют протективное действие, но в дальнейшем их снижение способствует развитию феномена иммунологического усиления инфекции, что приводит к развитию геморрагической лихорадки денге и шокового синдрома в случае заражения гетерологичным типом вируса. У детей 1-го года жизни геморрагическая лихорадка денге проявляется повышением температуры тела, отказом от еды, повторной рвотой, развитием кровотечений (преимущественно желудочно-кишечных). Отмечается гепатомегалия, нарушение сознания. Причиной смерти у младенцев являются шок и нарастающая полиорганная недостаточность на 5–7-й день от начала заболевания (в среднем через 29,7 ч после наступления шока).

При лихорадке денге беременность следует считать фактором риска развития осложнений (кровотечений, преждевременных родов, дефектов развития спинальной трубки у плода). Описаны случаи вертикальной передачи инфекции от матери плоду на поздних сроках беременности.

Классификация

Согласно классификации ВОЗ от 1997 г., выделяются классическая лихорадка денге и 4 степени тяжести геморрагической лихорадки денге (табл. 3.12).

Таблица 3.12. Классификация лихорадки денге Всемирной организации здравоохранения, 1997 г.

Градация	Степень тяжести	Клинические симптомы	Лабораторные показатели
Лихорадка денге	-	Лихорадка + 2 и более симптомов: головная боль, боль в глазах, миалгия, артралгия	Лейкопения, возможна тромбоцитопения
Геморрагическая лихорадка денге	I	Те же + положительный стандартный турникет-тест	Тромбоцитопения (<100 тыс./мкл). Повышение гематокрита >20%
	II	Те же + спонтанные кровотечения	
	III	Те же + нарушения гемодинамики (гипотензия, слабый пульс, беспокойство)	
	IV	Глубокий шок с неопределяемым АД и пульсом	

Диагностика

В общем анализе крови — лейкопения, тромбоцитопения, повышение гематокрита, в биохимическом — повышение трансаминаз. Снижение тромбоцитов ниже 100 тыс./мкл на 1–2-е сутки заболевания может служить предиктором тяжелого течения заболевания. Повышение гематокрита >20% от референсных значений служит показанием для проведения инфузионной терапии.

Специфическая диагностика основана на обнаружении РНК вируса методом ПЦР в крови и моче, обнаружении специфических IgM в ИФА (не ранее 5 сут от начала заболевания).

Критерии диагноза лихорадка денге: эпидемиологический анамнез (пребывание в эндемичном регионе, укусы комаров); клиническая картина (острое начало заболевания, лихорадка, головная боль, ретроорбитальная боль, артралгии, миалгии, лимфаденопатия, экзантема, геморрагические проявления и др.); лабораторные данные (наличие лейкопении, тромбоцитопении, повышение гематокрита, повышение печеночных трансаминаз, обнаружение специфических IgM и РНК вируса денге).

Критерии ВОЗ диагноза геморрагической лихорадки денге: положительный стандартный турникет-тест; наличие кровоточивости; снижение количества тромбоцитов <100 тыс./мкл.

Лечение

Этиотропная терапия не разработана.

Патогенетическая терапия: контроль лихорадки с помощью парацетамола, регидратация. С целью своевременной диагностики тяжелого течения лабораторный контроль в разгар заболевания проводится ежедневно. При развитии шокового синдрома госпитализация в отделение интенсивной терапии, инфузионная терапия кристаллоидными растворами в объеме 20 мл/кг в час до стабилизации состояния. Тромбоцитопения при отсутствии геморрагического синдрома не требует трансфузии тромбоцитов.

Профилактика

Из средств специфической профилактики используется вакцина DengVaxia (на территории России не зарегистрирована).

Неспецифическая профилактика: применение репеллентов, инсектицидов, москитных сеток, элиминация небольших резервуаров воды (бочки, поддоны для цветов, автомобильные покрышки) вокруг жилища.

Лихорадка Зика

Лихорадка Зика — острая арбовирусная трансмиссивная антропозоонозная природно-очаговая болезнь, характеризующаяся лихорадкой, сыпью, способностью возбудителя проникать через плацентарный барьер и вызывать поражение ЦНС у плода.

Лихорадка Зика входит в перечень заболеваний, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории РФ.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра A98.8. Другие уточненные вирусные лихорадки.

Этиология

Возбудитель — РНК-содержащий вирус Зика, род *Flavivirus*, семейство *Flaviviridae*. Вирус Зика относится ко 2-й группе патогенности.

Эпидемиология

Переносчик: комары рода *Aedes* (значимый — *Ae. aegypti*). Источником инфекции могут служить приматы и люди (больные лихорадкой Зика или вирусоносители). Пути заражения: трансмиссивный, вертикальный, половой. Вирус Зика в семенной жидкости может определяться более 2 мес после перенесенного заболевания.

Лихорадка Зика распространена в Океании (Полинезия, Микронезия), Южной и Центральной Америке, Юго-Восточной Азии, Восточной Африке.

В Краснодарском крае имеются устойчивые биотопы *Ae. aegypti*, но пока случаев местной передачи лихорадки Зика в России не зарегистрировано.

Патогенез

Кожа человека в месте инокуляции представляет собой первый кластер репликации вируса: кожные фибробласты, эпидермальные кератиноциты и незрелые дендритные клетки являются восприимчивыми к инфекции и репликации. Вирус реплицируется в клеточной цитоплазме. Клеточный рецептор, через который связывается вирус, в настоящее время не установлен. После первичного размножения наступает стадия виремии. Вирус тропен к плацентарным клеткам, повреждая плацентарный барьер. Нейротропность вируса Зика приводит к развитию микроцефалии у плода и синдрома Гийена—Барре.

Клиническая картина

Инкубационный период длится 3–14 дней.

Формы заболевания: бессимптомная, симптоматическая. В большинстве случаев заболевание протекает в легкой форме с субфебрилитетом, конъюнктивитом и сыпью. Симптомы самостоятельно разрешаются в течение 3–5 дней.

Осложнения

Синдром Гийена—Барре, микроцефалия плода (развивается при инфицировании в I триместре беременности).

Диагностика

В общем анализе крови — лейкопения, лимфоцитоз, тромбоцитопения.

Специфическая диагностика основана на обнаружении РНК вируса методом ПЦР в крови и моче, семенной жидкости, обнаружении специфических IgM (не ранее 5 сут от начала заболевания) методом ИФА. Ввиду тератогенного действия вируса и невыраженности клинических симптомов показано обследование всех беременных женщин, посещавших эндемичные регионы.

Лечение

Этиотропная терапия не разработана.

Патогенетическая терапия: поскольку течение заболевания, как правило, легкое, медикаментозная терапия не требуется.

Профилактика

Специфическая профилактика не разработана.

Неспецифическая профилактика: применение репеллентов, инсектицидов, москитных сеток, элиминация небольших резервуаров воды (бочки, поддоны для цветов, автомобильные покрышки) вокруг жилища. Перенесшим лихорадку Зика рекомендуется соблюдение барьерной контрацепции не менее 2 мес.

Желтая лихорадка

Желтая лихорадка (от англ. *yellow fever*) — острая арбовирусная трансмиссивная природно-очаговая болезнь, характеризующаяся тяжелым циклическим течением с развитием геморрагического синдрома, поражением печени и почек.

Желтая лихорадка входит в перечень заболеваний, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории РФ.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A95.0. Лесная желтая лихорадка.

A95.1. Городская желтая лихорадка.

A95.9. Желтая лихорадка неуточненная.

Этиология

Возбудитель — РНК-содержащий вирус желтой лихорадки, род *Flavivirus*, семейство *Flaviviridae*. Относится ко 2-й группе патогенности. Вирус имеет антигенное родство с вирусами денге, Зика, японского энцефалита.

Эпидемиология

Переносчик и естественный резервуар — комары рода *Haemagogus* и *Aedes* (значимый — *Ae. aegypti*). В природе (лесной цикл) вирус желтой лихорадки циркулирует среди приматов, источником могут быть грызуны и ежи. В населенных пунктах вирус передается от человека человеку (городской цикл). Ведущий механизм передачи трансмиссивный. Не исключается заражение человека при попадании крови больного или умершего от желтой лихорадки на поврежденную кожу или слизистые оболочки. В эндемичных районах возможна латентная иммунизация местных жителей малыми дозами вируса.

Желтая лихорадка распространена в странах Экваториальной Африки, Центральной и Южной Америки. В РФ имеются территории обитания кома-

ров рода *Aedes* (Краснодарский край), но случаи местной передачи желтой лихорадки не регистрируются.

Патогенез

Вирус желтой лихорадки распространяется от места внедрения (прикусывания комара) в регионарные лимфатические узлы, где происходит его репликация в течение всего инкубационного периода. Вирусемия совпадает с началом заболевания, продолжается 3–4 дня. Поражается эндотелий с развитием синдрома эндотелиальной дисфункции и полиорганного поражения, органами-мишенями служат печень, почки.

Патоморфология

Наибольшие изменения обнаруживаются в печени (некроз гепатоцитов с формированием телец Каунсильмана), а также в почках (поражение клубочковой и канальцевой системы). Почки увеличены, желтоватого цвета, на разрезе отмечается жировая дистрофия. Можно выявить множественные кровоизлияния в легких, перикарде, ЖКТ, геморрагии и периваскулярные инфильтраты в головном мозге, дистрофические изменения в мышце сердца и других органах.

Клинические проявления

Инкубационный период составляет 3–6 дней (редко до 10 дней).

В типичных случаях желтая лихорадка протекает с двухволновой лихорадкой и тремя фазами: лихорадочной, ремиссии и венозного стаза. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до 40–41 °С, появления неспецифических гриппоподобных симптомов: озноб, сильная головная боль, боли в мышцах, гиперемия лица, шеи и верхней части груди, инъекция сосудов склер, отечность век, припухлость губ, одутловатость лица («амарилальная маска»). Лихорадочная фаза продолжается до 3 сут (при тяжелом течении — 8–10 сут), сменяется фазой ремиссии: снижение температуры и улучшение самочувствия. Для фазы венозных стазов характерно ухудшение самочувствия, вторая волна лихорадки, боли в эпигастрии, тошнота, рвота с примесью крови, кровоточивость десен, выраженный геморрагический синдром, гипотония, желтуха, бред, нарушение сознания, коллапс, тяжелое поражение почек — анурия, протеинурия, цилиндрурия, желчные пигменты, азотемия. Летальный исход наступает на 6–7-й день болезни от острой почечной недостаточности с развитием уремической комы (отек головного мозга, потеря сознания) и токсического энцефалита, реже — от печеночной комы или сердечно-сосудистой недостаточности. При доброкачественном течении с 8–9-го дня болезни прекращаются рвота и кровотечения, повышается АД, снижается температура тела, увеличивается диурез.

Иммунитет после перенесенного заболевания — пожизненный.

Классификация

Желтая лихорадка может протекать в бессимптомной, легкой, среднетяжелой, тяжелой, молниеносной формах.

Предикторы тяжелого течения желтой лихорадки: возраст младше 5 лет, высокая вирусная нагрузка, нормальное или повышенное количество нейтрофилов в крови, повышение АСТ (острое повреждение печени).

Диагностика

Лабораторные изменения: лейкопения, тромбоцитопения, повышение АЛТ, АСТ (неблагоприятный прогностический признак), протеинурия, цилиндрурия.

Специфическая диагностика основана на определении РНК вируса желтой лихорадки в плазме крови методом ПЦР с обратной транскрипцией; определении специфических антител классов IgM в сыворотке крови методом ИФА.

Лечение

Проводится госпитализация всех больных в стационар, необходим строгий постельный режим. Этиотропная терапия не разработана. Патогенетическая терапия: контроль лихорадки (парацетамол), регидратация, дезинтоксикационная терапия, при развитии кровоточивости — лечение по принципам интенсивной терапии ДВС-синдрома, при почечной недостаточности — стимуляция диуреза, гемодиализ (по показаниям).

Профилактика

Специфическая профилактика проводится вакциной для профилактики желтой лихорадки (Вакцина желтой лихорадки живая сухая*). Вводится однократно лицам старше 9 мес, выезжающим в эндемичные страны. Ревакцинации не требуется. Вакцины против желтой лихорадки обеспечивают защиту от инфекции по истечении 10 дней после проведения прививки. Для ряда стран вакцинация является обязательным условием для въезда. При вакцинации против желтой лихорадки выдается международный прививочный сертификат, который действителен в течение всей жизни.

Неспецифическая профилактика включает в себя применение репелленгов, комариных сеток. Требуется эпидемиологический надзор на территориях, где регистрируются случаи желтой лихорадки, дезинсекция транспортных средств, прибывающих из эндемичных регионов, карантинная изоляция не иммунизированных против желтой лихорадки лиц, прибывающих из мест, где есть случаи болезни.

Болезнь, вызванная вирусом Эбола

Болезнь, вызванная вирусом Эбола, — высококонтагиозная вирусная геморрагическая лихорадка, характеризующаяся тяжелым течением, развитием геморрагического синдрома и высоким процентом летальности.

Болезнь, вызванная вирусом Эбола, входит в перечень заболеваний, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории РФ.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
A98.4. Болезнь, вызванная вирусом Эбола.

Этиология

Возбудитель — РНК-содержащий вирус Эбола, род *Ebolavirus*, семейство *Filoviridae*. Род *Ebolavirus* делится на 6 видов [*Bundibugyo*, *Reston*, *Sudan*, *Tai Forest*, *Zaire (Ebola virus)*, *Bombali ebolavirus*], из них вирус Рестон не вызывает заболевание у человека, патогенность для человека вируса Бомбали, открытого последним из всех вирусов Эбола, пока не доказана.

В высушенном состоянии вирусы Эбола способны выживать на предметах в течение нескольких часов, а в биологических жидкостях человека вне организма — в течение нескольких дней. При кипячении эболавирусы гибнут через 5 мин.

Вирус Эбола относится к 1-й группе патогенности.

Эпидемиология

Естественный резервуар — некоторые виды плодоядных рукокрылых, которые являются носителями вируса. При поедании фруктов, надкусанных рукокрылыми, инфицироваться вирусом Эбола могут и другие дикие животные (приматы, антилопы, дикобразы), которые в свою очередь тоже становятся источником инфекции для человека.

Вирус передается при непосредственном контакте с биологическими жидкостями зараженного человека или животного (кровь, слюна, слезы, слюнь, пот, рвотные массы, кал, моча, сперма, грудное молоко), а также при контакте с предметами, загрязненными биологическими жидкостями больных. В сперме вирус может сохраняться более 3 мес после выздоровления (в отдельных случаях до 2 лет). Входные воротами инфекции являются слизистые оболочки и поврежденные кожные покровы.

Заражение часто происходит во время погребальных обрядов, которые включают в себя прямой контакт с телом умершего, а также при оказании медицинской помощи пациентам с болезнью, вызванной вирусом Эбола, без использования средств индивидуальной защиты (масок, перчаток, халатов, средств защиты глаз).

Болезнь, вызванная вирусом Эбола, распространена в тропических регионах Центральной и Западной Африки (в последние годы эпидемии были зарегистрированы в Либерии, Сьерра-Леоне, Гвинее, Демократической Республике Конго).

Патогенез

Клетками-мишенями для вируса являются эндотелиоциты, иммунные клетки (макрофаги, моноциты, дендритные клетки), гепатоциты, фибробласты, клетки коры надпочечников. Первичной мишенью являются моноциты и макрофаги, из которых вирус с током крови разносится по организму, приводя к генерализации инфекции. Поражение различных органов может быть обусловлено как прямым цитопатическим действием вируса, так и аутоиммунными реакциями. Поражение клеток эндотелия приводит к развитию геморрагического синдрома, нарушению метаболических процессов, гипоксии и ацидозу органов и тканей; поражение гепатоцитов — к нарушению синтеза и регуляции факторов свертывания крови, развитию последующей коагулопатии; некроз тканей надпочечников — к гипотонии и нарушению синтеза стероидных гормонов.

Вирус обладает способностью воздействовать на иммунную защиту организма (вторичный иммунодефицит), при этом подавляются размножение лимфоцитов и выработка интерферона, блокируется система комплемента. Иммунный ответ сопровождается значительным выбросом белков острой фазы — избыточная и неконтролируемая воспалительная реакция приоб-

ретает системный характер («цитокиновый шторм») и приводит к развитию ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности и инфекционно-токсического шока.

Механизмы длительной персистенции (по некоторым данным, более 2 лет) вируса Эбола в организме не раскрыты.

Клиническая картина

Инкубационный период длится от 2 до 21 дня.

Заболевание начинается остро, с лихорадки, слабости, головной боли, болей в горле, миалгий. Затем присоединяются рвота, диарея. На 5–7-й день болезни у части пациентов появляется пятнисто-папулезная сыпь, геморрагический синдром (петехии, гематомы, кровоизлияния в склеры, кровохарканье, рвота «кофейной гущей», желудочно-кишечные кровотечения), нарушение функции печени и почек. Среди госпитализированных (среди них преобладают пациенты с тяжелыми формами) летальность колеблется от 25 до 80% и зависит от вида вируса. Смерть наступает через 6–16 дней от начала болезни от инфекционно-токсического шока и/или гиповолемического дегидратационного шока.

У выздоровевших могут наблюдаться утомляемость, выпадение волос, нарушение зрения вплоть до слепоты, увеиты, артралгии, миалгии, потеря слуха, неврологические нарушения, проблемы с памятью, приступы тревоги (post-Ebola syndrome).

Диагноз

Патогномоничные симптомы болезни, вызванной вирусом Эбола, отсутствуют. Сочетание эпидемиологических данных (пребывание в эндемичном регионе) и лихорадки с геморрагическим синдромом требует исключения болезни, вызванной вирусом Эбола.

Диагностика

Лабораторные изменения: тромбоцитопения, лейкопения, повышение уровня трансаминаз.

Специфическая диагностика основана на обнаружении РНК вируса методом ПЦР, обнаружении специфических IgM в ИФА (появляются со 2-го дня болезни). С 2014 г. в очагах используют также экспресс-тесты по выявлению антигенов (в России не зарегистрированы).

Дифференциальная диагностика

Контагиозные вирусные геморрагические лихорадки, малярия, лихорадка денге, а также другие заболевания, протекающие с лихорадкой и геморрагическим синдромом.

Лечение

Специфическая терапия не разработана.

Патогенетическая терапия: дезинтоксикация, регидратация, поддержка функций жизненно важных органов, лечение ДВС-синдрома, инфекционно-токсического шока.

Профилактика

Специфическая профилактика. В России созданы эффективные и низкоректагенные вакцины против болезни, вызванной вирусом Эбола, Вакцина для

профилактики лихорадки Эбола [ГамЭвак-Комби (Комбинированная векторная вакцина против лихорадки Эбола*), ЭпиВакЭбола*]. Используются для вакцинации населения в эндемичных регионах (Гвинея, Демократическая Республика Конго).

ВОЗ сообщает также об эффективности зарубежной вакцины «Recombinant VSV-ZEBOV» (США), применялась во время вспышки болезни, вызванной вирусом Эбола, в Демократической Республике Конго в 2018–2019 гг.

Неспецифическая профилактика. Необходимо избегать контактов с инфицированными рукокрылыми, а также обезьянами/приматами, лесными антилопами и дикобразовыми, не употреблять мясо диких животных без достаточной термической обработки; избегать контакта с людьми, имеющими симптомы болезни, вызванной вирусом Эбола, особенно с биологическими жидкостями их организма. При уходе за больными, а также участии в погребальных обрядах использовать средства индивидуальной защиты. Выздоровевшие от болезни, вызванной вирусом Эбола, должны воздерживаться от половых контактов до полной элиминации вируса (не менее 3 мес от начала заболевания). Лабораторную диагностику проводить только в лабораториях, сертифицированных для работы с возбудителями I-й группы патогенности.

Контактные с больными болезнью, вызванной вирусом Эбола, подлежат обсервации в течение 21 дня.

Другие контагиозные вирусные геморрагические лихорадки

Другие контагиозные вирусные геморрагические лихорадки (Марбург, Ласса, Мачупо, Хунин) развиваются аналогично болезни, вызванной вирусом Эбола, и имеют сходную клиническую картину.

Болезнь, вызванная вирусом Марбург (A98.3), эндемична для Уганды, Кении, Анголы, Демократической Республики Конго, Южной Африки. Резервуар — летучие мыши, источник возбудителя для человека — приматы (африканские зеленые мартышки). Пути передачи — аналогичные при болезни, вызванной вирусом Эбола.

Лихорадка Ласса (A96.2) распространена в странах Центральной и Западной Африки, ареал совпадает с зоной распространения болезни, вызванной вирусом Эбола. Резервуар и источник — черные многососковые крысы (обитают вблизи жилья человека, употребляются в пищу местным населением).

Лихорадки Мачупо (Боливийская лихорадка) (A96.1) и Хунин (Аргентинская геморрагическая лихорадка) (A96.0) эндемичны для стран Южной Америки. Резервуаром служат грызуны (вирусы генетически родственны с вирусом Ласса).

Развитие лихорадочного состояния, сопровождаемого геморрагическим синдромом, в течение 21 дня после возвращения из стран, эндемичных по контагиозным вирусным геморрагическим лихорадкам, всегда дает основание для подозрения на эти заболевания и принятия всех противоэпидемических мер, регламентированных нормативными документами, вплоть до лабораторного подтверждения или исключения диагноза.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте определение понятию «арбовирусные заболевания».
2. Перечислите три ведущих синдрома в клинике арбовирусных лихорадок.
3. Перечислите наиболее значимые для РФ эндемичные вирусные лихорадки.
4. Объясните механизм антителозависимого усиления инфекции при лихорадке денге.
5. Какие клинические симптомы характерны для ГЛПС?

Список литературы

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.В. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.
2. Методические рекомендации МР 4.2.0108-16 «Организация и проведение лабораторной диагностики лихорадки денге» (утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ А.Ю. Поповой 1.02.2016).
3. Методические указания МУ 3.4.2552-09 «Организация и проведение первичных противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения».
4. Методические указания МУ 3.1.1.2488-09 «Организация и проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий против крымской геморрагической лихорадки».
5. Сайфуллин М.А. Клинико-лабораторная характеристика завозных случаев лихорадки денге: дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 138 с.
6. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.4.2318-08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации».
7. Санитарные правила СП 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности».
8. Санитарные правила СП 1.3.1285-03 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)».
9. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.2614-10 «Профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом».
10. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.3148-13 «Профилактика крымской геморрагической лихорадки».
11. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.3107-13 «Профилактика лихорадки Западного Нила».
12. Malvy D., McElroy A.K., de Clerck H. et al. Ebola virus disease // Lancet. 2019. Vol. 393, N 10 174. P. 936–948.

РИККЕТСИОЗЫ

Риккетсиозы — большая группа острых трансмиссивных заболеваний, вызываемых риккетсиями, передающихся членистоногими, характеризующихся лихорадкой, интоксикацией и сыпью.

Выделяют:

- ▶ риккетсиозы группы сыпного тифа (эпидемический и эндемический сыпной тиф);
- ▶ риккетсиозы группы пятнистых лихорадок (астраханская пятнистая лихорадка, пятнистая лихорадка Скалистых гор, марсельская лихорадка, клещевой сыпной тиф Северной Азии, везикулезный риккетсиоз и др.);
- ▶ риккетсиозы группы цуцугамуши (лихорадка цуцугамуши).

Ранее к риккетсиозам относили лихорадку Q (вызывается *Coxiella burnetii*), граншейную лихорадку (вызывается *Bartonella Quintana*), эрлихиозы. В настоящее время эти возбудители в микробиологической номенклатуре не относятся к семейству риккетсий.

Этиология

Представители рода *Rickettsia* семейства *Rickettsiaceae* — кокковидные или палочковидные грамотрицательные микроорганизмы. Риккетсии — самые мелкие бактерии, являющиеся облигатными внутриклеточными паразитами. Размножаются только в клетках живых организмов, для размножения используют макроэргические молекулы клетки-хозяина. В связи с этой особенностью не растут на питательных средах. Поражают ретикулярную ткань и эндотелий сосудов. Жизненный цикл риккетсий состоит из двух стадий — вегетативной и покоящейся. Нозологические формы риккетсиозов человека представлены в табл. 3.13.

Таблица 3.13. Нозологические формы риккетсиозов человека

Нозологическая форма	Возбудитель	Переносчик	Инкубационный период
Сыпной тиф и болезнь Брилла	<i>Rickettsia prowazeki</i>	Платяная вошь	5–21 день
Эндемический сыпной тиф	<i>R. typhi</i> (<i>R. mooseri</i>)	Блохи	5–15 дней
Клещевые пятнистые лихорадки	<i>R. conorii</i> . <i>R. slovaca</i> . <i>R. rickettsii</i>	Иксодовые клещи	2–30 дней
Лихорадка цуцугамуши	<i>Orientia tsutsugamusu</i>	Клещи	5–21 день

Эпидемиология

Все риккетсиозные заболевания делятся на *антропонозы* (сыпной тиф, рецидивный сыпной тиф), когда источником инфекции является больной человек или носитель, и *зоонозы* (все остальные) с природной очаговостью, при которых источник инфекции — мелкие грызуны, рогатый скот и другие животные.

Риккетсиозы встречаются во всех странах мира. Заболеваемость в одних случаях зависит от наличия природного очага, в других — от санитарно-гигиенических условий.

Лечение

Этиотропная терапия: для детей старше 8 лет и взрослых препарат выбора — доксицилин в дозе 100–200 мг/сут; детям младшего возраста и при непереносимости антибиотиков тетрациклинового ряда назначают макролидные антибиотики [спирамицин (Ровамицин®), азитромицин, кларитромицин], ри-

фампицил, хлорамфеникол в возрастной дозировке. Курс лечения — 7 дней. Риккетсии не восприимчивы к β -лактамным антибиотикам.

Сыпной тиф

Сыпной тиф — острый антропонозный риккетсиоз с трансмиссивной передачей возбудителя, характеризующийся тяжелым циклическим течением с интоксикацией, лихорадкой, розеолезно-петехиальной экзантемой, поражением нервной и сердечно-сосудистой систем.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
A75.0. Эпидемический вшивый тиф, вызываемый *Rickettsia prowazekii*;
A75.1. Рецидивирующий тиф (болезнь Брилла).

Этиология

Возбудитель — риккетсия Провачека (*Rickettsia prowazekii*) — полиморфные (кокковидные, палочковидные, нитевидные) грамотрицательные микроорганизмы, являющиеся облигатными внутриклеточными паразитами. *R. prowazekii* содержат 2 антигена: общий термостабильный и термолабильный (специфичный для вида). Возбудитель быстро погибает при кипячении, а также во влажной среде, но может длительно сохраняться во внешней среде в высушенном состоянии, особенно в сухих фекалиях зараженных вшей (более 3 мес).

Эпидемиология

Источником инфекции является только больной человек, кровь которого заразна в течение 15–21 дней, с последних 2–3 дней инкубации, на протяжении всего лихорадочного периода и в течение 2–8 дней апирексии. При отсутствии педикулеза больной не заразен для окружающих.

Передача инфекции осуществляется платяными (реже — головными) вшами. Насосавшись крови больного, вошь способна передавать инфекцию через 5–6 дней, когда клетки эпителия кишечника вши переполнятся риккетсиями. Такая вошь во время сосания крови здорового человека выделяет с испражнениями большое количество риккетсий, которые затем втираются в кожу во время расчесывания места укуса. Вошь сохраняет заразительность до своей гибели (до 45 дней), но потомству инфекцию трансовариально не передает.

Восприимчивость к сыпному тифу всеобщая и практически не зависит от возраста. Исключение составляют дети первых 6 мес жизни, у которых заболевание даже во время эпидемических вспышек встречается крайне редко из-за известной изолированности, а также в связи с пассивным иммунитетом, полученным от матери трансплацентарно, если она переболела сыпным тифом.

После перенесенного заболевания формируется пожизненный иммунитет. Повторные заболевания редки, встречаются только у взрослых и могут быть классифицированы как рецидивы сыпного тифа — болезнь Брилла–Цинссера.

Таким образом, сыпной тиф проявляется в 2 эпидемиологических и клинико-иммунологических вариантах: эпидемический сыпной тиф; рецидивный сыпной тиф — болезнь Брилла.

Возникновение и распространение сыпного тифа связаны с ухудшением санитарного состояния, плохими бытовыми условиями, скученностью.

На территории России за 2017–2018 гг. сыпной тиф и болезнь Брилла зарегистрированы не были, однако ежегодно регистрируются 170–190 тыс. случаев педикулеза.

Патогенез

Риккетсии Провачека тропны к эндотелиоцитам, оказывая на них цитолитическое действие с развитием васкулита, токсинемией вследствие цитолиза. Местный процесс в эндотелии и общетоксическое действие приводят к нарушению микроциркуляции на уровне преимущественно мелких сосудов, что сопровождается замедлением тока крови и ведет к гипоксии тканей, нарушению питания клеток, к тяжелым метаболическим сдвигам.

Патоморфология

Специфические сыпнотифозные морфологические изменения можно характеризовать как генерализованный эндотромбоваскулит. В одних случаях тромбы могут располагаться пристеночно на ограниченных участках поражения (бородавчатый эндovasкулит), в других они целиком заполняют просвет сосуда; это сопровождается выраженными деструктивными изменениями (деструктивный тромбоваскулит). Часто отмечается очаговая клеточная пролиферация по ходу сосудов с образованием сыпнотифозных гранул. С наибольшим постоянством морфологические изменения обнаруживаются в головном мозге: варолиевом мосту, зрительных буграх, мозжечке, гипоталамусе, продолговатом мозге. В результате нередко возникает клиника сыпнотифозного энцефалита или менингоэнцефалита. Изменения в других органах включают в себя интерстициальный миокардит, гранулематозный гепатит, интерстициальный нефрит. Интерстициальные инфильтраты обнаруживаются также в крупных сосудах, эндокринных железах, селезенке, костном мозге.

Клинические проявления

Инкубационный период составляет от 5 дней до 3 нед (медиана — 2 нед).

Заболевание начинается с повышения температуры тела, иногда бывают предвестники: слабость, раздражительность, расстройство сна, снижение аппетита. Одновременно с повышением температуры тела появляются головная боль, головокружения, чувство жара, слабость, нарушение сна. Максимальная выраженность симптомов отмечается на 3–6-й день болезни. Выявляются отек, гиперемия лица, склерит («красные глаза на красном лице»). На слизистой мягкого нёба — геморрагическая энантема (симптом Розенберга); точечные кровоизлияния бывают и на переходных складках конъюнктив (симптом Киари–Авцына). Язык обложен, сухой, нередко бывают тремор языка и затруднения при его высовывании. Положительные кожные провокационные пробы (симптомы щипка и жгута), экзантема (розеолезная, петехтиальная) появляются на 4–5-й день болезни. Сначала сыпь появляется на боковых поверхностях груди, животе, сгибательных поверхностях верхних конечностей. Сыпь на лице, ладонях и волосистой части головы отмечается редко. Высыпания сохраняются в течение 3–6 дней, имеют яркую окраску, а затем бледнеют, розеолы исчезают, петехии пигментируются. На 2–3-й неделе от начала заболевания высыпания исчезают. В разгаре заболевания отмечается спленомегалия (реже — гепатомегалия). Стул обычно задержан. В тяжелых случаях могут

появиться симптомы поражения ЦНС, проявляющиеся в виде интенсивных головных болей, психических расстройств.

Status typhosus — психическое нарушение, возникающее в разгаре заболевания и проявляющееся возбуждением, помрачением сознания, бессвязностью мышления, деперсонализацией, «бредом двойника», амнестическим симптомокомплексом. Тифозный статус носит фазовый характер (процесс возбуждения сменяется заторможенностью и подавленностью психики и вновь может смениться возбуждением). В редких случаях развивается воспалительный оболочечный процесс.

Снижение температуры означает начало периода реконвалесценции. В течение первых недель нормальной температуры тела сохраняется синдром постинфекционной астении.

Осложнения

Заболевание может осложняться миокардитом, пневмонией, тромбоэмболией, разрывом сосудов мозга, отитом, паротитом.

Особенности сыпного тифа у детей раннего возраста

В возрасте до 3 лет сыпной тиф встречается очень редко. Болезнь обычно начинается постепенно, с предвестников. Симптомы интоксикации выражены незначительно. «Статус тифозус» практически не встречается. Гиперемия лица, инъекция склер выражены слабо или отсутствуют. Высыпания на коже часто бывают скудными, располагаются на лице и волосистой части головы, у трети больных сыпь вообще отсутствует. Редко обнаруживаются энантема и высыпания на переходных складках конъюнктивы. Поражения сердечно-сосудистой системы наблюдаются редко. Печень обычно не увеличена, стул учащенный. Течение болезни легкое, тяжелые случаи отмечаются крайне редко. Осложнений не возникает.

Прогноз

Летальность составляет около 1% при условии назначения антибактериальной терапии.

Болезнь Брилла

Болезнь Брилла — рецидив сыпного тифа. Инкубационный период может длиться десятилетиями. Проявляется всеми присущими эпидемическому сыпному тифу симптомами, но значительно менее выраженными. Летальности при болезни Брилла нет, лихорадочный период — не более 6–8 дней, осложнения редки.

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных.

Диагностика

В периферической крови обнаруживаются незначительный лейкоцитоз, нейтрофилез и палочкоядерный сдвиг, плазматические клетки, ускорение СОЭ.

При лабораторном исследовании используют РСК с антигеном Провачека (исследование проводится всем больным с длительной лихорадкой неясного

генеза), РНГА, РА и метод иммунофлюоресценции. Специфические комплексы связывающие антитела начинают обнаруживаться в крови с 5–7-го дня болезни и достигают максимума на 2–3-й неделе заболевания. Для ранней диагностики возможно использование детекции ДНК риккетсий методом ПЦР.

Лечение

Этиотропная терапия: препарат выбора — доксицилин в течение 7 дней (в РФ не разрешен к применению у детей младше 8 лет), альтернативные антибиотики — хлорамфеникол, азитромицин, рифампицин.

Патогенетическая терапия включает в себя регидратацию, антипиретики. В тяжелых случаях применяют кортикостероидные гормоны. При *инфекционно-токсическом шоке* проводится интенсивная терапия в соответствии с тяжестью шока.

Профилактика

Для специфической профилактики предложены живая и химическая сыпнотифозные вакцины. У детей активная иммунизация не проводится.

Неспецифическая профилактика направлена на борьбу с педикулезом. Все больные сыпным тифом непременно госпитализируются и строго изолируются. Санитарную обработку обязательно проходят больной и все лица, контактировавшие с ним. Специальной обработке подлежит помещение, где живет больной. За очагом устанавливается наблюдение в течение 25 дней.

Эндемический (крысиный) сыпной тиф

Эндемический сыпной тиф — острый спорадический доброкачественный зоонозный риккетсиоз. Вызывается риккетсиями Музера (*R. typhi*), которые передаются человеку через эктопаразитов мышей и крыс. Протекает с лихорадкой и розеолезно-папулезной сыпью.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A75.2. Тиф, вызываемый *Rickettsia typhi*.

Этиология

Возбудитель — *R. typhi* — открыт в 1928 г. R. Mooser. По морфологическим свойствам *R. typhi* сходны с риккетсиями Провачека. Размножаются в цитоплазме пораженных клеток. Они имеют общий термостабильный антиген и поэтому дают перекрестные реакции с сыворотками больных сыпным тифом.

Эпидемиология

Резервуар инфекции — грызуны (крысы и мыши), а также их эктопаразиты (блохи и клещи). Механизм передачи — фекально-оральный (через продукты, инфицированные экскрементами грызунов), контактный (при втирании в пораженную кожу и слизистые оболочки фекалий инфицированных блох и клещей), аэрогенный (при вдыхании воздуха со взвешенными фекалиями эктопаразитов), трансмиссивный (через укусы зараженных клещей). От человека к человеку заболевание не передается.

Заболевание встречается в виде спорадических случаев в эндемичных очагах. Крысиный тиф встречается в портовых городах Северной и Южной Америки, Индии, Австралии, средиземноморском регионе, Средней Азии. На территории Российской Федерации такими очагами являются бассейны Черного и Каспийского морей, Дальний Восток.

Патогенез и патоморфология

Патогенез и патоморфология сходны с таковыми эпидемического сыпного тифа. В основе патогенеза лежит деструктивно-пролиферативный тромбоскулит, чаще всего артериол и прекапилляров. Однако эти изменения менее выражены и их проявления короче, чем при эпидемическом сыпном тифе.

Клинические проявления

Инкубационный период длится 5–15 дней.

Инфекция напоминает облегченный вариант эпидемического сыпного тифа.

Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела, головной боли, легкого познабливания, артралгий. Температура достигает максимума на 4–5-й день болезни, остается высокой 3–5 дней, а затем снижается укороченным лизисом. Возможна ремиттирующая лихорадка с большими колебаниями температуры, хотя чаще она бывает постоянной, с колебаниями в периоде нормализации. Сыпь обычно появляется на 4–5-й день болезни на высоте лихорадки, локализуется на груди, животе, затем на конечностях. Лицо, ладони и подошвы редко покрываются сыпью. Сыпь сначала преимущественно розеолезная, а затем папулезная, с единичными петехиями и держится до 10 дней. На высоте высыпаний отмечаются гипотония, склонность к брадикардии, головокружение, общая слабость. В периферической крови в первые дни болезни возможна лейкопения, затем — лейкоцитоз с лимфоцитозом.

Эндемический крысиный тиф может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах. У детей преобладают легкие и среднетяжелые формы.

Течение

Течение болезни благоприятное. Осложнения практически не встречаются. Иногда возможно развитие тромбофлебита, отита, пневмонии.

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Дифференцировать с легкими формами эпидемического сыпного тифа на основании клинических данных практически невозможно.

Диагностика

Специфическая диагностика затруднена из-за антигенного сходства риккетсий Музера и Провачека (высокая вероятность перекрестных реакций). В качестве диагностики применяются РСК с антигеном Музера, ИФА, РНГА. Возможно использование ПЦР-диагностики.

Лечение

Лечение такое же, как и при эпидемическом сыпном тифе.

Профилактика

Профилактика направлена на уничтожение крыс и мышей, предупреждение их проникновения в жилища, изоляцию пищевых продуктов от грызунов. Больной крысиным тифом не заразен и поэтому обязательной госпитализации не подлежит. Для активной иммунизации предложена убитая вакцина из риккетсий Музера. У детей вакцина не применяется.

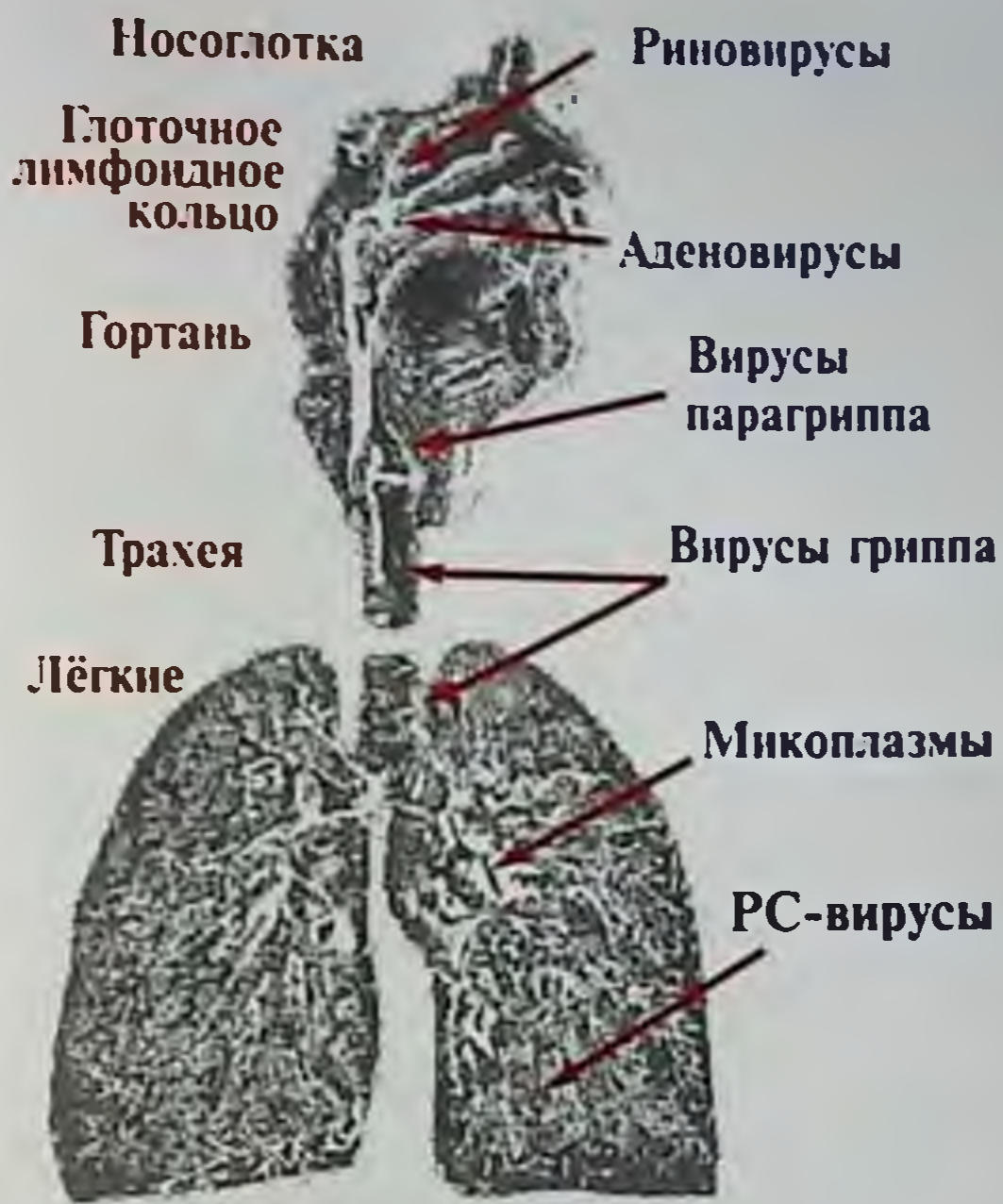


Рис. 3.1. Тропизм респираторных патогенов

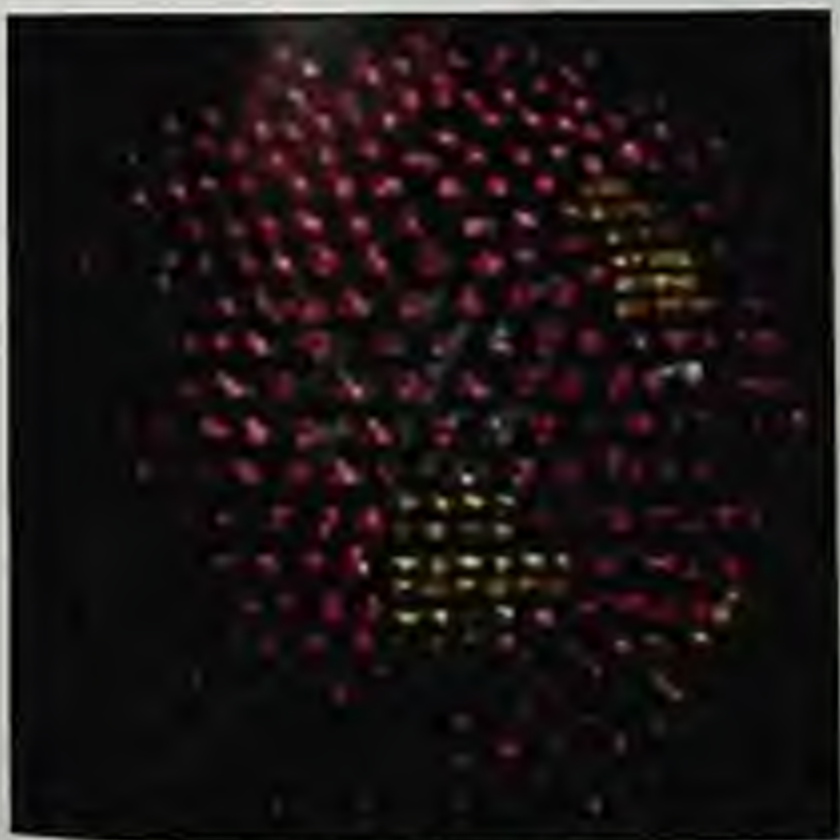


Рис. 3.2. Электронограмма вируса гриппа



Рис. 3.3. Схема строения вируса гриппа



Рис. 3.4. Грипп. Фибринозно-некротический ларинготрахеобронхит



Рис. 3.5. Грипп. склерит



Рис. 3.6. Грипп. Инъекция сосудов слизистой оболочки зева и энантема



Рис. 3.7. Грипп. Сегментарный отек правого легкого



Рис. 3.8. Геморрагический отек легких

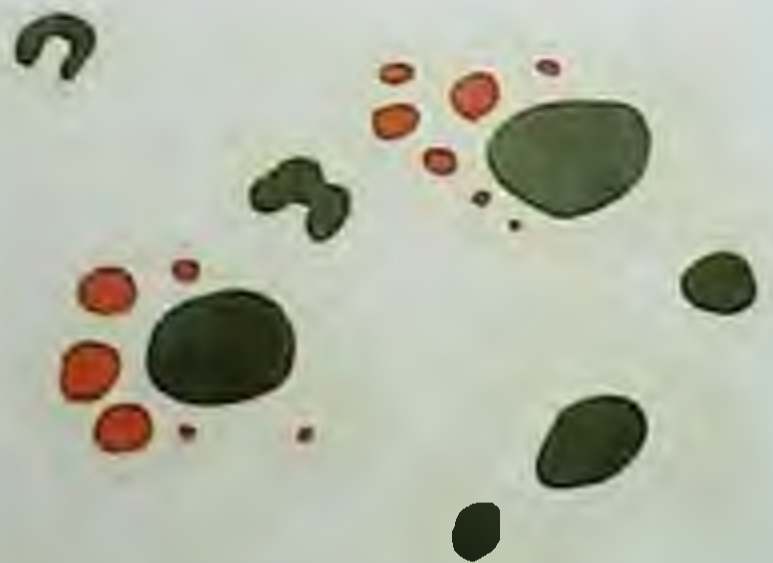


Рис. 3.9. Грипп. РНК-содержащие включения в клетках цилиндрического эпителия



Рис. 3.10. Грипп. Иммунофлюоресцентное свечение цилиндрического тела



Рис. 3.11. Электронограмма аденовируса



Рис. 3.12. Аденовирусная инфекция. Ринит. Конъюнктивит



Рис. 3.13. Аденовирусная инфекция. Пленчатый конъюнктивит правого глаза



Рис. 3.14. Корь. Инъекция сосудов склер, конъюнктивит



Рис. 3.15. Корь, гиперемия конъюнктив, светобоязнь



Рис. 3.16. Корь. Высыпания на слизистой оболочке щеки



Рис. 3.17. Корь. Симптом Филатова—Коплика



Рис. 3.18. Корь. Энантема на слизистой оболочке. Симптом Филатова—Коплика



Рис. 3.19. Корь. Пятнисто-папулезная сыпь. Первый день высыпаний



Рис. 3.20. Корь. Пятнисто-папулезная сыпь. Третий день высыпаний



Рис. 3.21. Ранний коревой энцефалит



Рис. 3.22. Краснуха. Мелкая пятнисто-папулезная сыпь на туловище



Рис. 3.23. Краснуха. Вариант высыпаний



Рис. 3.24. Краснуха. Типичные высыпания



Рис. 3.25. Краснуха. Высыпания на нижних конечностях



Рис. 3.26. Врожденная краснуха. Помутнение роговицы



Рис. 3.27. Врожденная краснуха. Глаукома



Рис. 3.28. Врожденная краснуха.
Катаракта



Рис. 3.29. Врожденная краснуха.
Множественные геморрагии



Рис. 3.30. Паротитная инфекция.
Поражение слюнной железы слева



Рис. 3.31. Паротитная инфекция.
Паротит. Субмаксиллит



Рис. 3.32. Паротитная инфекция.
Орхит

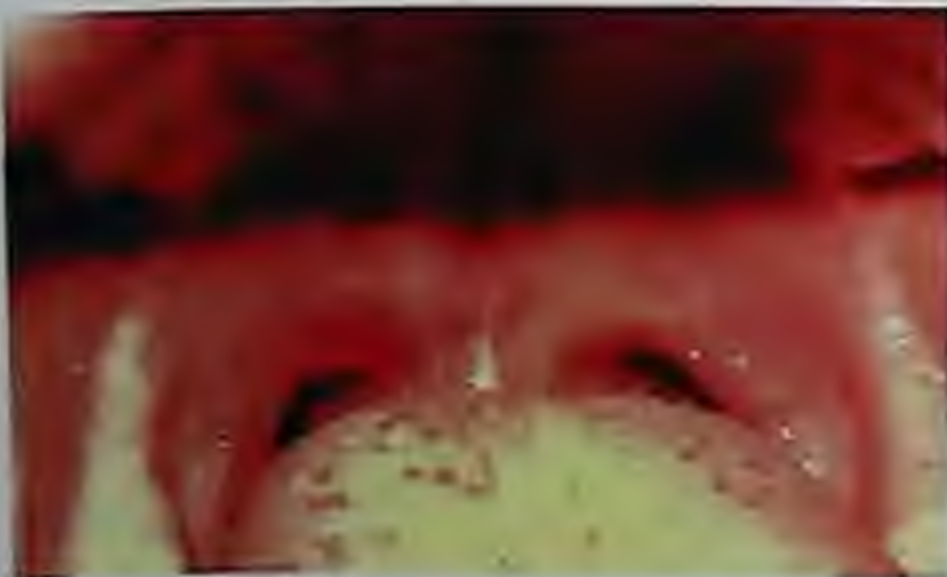


Рис. 3.33. Энттеровирусная инфекция: а — везикулезный фарингит



б

Рис. 3.33. Продолжение. Энтеровирусная инфекция: б — синдром рука—нога—рот



а



Рис. 3.34. Полиомиелит. Резидуальный период: а — мышечные гипотрофии и деформация левой нижней конечности



б

Рис. 3.34. Продолжение. Полиомиелит. Резидуальный период: б — мышечные гипотрофии и деформация правой нижней конечности



Рис. 3.35. Полиомиелит. Резидуальный период. Нижняя вялая асимметричный парапарез, нарушение осанки



Рис. 3.36. Полиомиелит, острый период. Понто-спинальная форма, парез мимических мышц слева, тетрапарез



Рис. 3.37. Полиомиелит. Распространенная бульбо-спинальная форма. Резидуальный период. Тетрапарез, ИВЛ



Рис. 3.38. Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит. Острый период. Проксимальный парез правой ноги



Рис. 3.39. Герпетический стоматит



Рис. 3.40. Герпес *simplex*. Поражение языка



Рис. 3.41. Герпес *simplex labialis*



Рис. 3.42. Герпес *simplex*



Рис. 3.43. Герпес *simplex*. Поражение глаз, кожи и слизистой оболочки полости рта



Рис. 3.44. Герпетический кератоконъюнктивит



Рис. 3.45



Рис. 3.46. Герпес *simplex genitalis*



Рис. 3.47. Ветряная оспа. Пятна, папулы, везикулы



Рис. 3.48. Ветряная оспа. Высыпания на слизистой оболочке нёба и десен



Рис. 3.49. Ветряная оспа. Везикулы с пупковидным вдавлением



Рис. 3.50. Ветряная оспа. Поли-
морфизм сыпи



Рис. 3.51. Ветряная оспа. Стадия
корочек



Рис. 3.52. Ветряная оспа. Геморраги-
ческая форма



Рис. 3.53. Опоясывающий герпес
в области туловища



Рис. 3.54. Опоясывающий герпес



Рис. 3.55. Врожденная цитомегалия.
Микроцефалия



Рис. 3.56. Гидроцефалия у ребенка с внутриутробной ЦМВ-инфекцией



Рис. 3.57. ЦМВ-инфекция, гепатоспленомегалия



Рис. 3.58. Инфекционный мононуклеоз. Увеличенные заднешейные лимфатические узлы. Дыхание полукрытым ртом



Рис. 3.59. Инфекционный мононуклеоз. Увеличенные переднешейные лимфатические узлы. Отечность шейной клетчатки



Рис. 3.60. Инфекционный мононуклеоз. Отечность миндалин и маленького язычка



Рис. 3.61. Инфекционный мононуклеоз. Сплошные наложения на миндалинах



Рис. 3.62. Инфекционный мононуклеоз. Ангина



Рис. 3.63. Инфекционный мононуклеоз, ангина, обструкция дыхательных путей



Рис. 3.64. Инфекционный мононуклеоз, гепатоспленомегалия



Рис. 3.65. Гепатит А. Насыщенная моча



Рис. 3.66. Гепатит А. Обесцвеченный кал



Рис. 3.67. Гепатит В. Печеночная кома I стадии



Рис. 3.68. Гепатит В. Печеночная кома II стадии



Рис. 3.69. Хронически активный гепатит. Иктеричность кожи и склер



Рис. 3.70. Цирроз печени. Расширенная венозная сеть в области живота (а) и спины (б)



Рис. 3.72 Мигрирующая эритема при иксодовом клещевом боррелиозе



Рис. 3.73 Выраженное просветление в центре мигрирующей эритемы при боррелиозе



Рис. 3.74. «Мишеневидная» мигрирующая эритема при иксодовом клещевом боррелиозе



Рис. 3.75. Паралич лицевого нерва слева при иксодовом клещевом боррелиозе



Рис. 3.76. Доброкачественная лимфоцитома в области ареолы правого соска при иксодовом клещевом боррелиозе



Рис. 3.77. Доброкачественная лимфоцитома в области мошонки при иксодовом клещевом боррелиозе



Рис. 3.78. Очаг хронического атрофического акродерматита при иксодовом клещевом боррелиозе



Рис. 3.79. Острая кишечная инфекция: а — первичный нейротоксикоз, фаза возбуждения, судорожная готовность; б — токсикоз с эксикозом. Потеря воды и электролитов. Судорожная готовность; в — токсикоз с эксикозом. Мраморность кожного покрова. Тонико-клонические судороги; г — эксикоз, кожная складка; д — тяжелая форма, дегидратация III степени



Рис. 3.80. Острая кишечная инфекция. Тяжелая форма, вариант дегидратации



Рис. 3.81. Шигеллез. Кал с примесью слизи и крови — «ректальный плевкок»



Рис. 3.82. Шигеллез. Кал с примесью слизи



Рис. 3.83. Сальмонеллез. Стул типа «болотной тины»



Рис. 3.84. Сальмонеллез, тяжелая форма, нейротоксикоз, потеря сознания



Рис. 3.85. Розеолезная сыпь при брюшном тифе

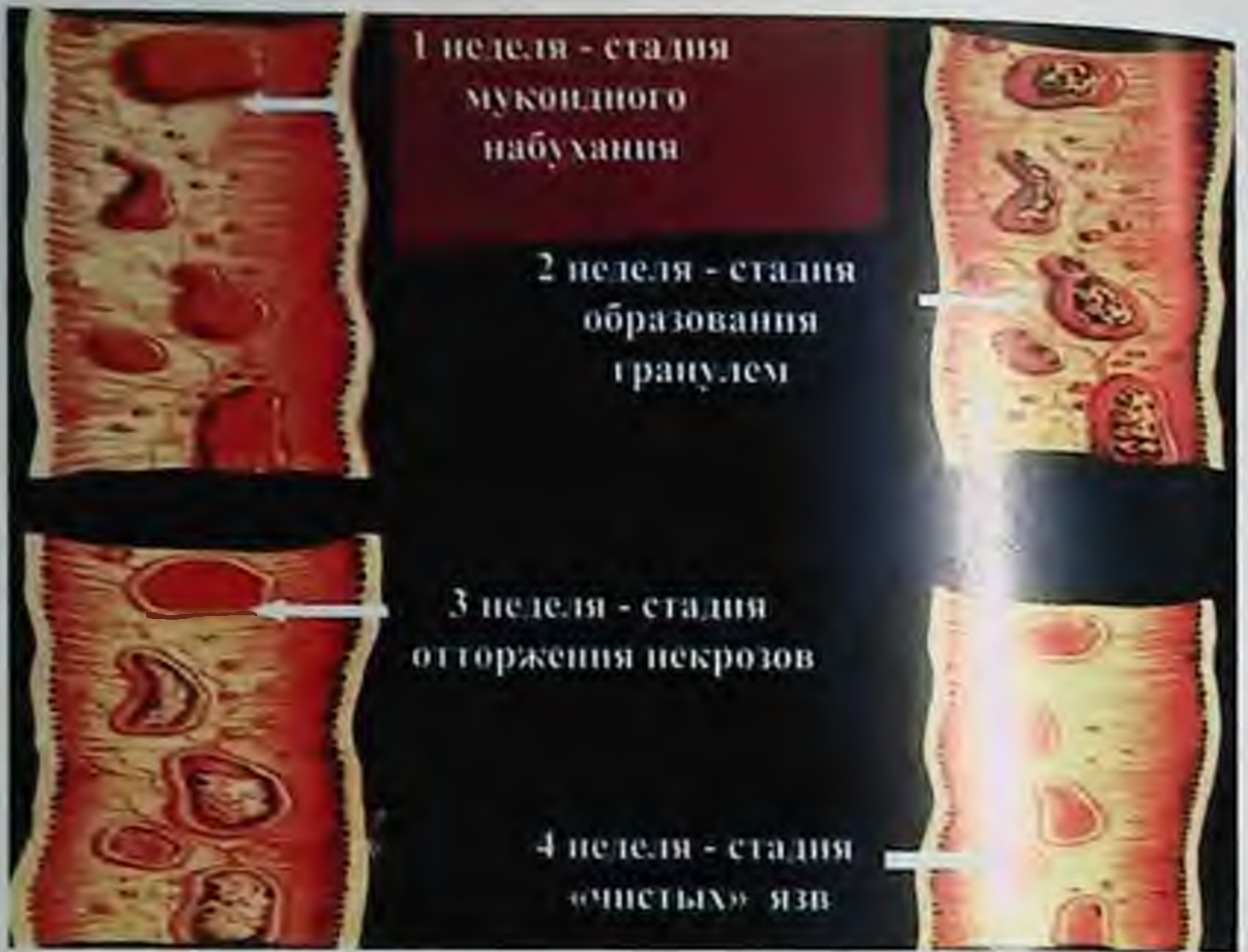


Рис. 3.86. Морфологические изменения при брюшном тифе в тонкой кишке в зависимости от сроков болезни



Рис. 3.87. Бурый налет на языке

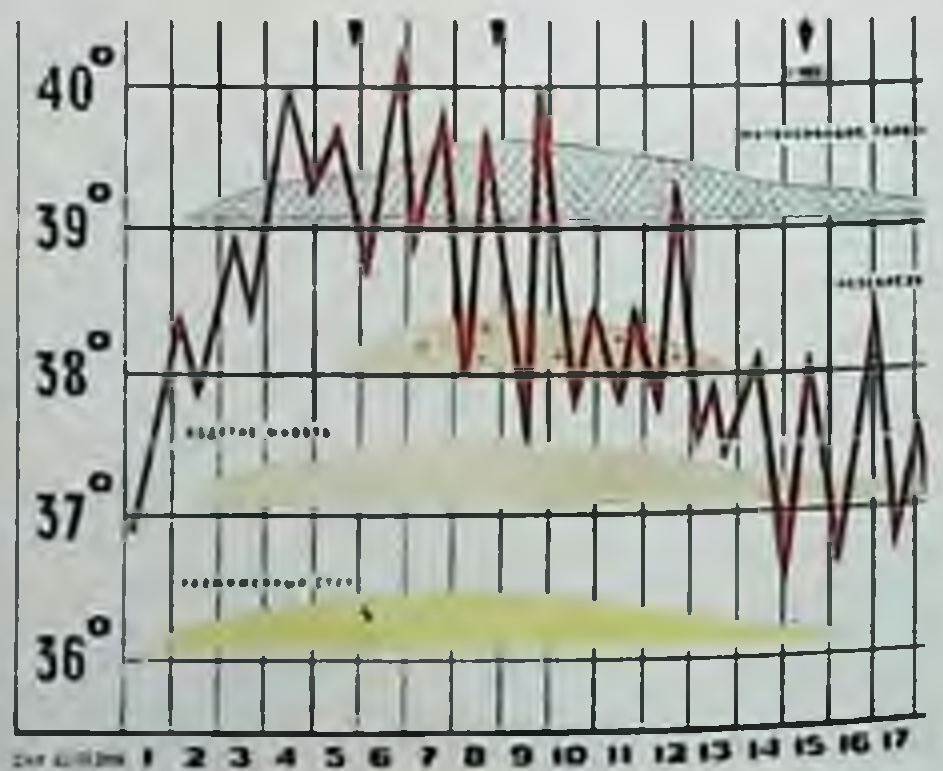


Рис. 3.88. Брюшной тиф. Типичная температурная кривая



Рис. 3.89. Столбняк. Характерные симптомы: а — опистотонус; б — сардоническая улыбка; в — напряжение мышц брюшной стенки; г — столбняк у новорожденного; д — возбудитель болезни



Рис. 3.90. Менингококкемия, кровоизлияние с некрозом в центре в области голеностопного сустава. Начало эпителизации



Рис. 3.91. Менингит с менингококкемией



Рис. 3.92. Менингококковая инфекция, менингококкемия, звездчатая геморрагическая сыпь с некрозом



Рис. 3.93. Менингококковая инфекция, менингококкемия



Рис. 3.94. Скарлатина, сыпь на туловище



Рис. 3.95. Скарлатина. Характерная мелкоточечная сыпь на лице и шее



Рис. 3.96. Скарлатина. Насыщенность сыпи в подмышечной впадине



Рис. 3.97. Скарлатина. Насыщенность сыпи в подмышечной впадине и кровоизлияния



Рис. 3.98. Скарлатина. Сыпь на задней поверхности бедер и голеней. Насыщенность складок



Рис. 3.99. Скарлатина. Насыщенность сыпи в локтевом сгибе



Рис. 3.100. Скарлатина. Симптом Пастиа



Рис. 3.101. Скарлатина. Геморрагическая мелкоточечная сыпь на животе. Белый демографизм



Рис. 3.102. Скарлатина. Крупнопластинчатое шелушение на кистях



Рис. 3.103. Скарлатина. Некротическая ангина слева



Рис. 3.104. Скарлатина. Фолликулярная ангина



Рис. 3.105. Скарлатина. «Малиновый» язык (а, б)



Рис. 3.106. Скарлатина. Типичная среднетяжелая форма



Рис. 3.107. Стрептококковая инфекция. Рожь голени, буллезно-геморрагическая форма



Рис. 3.108. Стафилококковая инфекция. Паронихия



Рис. 3.109. Стафилококковая инфекция. Фурункул



Рис. 3.110. Стафилококковая инфекция. Пиодермия лица



Рис. 3.111. Стафилококковый сепсис. Везикулопустулез



Рис. 3.112. Стафилококковая инфекция. Сепсис. Флегмона орбитальной области



Рис. 3.113. Стафилококковый сепсис. Высыпания на коже

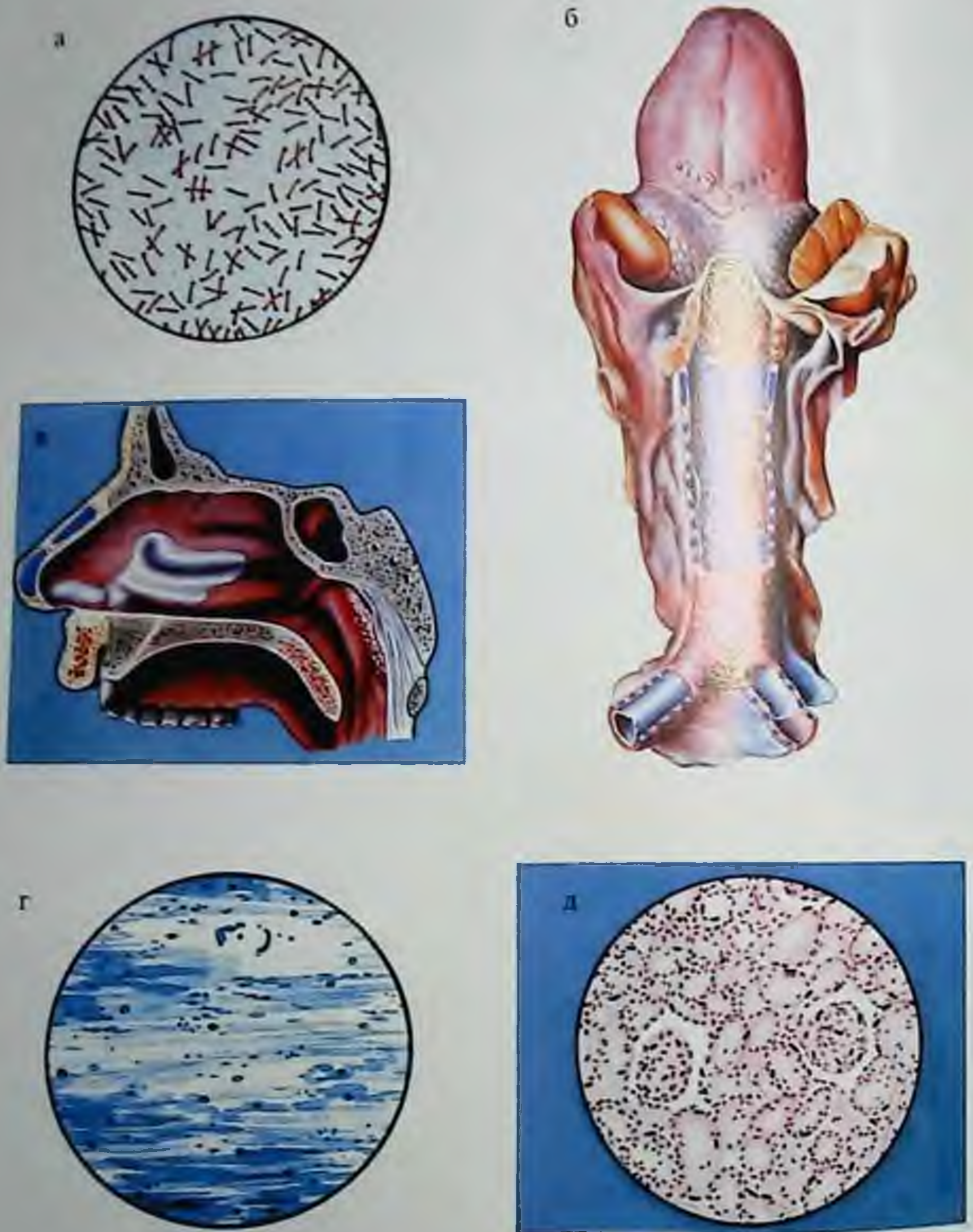


Рис. 3.114. Дифтерия. Этиология и патологическая анатомия: а — дифтерийная палочка; б — дифтерия дыхательных путей. Фибриновые пленки в области гортани, трахеи и бронхов; в — дифтерия носа; г — острый миокардит; д — токсическое поражение канальцев почек



Рис. 3.115. Дифтерия ротоглотки, локализованная форма. Пленчатый налет на правой миндалине



Рис. 3.116. Локализованная дифтерия ротоглотки. Пленчатая форма



Рис. 3.117. Дифтерия ротоглотки, распространенная форма



Рис. 3.118. Дифтерия ротоглотки



Рис. 3.119. Дифтерия ротоглотки, распространенные налеты на миндалинах, дужках и мягком нёбе



Рис. 3.120. Дифтерия ротоглотки, распространенная форма. Начало отторжения налетов



Рис. 3.121. Дифтерия ротоглотки, токсическая форма I степени



Рис 3.122. Дифтерия ротоглотки. Отек шеи и клетчатки



Рис. 3.123. Дифтерия ротоглотки, токсическая форма II степени



Рис. 3.124. Дифтерия ротоглотки, токсическая форма III степени



Рис. 3.125. Субтоксическая форма дифтерии ротоглотки (пленчатые налеты, отек язычка, передних дужек, мягкого нёба)



Рис. 3.126. Дифтерия носа



Рис. 3.127. Грибкерия слизистой оболочки щеки



Рис. 129. Кандидозная инфекция. Наложения на слизистой оболочке щеки и языка — «молочница»



Рис. 130. Кандидозная инфекция. Наложения на твёрдом нёбе



Рис. 131. Кандидозная инфекция. Поражение языка



а



б

Рис. 132. Кандидозная инфекция: а — хейлит; б — поражение ягодичной области



Рис. 133. Кандидоз промежности у новорожденного



Рис. 3.134. Кандидоз, поражение кожи лица, шеи, волосистой части головы



Рис. 3.135. Кандидозная инфекция. Поражение лица, ягодичной области, кистей рук и стоп



Рис. 3.136. Кандидоз, генерализованная форма, поражение кожи, менингит

Риккетсиозы группы клещевых пятнистых лихорадок

Группа клещевых пятнистых лихорадок — самая многочисленная в роде *Rickettsia*. объединяет пятнистую лихорадку Скалистых гор, марсельскую лихорадку, волынскую лихорадку, астраханскую лихорадку, везикулезный риккетсиоз, клещевой сыпной тиф Северной Азии и др.

Для риккетсиозов группы клещевых пятнистых лихорадок характерна сходная клиническая картина, проявляющаяся развитием на фоне лихорадочного состояния классической триады: первичный аффект, регионарный лимфаденит и экзантема.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A77.0. Пятнистая лихорадка, вызываемая *R. rickettsii* (лихорадка Скалистых гор).

A77.1. Пятнистая лихорадка, вызываемая *R. conorii* (марсельская лихорадка, астраханская лихорадка).

A77.2. Пятнистая лихорадка, вызываемая *R. sibirica*.

A77.3. Пятнистая лихорадка, вызываемая *R. australis*.

A77.8. Другие пятнистые лихорадки.

A77.9. Пятнистая лихорадка неуточненная.

Эпидемиология

Человек является случайной жертвой, так как представляет тупик в естественной циркуляции риккетсий.

Резервуар возбудителя — дикие (хищные и травоядные) и домашние животные. Переносчики — клещи рода *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Amblyomma*. В организме клеща риккетсии сохраняются длительно, возможна трансовариальная передача возбудителей. Заражение человека происходит при присасывании клеща во время посещения сельской местности (охота, рыбалка, туризм) либо при втирании гемолимфы раздавленного клеща в поврежденную кожу, слизистые оболочки глаз, носа. Частые случаи заражения при посещении сафари в африканской саванне. Иногда заражение возможно при заносе клещей в жилье человека домашними животными, а также с травой, цветами. *Отсутствие анамнестических указаний на присасывание клеща не исключает развитие заболевания.*

Риккетсиозы группы клещевых пятнистых лихорадок распространены в Южной Европе, странах Ближнего Востока, Юго-Восточной Азии, Южной Африки, южных штатах США, Мексике.

В России эндемичными считаются районы Южного Федерального округа (Астраханская, Волгоградская области, Ставропольский край), Сибири, Дальнего Востока.

Патогенез

На месте присасывания клеща возникает первичный аффект в виде участка воспаления с последующим центральным некрозом и изъязвлением. Из первичного очага возбудитель лимфогенным путем попадает в регионарные лимфатические узлы, развивается лимфаденит. Затем происходит гематогенная фаза инфекции с проникновением риккетсий в эндотелий мелких сосудов, что ведет к развитию специфического васкулита. Выраженность сосудистых

изменений коррелирует с тяжестью заболевания, что связано с риккетсиемией и токсемией.

Клинические проявления

Инкубационный период зависит от вида возбудителя и колеблется от 2 дней до 1 мес (в среднем 5–14 дней).

На месте присасывания клеща развивается локальное воспаление с формированием плотной корочки/струпа темно-бордового или черного цвета с перифокальным воспалением и возможными отсевами (первичный аффект), регионарный лимфаденит. Одновременно повышается температура тела, появляются озноб, недомогание, головные и мышечные боли. Лихорадка длится до 10 сут. На высоте лихорадки (обычно на 2–3-й день) появляется обильная полиморфная розеолезная, папулезная и/или везикулезная сыпь. В тяжелых случаях сыпь наблюдается по всему телу, в том числе на лице и подошвах. Развивается геморрагическая экзантема, ДВС-синдром, синдром полиорганной недостаточности, инфекционно-токсический шок.

Течение

При назначении антибактериальной терапии нормализация температуры происходит в течение 48 ч от начала лечения. *Если в течение этого времени лихорадка сохраняется, то диагноз «риккетсиоз» можно поставить под сомнение.* Иногда бывает атипичное течение болезни — без первичного аффекта, регионарного лимфаденита или без высыпаний.

Наиболее тяжело протекают лихорадка цуцугамуши и лихорадка Скалистых гор.

Диагноз

Диагноз ставится на основании данных эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичном регионе, сезон активности клещей), характерной клинической картины (лихорадка, первичный аффект в месте присасывания клеща, регионарный лимфаденит, полиморфная экзантема) и верификации возбудителя.

Диагностика

Инструментальные исследования: УЗИ регионарных лимфоузлов, ЭКГ.

Изменения в лабораторных показателях: в крови определяются умеренный нейтрофиллез на фоне нормального или повышенного количества лейкоцитов, относительная лимфопения; СОЭ повышена, повышение С-реактивного белка.

Специфическая диагностика: ПЦР-исследование плазмы крови, соскоба с места первичного аффекта. На 2-й неделе — серологическая диагностика (непрямая РИФ со специфическим антигеном, ИФА, РСК).

Лечение

Этиотропная терапия: доксициклин в возрастных дозах в течение 7–14 дней. Для детей младше 8 лет — макролидные антибиотики.

Патогенетическая терапия: жаропонижающие препараты, регидратация. В тяжелых случаях — глюкокортикоидные гормоны, посиндромная терапия.

Профилактика

Вакцинопрофилактика не разработана.

Неспецифическая профилактика предполагает индивидуальную и коллективную защиту детей от нападения клещей, своевременное удаление клещей с тела, протирание мест укуса спиртом или раствором йода. Возможен профилактический прием доксицилина после присасывания клеща.

Лихорадка цуцугамуши

Лихорадка цуцугамуши — острый зоонозный трансмиссивный природно-очаговый риккетсиоз, характеризующийся лихорадкой, макулопапулезной сыпью и первичным аффектом с лимфаденитом.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A75.3. Тиф, вызываемый *Rickettsia tsutsugamushi* (от англ. *Scrub typhus*).

Этиология

Возбудитель болезни — *Orientia tsutsugamushi*, род *Orientia*, семейство *Rickettsiaceae*. *Tsutsugamushi* в переводе с японского означает «клещевая болезнь» («цуцуга» переводится как слабость, болезнь, а «муши» — клещ, насекомое). Различают 6 серологических групп, отличающихся вирулентностью, что определяет тяжесть заболевания. Морфологически *O. tsutsugamushi* сходны с другими риккетсиями.

Эпидемиология

Основной резервуар и источник *O. tsutsugamushi* — личинки краснотелковых клещей, у которых происходит трансовариальная передача возбудителя (взрослые особи клеща кровью не питаются), а также их прокормители — мелкие грызуны.

Заболевание распространено в странах Юго-Восточной Азии (Вьетнам, Камбоджа, Таиланд, Филиппины, Малайзия и т.д.), Японии, Китае, Индии. В России заболевание встречается в южных районах Приморского края.

Человек заражается во время пребывания в природном очаге (сидя на песке, в траве). Время питания личинок короткое (несколько минут). Как правило, их присасывание остается незамеченным. От человека к человеку заболевание не передается.

Патогенез

В месте входных ворот развивается очаговое поражение кожи — первичный аффект. По лимфатическим путям *O. tsutsugamushi* достигают регионарных лимфоузлов, развивается лимфаденит. Следующим этапом становится поступление возбудителя в кровь (риккетсиемия): развивается поражение эндотелия сосудов, панваскулит, поражение паренхиматозных органов, генерализованный лимфаденит.

Инкубационный период: от 5 до 21 дня.

Клинические проявления

Клинические проявления сходны с риккетсиозами группы клещевых пятнистых лихорадок (наличие первичного аффекта и регионарного лимфаденита). Наиболее характерные локализации аффекта: естественные складки кожи, паховые, подмышечные области, промежность. На фоне лихорадки выражен интоксикационный синдром (отсутствие аппетита, головная боль, нарушение сна), симптомы васкулита (гиперемия лица, склерит, сыпь). По сравне-

нию с риккетсиозами группы клещевых пятнистых лихорадок лихорадка цуцугамуши чаще протекает в тяжелых формах с возникновением инфекционно-токсического шока, респираторного дистресс-синдрома. При лихорадке цуцугамуши развивается экссудативное воспаление серозных оболочек с перикардитом, плевритом, перитонитом и накоплением беловато-желтоватого экссудата.

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании эпидемиологических данных (пребывание в эндемичном регионе), клинической картины и верификации возбудителя.

Диагностика

Специфическая диагностика. Наиболее эффективный метод — ПЦР в плазме крови и соскобе с места первичного аффекта. Серологическая диагностика проводится с помощью РСК, непрямой РИФ, ИФА.

Лечение

Лечение — аналогичное, как и при других риккетсиозах: антибиотики тетрациклинового ряда (доксциклин в суточной дозе 200 мг в течение 7 дней), макролиды (у детей младше 8 лет). Без применения антибиотиков летальность при лихорадке цуцугамуши составляет 20–40%.

Профилактика

Профилактика такая же, как и при других клещевых риккетсиозах. Большое значение имеет личная профилактика с применением средств, предупреждающих нападение клещей.

КУ-ЛИХОРАДКА

Ку-лихорадка — природно-очаговое, зоонозное инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, развитием бронхита, специфической пневмонии, поражением ЦНС и других систем организма, возможностью перехода в хроническую форму. Представляет важную медико-социальную проблему в связи с широким распространением возбудителя на территории России, многообразием путей передачи инфекции.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра А78. Ку-лихорадка.

Этиология

Возбудитель Ку-лихорадки — *Coxiella burnetii* (порядок *Leginellales*, семейство *Coxiellaceae*, род *Coxiella*). Относится ко 2-й группе патогенности.

C. burnetii — грамотрицательный микроорганизм, размножается внутриклеточно, способен к образованию спор, устойчивых в окружающей среде.

C. burnetii выдерживают кипячение в течение 5 мин, нагревание до 90 °С — в течение часа (не погибают при пастеризации молока). Сохраняются в сухих фекалиях клещей до 1,5 лет, в сухих фекалиях и моче зараженных животных — несколько недель, в шерсти животных — 9–12 мес, в сыром молоке, хранящемся в холодильнике, — до 25 дней, в сливочном масле, домашнем сыре, брынзе — несколько месяцев, в мясе — до 30 дней. При низких температурах

(минус 5–8 °С) сохраняют жизнеспособность в течение нескольких месяцев (в замороженных инфицированных мясных и молочных продуктах кокциеллы остаются жизнеспособными в течение всего срока хранения). Обладают высокой инвазивностью — проникают через слизистые оболочки и поврежденную кожу. Обладают высокой вирулентностью для человека: инфекционная доза может составлять менее 10 клеток.

Эпидемиология

Переносчик — иксодовые, частично гамазовые и аргасовые клещи. Резервуар — птицы, дикие млекопитающие, домашние животные, которые выделяют кокциелл в окружающую среду с мочой, фекалиями, молоком, околоплодными водами, мокротой. Заражение человека происходит при употреблении зараженной воды, молока и молочных продуктов, яиц; при вдыхании пыли, содержащей взвесь сухих фекалий зараженных животных или клещей; при уходе за больными животными, обработке животного сырья (кожи, шерсти, меха) через слизистые оболочки и микротравмы кожи; трансмиссивно при присасывании зараженного клеща. Возможно лабораторное заражение при работе с культурой кокциелл. Больной человек редко бывает источником инфекции, хотя выделяет *C. burnetii* с мокротой. Дети могут заразиться через грудное молоко больной матери.

Патоморфология

В патологоанатомическом отношении Ку-лихорадка представляет собой инфекционный доброкачественный ретикулоэндотелиоз без развития эндовакулита. Размножение кокциелл происходит в основном в клетках ретикулоэндотелиальной системы и в меньшей степени — в клетках сосудистого эпителия и в макрофагах. Наибольшие изменения обнаруживаются в легких, сердечно-сосудистой системе, печени и селезенке.

Клиническая картина

Инкубационный период длится от 3 до 32 дней.

У человека кокциеллез характеризуется полиморфизмом клинической картины, часто подострым и хроническим течением. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до высоких значений, разбитости, слабости, жара, головной боли, потливости. С первых дней болезни появляются гиперемия и одутловатость лица, инъекция сосудов склер, гиперемия слизистых оболочек миндалин, мягкого нёба, нередко — энантема. Часто на высоте заболевания бывают трахеит, трахеобронхит или бронхит; возможно развитие очаговой пневмонии, редко — плевропневмонии. Течение пневмонии торпидное. Практически у всех больных отмечаются головная боль, бессонница, неустойчивость психики, возможны галлюцинации, боли в глазных яблоках и мышечные боли. Некоторые пациенты жалуются на боли в животе, возможно расстройство стула, в тяжелых случаях — развитие серозного менингита и энцефалита.

Ведущий симптом при Ку-лихорадке — длительное повышение температуры. Обычно лихорадка постоянная или ремиттирующая, сопровождается потами, часто ознобом. Продолжительность лихорадки — от нескольких дней до 3–4 нед и более.

Общее состояние больных при Ку-лихорадке остается удовлетворительным или среднетяжелым на протяжении всей болезни. Выраженность поражения отдельных органов и систем во многом зависит от пути инфицирования. У одних больных преобладают симптомы поражения нервной системы, у других — органов дыхания, у третьих — ЖКТ. Это создает многообразие клинических проявлений Ку-лихорадки и затрудняет диагностику.

Различают легкие, среднетяжелые и тяжелые формы болезни. В очагах инфекции у детей нередко регистрируются стертые и субклинические формы, диагностируемые серологическими методами.

Течение болезни может быть острым (до 2—3 нед), подострым (до 1,5 мес) и хроническим (до 1 года). Возможны рецидивы. Хроническая форма с развитием хронического эндокардита чаще всего развивается у пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца, после установки искусственных клапанов.

Диагностика

Ку-лихорадку можно заподозрить в эндемическом очаге на основании длительного повышения температуры с потами, мышечными болями, артралгиями, головными болями.

Специфическая диагностика. Диагноз коксиеллеза у человека считают установленным при лабораторном подтверждении любым из существующих методов (серологическим, молекулярно-генетическим и др.), а также при подтвержденном случае коксиеллеза у контактного животного. Серологические исследования проводят в «парных сыворотках» (двукратно с промежутком 10—12 дней). 4-кратное увеличение титра, как правило, служит свидетельством острого заболевания. Для разграничения острой и хронической Ку-лихорадки проводится непрямая РИФ для выявления антител I и II фазы.

Лечение

Лечение проводится антибиотиками из группы тетрациклина (доксциклин) и хлорамфеникола в возрастных дозах в течение 8—10 дней и симптоматическими средствами. При хроническом коксиеллезе у пациентов с пороками сердца антибактериальная терапия длительная (до нескольких месяцев). При непереносимости тетрациклинов возможно назначение рифампицина, макролидов (азитромицин), фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин).

Диспансерное наблюдение

После выписки из стационара больные подлежат диспансерному наблюдению врача-инфекциониста 2 раза в год в течение 2 лет.

Профилактика

Специфическая профилактика. Для активной иммунизации у лиц старше 18 лет предложена живая вакцина М-44, которую вводят строго по эпидемиологическим показаниям.

Неспецифическая профилактика направлена на истребление клещей в природе, защиту домашних животных от нападения клещей, строгое соблюдение карантина в отношении больных животных. Большое значение имеет санитарно-просветительная работа среди населения, особенно в эндемических очагах.

Важно строго соблюдать правила личной профилактики при уходе за больными домашними животными. Разрешается употребление только кипяченого молока.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику риккетсиям.
2. Перечислите три основные группы заболеваний, вызываемые риккетсиями.
3. Почему Ку-лихорадка представляет важную медико-социальную проблему?
4. Перечислите пути передачи Ку-лихорадки.
5. Перечислите методы профилактики риккетсиозов и Ку-лихорадки.

Список литературы

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Юшука, Ю.В. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.
2. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека: руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ, 2002. 475 с.
3. Малеев В.В. Обзор европейских рекомендаций по диагностике клещевых бактериальных инфекций // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. № 2. С. 130–153.
4. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.2811-10 «Профилактика коксидиоза (лихорадка Ку)».
5. Тарасевич И.В. Астраханская пятнистая лихорадка. М.: Медицина, 2002. 176 с.
6. Тарасевич И.В. Современные представления о риккетсиозах // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. № 2. С. 119–129.

СПИРОХЕТОЗЫ

Спирохетозы — группа инфекционных заболеваний, вызываемых патогенными спирохетами: трепонемами (сифилис, пинта и др.), боррелиями (вшиная и клещевая возвратные лихорадки, иксодовый клещевой боррелиоз — болезнь Лайма) и лептоспирами (лептоспироз).

Возвратные лихорадки

Возвратными лихорадками называют вшиный (эпидемический) и клещевой (эндемический) спирохетозы — трансмиссивные заболевания, вызываемые спирохетами рода *Borrelia*.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A68.0. Вшиная возвратная лихорадка.

A68.1. Эпидемический возвратный тиф (в англоязычном варианте Международной классификации болезней 10-го пересмотра A68.1. Tick-borne relapsing fever).

Вшиная возвратная лихорадка

Вшиная возвратная лихорадка (эпидемическая возвратная лихорадка, эпидемический возвратный тиф) — острая инфекционная болезнь, передаваемая

вшами, сопровождающаяся приступообразной лихорадкой, головными и мышечными болями, увеличением печени и селезенки, нередко с развитием синдрома желтухи.

Этиология

Возбудитель — грамотрицательная анаэробная спирохета *Borrelia recurrentis*, имеет форму извитой нити с 6–8 завитками. Обладает подвижностью, содержит эндотоксин. Боррелии являются облигатными паразитами, способными существовать только в организме человека.

Эпидемиология

Вшиная возвратная лихорадка — типичный антропоноз. Источником инфекции является только больной человек.

Возбудитель в большом количестве обнаруживается в крови больного в лихорадочном периоде, во время апирексии (промежуток между двумя приступами перемежающейся лихорадки) концентрация возбудителя в крови ничтожна, поэтому больной в этом периоде практически не представляет эпидемической опасности. Передача инфекции осуществляется исключительно вшами, в первую очередь платяными, изредка головными и лобковыми. Возбудитель вместе с кровью больного попадает в кишечник вши, где частично разрушается, а частично проникает в гемолимфу и быстро размножается, заполняя все лакунарное пространство вши. Вошь особенно опасна с 5–6-го дня после инфицирующего кровососания. Поскольку боррелии находятся в замкнутой гемолимфе вши и не выходят в ее кишечник, заражение человека может произойти только при ее раздавливании и попадании высвобождающихся при этом спирохет на поврежденные участки кожи.

Восприимчивость к вшиной возвратной лихорадке всеобщая. При определенных социально-бытовых условиях и большой завшивленности населения в прошлом вшиный возвратный тиф принимал характер эпидемий, поэтому был назван эпидемическим. В настоящее время в РФ вшиная возвратная лихорадка ликвидирована и встречается в регионах с неблагоприятными санитарно-гигиеническими условиями, в основном в странах Африки, некоторых странах Азии.

Патогенез

После попадания в кровь восприимчивого человека боррелии захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы и в них размножаются. Этот период соответствует периоду инкубации. Достигнув определенной концентрации, боррелии попадают в общий кровоток, что знаменует собой начало клинических проявлений. Циркулирующие в крови боррелии нейтрализуются специфическими антителами, образуя вместе с форменными элементами крови агрегаты, которые тромбируют мелкие капилляры различных органов, вызывая геморрагические инфаркты. Агрегаты из боррелий, антител и форменных элементов крови подвергаются фагоцитозу и лизису, что означает окончание приступа. Однако не все боррелии при этом погибают, часть из них образуют новую генерацию боррелий, которые размножаются во время апирексии в ретикулоэндотелиальных клетках костного мозга, селезенке и других органах. Новая генерация боррелий с измененной антигенной структурой по-

вторно попадает в кровоток и обуславливает 2-й приступ болезни, который завершается после образования новых антител. Такие циклы могут повторяться несколько раз. При благоприятном исходе вырабатывается комплекс антител, способный полностью нейтрализовать все возможные антигенные вариации боррелии у больного, и болезнь заканчивается выздоровлением.

Патоморфология

Патоморфологические изменения включают в себя гемостаз с кровоизлияниями, периваскулярными инфильтратами с многочисленными миллиарными некрозами и мелкими инфарктами в селезенке, печени, костном мозге и ЦНС. Наиболее сильно при вшиной возвратной лихорадке поражается селезенка. Она достигает больших размеров, ее ткань размягчается, капсула напряжена и подвержена разрывам.

Клинические проявления

Инкубационный период составляет от 3 до 14 дней.

Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 39–40 °С, озноба, появления чувства жара. На высоте лихорадки возникают сильные головные боли, слабость, бессонница, гиперестезия, боли в пояснице и особенно в икроножных мышцах. Кожа больного сухая, горячая на ощупь, с 3–4-го дня отмечается желтушность кожных покровов и склер. Резко выражена тахикардия, дыхание учащено. Язык сухой, густо обложен белым налетом. Аппетит полностью отсутствует, больной испытывает жажду. С первых дней быстро увеличиваются селезенка и печень. Во время приступа лицо больного гиперемировано, сосуды склер и конъюнктив инъектированы. Количество мочи значительно уменьшено. В редких случаях имеются различные высыпания. Наблюдаются носовые кровотечения. Иногда возможна диарея с примесью слизи.

Первый приступ продолжается 5–8 дней (от 3 до 13 дней). Далее следует безлихорадочный период длительностью около 6–8 дней. Нормализация температуры тела происходит критически, с обильным потоотделением, возможно падение АД. После нормализации температуры состояние больного быстро улучшается, но сохраняются общая слабость и снижение аппетита. На этом заболевание может закончиться, хотя более чем в половине случаев за периодом апиреksии следует повторный приступ, меньший по длительности (3–4 дня), с аналогичными клиническими проявлениями, нередко более выраженными. Таких приступов бывает не более 3–5, каждый последующий приступ короче и несколько легче предыдущего, а период апиреksии удлиняется.

У детей раннего возраста вшиная возвратная лихорадка — большая редкость ввиду их относительной изолированности. Заболевание проявляется теми же симптомами, что и у детей более старшего возраста. Однако у детей раннего возраста начальный симптомокомплекс часто сопровождается повторной рвотой, расстройством стула, язык обычно остается влажным, тифозный статус возникает крайне редко, падения сердечной деятельности и сосудистого коллапса не бывает, мышечные боли непостоянны, осложнения возникают редко.

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании высокой лихорадки с ознобом, потами, мышечными болями, увеличения селезенки, печени, легкой иктеричности кожи и склер, повторных приступов заболевания.

Диагностика

В общем анализе крови — анемия, умеренная эритроцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ. В периоде апирексии уровень лейкоцитов может быть в норме.

Специфическая диагностика заключается в обнаружении в крови большого боррелий на высоте приступа методом толстой капли с окраской по Романовскому—Гимзе. Эффективно определение ДНК боррелий в крови методом ПЦР. Используют непрямую РИФ (с 5–7-го дня болезни).

Лечение

Лечение проводится антибиотиками: бензилпенициллин, амоксициллин, доксициклин, тетрациклин, эритромицин в возрастных дозах в течение 7–10 дней. Назначают также патогенетические и симптоматические средства.

Профилактика

Большое значение имеют раннее выявление и госпитализация больных. В очаге инфекции проводится дезинфекция, за очагом устанавливается наблюдение. Проводится борьба с завшивленностью.

Клещевая возвратная лихорадка

Клещевая возвратная лихорадка (эндемическая возвратная лихорадка) — острая инфекционная болезнь, вызываемая боррелиями из группы возвратных лихорадок, передается клещами, проявляется развитием первичного аффекта и повторными приступами лихорадки с периодами апирексии.

Этиология

В настоящее время известно более 15 видов боррелий, вызывающих клещевую возвратную лихорадку, объединенных в группу «возвратных лихорадок». По морфологическим и биологическим свойствам они тождественны боррелиям вшиной возвратной лихорадки, но различны в иммунологическом отношении. Являются анаэробными грамотрицательными спирохетами.

Эпидемиология

Клещевая возвратная лихорадка — природно-очаговое трансмиссивное заболевание. Резервуаром инфекции в природных очагах являются различные грызуны — песчанки, тушканчики, хомяки, дикобразы, а также шакалы и другие животные, в организме которых сохраняются спирохеты. Переносчиками служат аргасовые клещи рода *Alectorobius* (*Ornithodores*). Клещей можно рассматривать как резервуар инфекции, поскольку они сохраняют возбудитель пожизненно (трансфазово) и передают его трансвариально своему потомству. Люди заболевают в очагах инфекции после нападения инфицированных клещей. В отличие от вшиной возвратной лихорадки, клещевая не вызывает эпидемий и в связи с природной очаговостью названа *эндемической*.

Клещевая возвратная лихорадка встречается на территории Евразии, Америки и Африки в пределах ареалов обитания клеща-переносчика. На территории

рФ природные очаги зарегистрированы в Краснодарском и Ставропольском крае, республике Дагестан.

Патогенез и патологоанатомические изменения

Патогенез и патологоанатомические изменения при клещевой возвратной лихорадке сходны с таковыми при возвратном вшином тифе.

Клинические проявления

Инкубационный период составляет от 4 до 20 дней (в среднем 11–12 дней).

В месте присасывания клеща часто можно обнаружить первичный аффект. Сначала появляется гиперемия кожи, через сутки на этом месте возникает папула, окруженная зоной гиперемии. В таком виде первичный аффект сохраняется в течение нескольких недель. Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 39–40 °С, появления озноба, головных и мышечных болей. Лицо больного гиперемировано, склеры инъектированы. На высоте лихорадки появляется слабая иктеричность склер, язык обложен, увеличиваются селезенка и печень, возможны явления бронхита и расстройства кишечника. Состояние ребенка может быть тяжелым. Однако в целом заболевание протекает значительно легче, чем возвратный вшиный тиф.

Лихорадочный период во время первого приступа обычно не превышает 2–4 дней. Вслед за этим температура тела критически падает с сильным потоотделением. Состояние больного быстро улучшается. Продолжительность безлихорадочного периода — от нескольких дней до 3–4 нед. Повторный приступ также начинается внезапно, с подъема температуры тела и полного возврата всех характерных симптомов. Однако повторные приступы протекают несколько легче, они короче, а периоды апирексии становятся более продолжительными. При клещевой возвратной лихорадке возможны 10 приступов и более. Болезнь может длиться несколько месяцев.

Клещевая возвратная лихорадка отличается от вшиной рядом клинических особенностей. В частности, приступов значительно больше, но они короче, общее состояние больного во время лихорадочного приступа менее тяжелое, вместо адинамии возможно появление возбуждения, бреда, галлюцинаций.

Диагноз

Диагноз клещевой возвратной лихорадки устанавливают на основании обнаружения первичного аффекта на месте укуса клеща, приступообразного течения болезни, увеличения печени, селезенки.

Диагностика

В общем анализе крови анемия, умеренная эритроцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ.

Для подтверждения диагноза исследуют кровь методом толстой капли с окраской по Романовскому–Гимзе, проводится постановка РСК, реакции преципитации. В последнее время стала возможна иммунологическая диагностика — определение антител анти-Glrq методом ИФА.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с возвратным вшиным тифом, малярией, бруцеллезом: при них не наблюдается первичный аффект.

Лечение

Лечение проводится антибиотиками: бензилпенициллин, амоксициллин, доксициклин, эритромицин в возрастных дозах в течение 7–10 дней. Назначают также патогенетические и симптоматические средства.

Профилактика

Профилактика направлена на борьбу с клещами и защиту людей от нападения клещей в природных очагах. Одновременно проводят мероприятия по борьбе с грызунами.

Вопросы для самоконтроля

1. Укажите возбудителей возвратных лихорадок, различия в путях передачи вшивой и клещевой возвратной лихорадок.
2. Почему вшивая возвратная лихорадка называется эпидемической, а клещевая — эндемической?
3. Укажите основные различия между клещевой и вшивой возвратными лихорадками.
4. Перечислите методы лабораторной диагностики.
5. Перечислите антибактериальные препараты, используемые для лечения возвратных лихорадок, укажите длительность терапии.

Список литературы

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.
2. Инфекционные болезни: учебник / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. Ч. 1. СПб.: Фолиант, 2000.
4. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases / eds J.E. Bennett, R. Dolin, M.J. Blaser. 8th ed. Philadelphia, 2015.

Иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)

Иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) — природно-очаговое инфекционное заболевание, вызываемое боррелиями, с трансмиссивным механизмом передачи. Характеризуется развитием локализованной мигрирующей эритемы в месте присасывания клеща; при отсутствии этиотропной терапии — поражением различных систем и органов (преимущественно нервной системы, сердца, опорно-двигательного аппарата, кожи).

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A69.2. Болезнь Лайма.

L90.4. Акродерматит хронический атрофический.

M01.2. Артрит при болезни Лайма.

Этиология

Возбудитель иксодового клещевого боррелиоза — спирохеты вида *Borrelia burgdorferi*, названные по фамилии их первооткрывателя, Вилли Бургдорфера. Существует до 20 генотипов *B. burgdorferi*, вызывающих боррелиоз, которые объединены в комплекс *B. Burgdorferi sensu lato* («в широком смысле»).

B. burgdorferi — грамотрицательные анаэробы, персистирующие внутриклеточно. Обладают широким спектром функциональных антигенов, что обеспечивает высокую инвазивность и способность к диссеминации. Антигенная вариабельность снижает эффективность адаптивного иммунитета, а некоторые антигены — эффективность врожденного иммунитета, в частности системы комплемента. Боррелии плохо растут на питательных средах.

Эпидемиология

Иксодовый клещевой боррелиоз — природно-очаговое трансмиссивное заболевание, передаваемое клещами. Природные очаги иксодового клещевого боррелиоза распространены в Северном полушарии, на территории Северной Америки и Евразии. Переносчики — клещи рода *Ixodes*, на территории РФ распространено 2 вида — *I. persulcatus* (таежный клещ) и *I. ricinus* (собачий клещ). Резервуар возбудителя — мелкие и крупные млекопитающие, птицы. Для боррелиоза характерна весенне-летняя сезонность, но на территориях, где распространен собачий клещ (*I. ricinus*), заболевание регистрируется вплоть до октября из-за дополнительного периода активности этого клеща.

Боррелиоз не передается от человека к человеку.

Патогенез

Патогенез боррелиоза сложен и основан на нескольких факторах: адаптивный синтез различных функциональных антигенов в зависимости от микроокружения; наличие подвижности, факторов адгезии к различным тканям, включая эндотелий и соединительную ткань; способность ингибировать активность системы комплемента; способность изменять экспрессию антигенов на мембране и изменять структуру их эпитопов, снижая эффективность гуморального иммунного ответа.

В месте инокуляции боррелий после инкубации происходит их миграция к периферии кожи с образованием мигрирующей эритемы и регионарного лимфаденита как проявления иммунного ответа пациента. В дальнейшем боррелии могут распространяться гематогенным и лимфогенным путями в различные системы органов.

Классификация

Современная классификация боррелиоза основана на клинической картине (проявления локализованы в месте присасывания или произошла диссеминация от места присасывания) и на времени появления симптомов после присасывания клеща (ранний и поздний).

Выделяют 3 стадии боррелиоза.

- ▶ **1-я стадия (ранняя локализованная)** — от нескольких дней до месяца после присасывания; проявляется развитием в месте присасывания мигрирующей эритемы, регионарной лимфаденопатии, лихорадкой и симптомами интоксикации.
- ▶ **2-я стадия (ранняя диссеминированная)** — от нескольких недель до нескольких месяцев после присасывания; в результате распространения возбудителя в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы.

► **3-я стадия (поздняя)** — от нескольких месяцев до нескольких лет после присасывания; характеризуется выраженным поражением органов и систем.

Следует учитывать, что стадии не обязательно сменяют друг друга, возможно появление симптомов 2-й и 3-й стадий без предшествующего развития 1-й стадии, инкубационный период при этом удлиняется.

Клинические проявления

Инкубационный период — от 3 до 30 дней (в среднем 10–14 дней).

1-я стадия (ранней локализованной инфекции) в большинстве случаев протекает с появлением патогномичного признака — образования в месте присасывания клеща мигрирующей эритемы и появления регионарного к месту присасывания лимфаденита. Появление мигрирующей эритемы может сопровождаться кратковременной лихорадкой и развитием интоксикационного синдрома, больных беспокоят недомогание, нарушение сна, слабость, головная боль, тошнота, миалгии, артралгии, боли в костях, реже — ригидность мышц шеи, склерит, конъюнктивит.

Характерными признаками мигрирующей эритемы являются появление в месте присасывания клеща очага гиперемии округлой формы с четкими границами (рис. 3.72, см. цв. вклейку) не ранее чем через 3 сут от присасывания, центробежный рост эритемы, отсутствие выраженного зуда, болезненности, тенденция к самостоятельному разрешению примерно через 3–4 нед от появления, выраженное побледнение после начала антибиотикотерапии и отсутствие эффекта от местного лечения, включая топические глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты. Диаметр эритемы может достигать 60 см и более, однако диагностически значимым является диаметр не менее 5 см на туловище, конечностях и не менее 3 см на коже головы. Возможны различные варианты мигрирующей эритемы: с просветлением в центре (рис. 3.73, см. цв. вклейку), в виде колец (напоминает мишень) (рис. 3.74, см. цв. вклейку), гомогенно окрашенная без просветления. Следует различать мигрирующую эритему от местной реакции на присасывание клеща, которая развивается в первые 48 ч от присасывания и, как правило, сопровождается выраженным зудом или жжением, проходит самостоятельно или на фоне применения антигистаминных препаратов за 1–2 дня.

При развитии лихорадки и интоксикационного синдрома без появления эритемы в месте присасывания иксодовый клещевой боррелиоз следует дифференцировать с заболеванием, вызываемым *B. Miyamotoi*, которое, как правило, не сопровождается развитием эритемы.

2-я стадия (ранней диссеминированной инфекции) развивается в результате диссеминации возбудителя из места инокуляции. Наиболее характерно поражение нервной системы в виде невритов, полинейропатии, серозного менингита. Для взрослых характерно развитие менингоградикулоневрита — синдрома Баннварта. Для детей наиболее характерно развитие неврита лицевого нерва с одной или двух сторон в виде внезапного появления снижения мышечной силы мимической мускулатуры (рис. 3.75, см. цв. вклейку). Нередко невриту сопутствует развитие серозного менингита, однако менингеальные симптомы выражены неярко, в основном менингит выявляется по результатам анализа

ликвора. Поражение сердца в основном протекает в виде атриовентрикулярной блокады, которая приобретает так называемое «флуктуирующее» течение — степень блокады может изменяться в течение суток. Для 2-й стадии характерно поражение кожи в виде образования вторичных эритем — очагов гиперемии, схожих по внешнему виду с мигрирующей эритемой, но меньших по диаметру, развивающихся не в месте присасывания клеща и разрешающихся быстрее. Также характерно появление «доброкачественных лимфоцитом» — очагов лимфоцитарной инфильтрации кожи в виде безболезненных плотных узлов багрового цвета, как правило, безболезненных, с типичными локализациями на мочке уха, ареоле соска (рис. 3.76, см. цв. вклейку) или мошонке (рис. 3.77, см. цв. вклейку), однако локализация может быть любой. Поражение опорно-двигательного аппарата на 2-й стадии протекает в основном в виде стойких артралгий, без выраженных изменений в суставе.

3-я стадия (поздней диссеминированной инфекции) характеризуется длительно протекающими, выраженными клиническими проявлениями, снижающими качество жизни и обуславливающими возможную инвалидизацию пациентов. Без антибактериальной терапии на предшествующих стадиях 3-я стадия развивается в 10–37% случаев. Характерным поражением кожи является развитие хронического атрофического акродерматита, проявляющегося в виде очагов гиперемии и отека на коже дистальных отделов конечностей, с дальнейшим уменьшением отека и развитием атрофии в месте гиперемии (рис. 3.78, см. цв. вклейку). Атрофический процесс может приводить к развитию хронической атрофической акродерматит-ассоциированной нейропатии, сопровождающейся снижением чувствительности в месте развития. Возможны и другие варианты хронических дерматитов (например, склеродермоподобный дерматит, напоминающий бляшечную форму склеродермии). Основным проявлением поражения опорно-двигательного аппарата является развитие артрита. Лайм-артрит характеризуется как моно- или олигоартрит, преимущественно крупных суставов, сопровождающийся выпотом в полость сустава, выраженной отеком сустава и периартикулярных тканей. Нередко гиперемия над суставом отсутствует, болевой синдром выражен умеренно, подвижность ограничена за счет деформации сустава. Лайм-артрит чаще протекает с периодами обострений и ремиссий, однако вероятно и монотонное течение. Возможно самостоятельное разрешение артрита с течением времени без антибактериальной терапии, однако повторяющиеся эпизоды артрита могут приводить к выраженной деформации суставов, вплоть до формирования анкилозов, чем обуславливают возможную инвалидизацию пациентов.

Поражение нервной системы на поздней стадии встречается редко и проявляется в виде периферических нейропатий, возможно развитие энцефалитов, энцефаломиелитов.

Диагноз

Диагноз устанавливают клинически при наличии характерной мигрирующей эритемы и факта присасывания клеща или наличия «лесного фактора» в анамнезе (посещение лесистой местности, лесопарковой зоны, дачи или туристический поход).

Диагностика

В общем анализе крови, биохимическом анализе крови изменения не характерны, однако может отмечаться увеличение СОЭ, умеренный лейкоцитоз, повышение активности креатинфосфокиназы, АЛТ.

Основной метод диагностики — выявление антител к *B. burgdorferi*. Используют двухступенчатый метод — на первом этапе выполняют ИФА (ELISA), в случае получения сомнительных или положительных результатов выполняют исследование методом иммунного блота (вестерн-блот). Диагноз может быть установлен только при получении положительных результатов обоими методами. Рутинно микробиологические методы в диагностике не применяются.

Лечение

Антибактериальная терапия: амоксициллин, цефуроксим (Цефуроксима аксетил*), цефтриаксон, цефотаксим, цефиксим, доксициклин, азитромицин в возрастных дозировках. Длительность антибиотикотерапии зависит от стадии инфекции: на 1-й стадии курс составляет 10–14 дней, на 2-й и 3-й стадиях — 21 день, при лечении артрита — 28 дней. Путь введения антибиотиков (перорально, внутримышечно или внутривенно) зависит от клинической картины и объема распределения препарата в пораженной ткани.

Профилактика

Разработана экстренная химиопрофилактика боррелиоза. В случае присасывания клеща его следует исследовать. При выявлении ДНК боррелий в первые 5 сут от присасывания возможно назначение одного из антибактериальных препаратов (амоксициллин, цефиксим, цефтриаксон, доксициклин) длительностью 5 дней в возрастной дозе. Эффективность химиопрофилактики не достигает 100%, поэтому даже после ее проведения показано катamnестическое наблюдение за пациентом и определение антител к *B. burgdorferi* через 4 нед от момента присасывания клеща.

Другие меры профилактики включают: предотвращение наползания клещей, акарицидную обработку территории, борьбу с грызунами. Вакцинопрофилактика боррелиоза не разработана.

Вопросы для самоконтроля

1. Укажите возбудителя иксодового клещевого боррелиоза, механизм передачи и основных переносчиков.
2. Дайте характеристику клинических стадий боррелиоза.
3. Опишите мигрирующую эритему при иксодовом клещевом боррелиозе.
4. Перечислите методы лабораторной диагностики иксодового клещевого боррелиоза.
5. Перечислите антибактериальные препараты, используемые для лечения иксодового клещевого боррелиоза, укажите условия для проведения экстренной химиопрофилактики боррелиоза.

Список литературы

1. Бондаренко А.Л., Утенкова Е.О. Природно-очаговые инфекции. Киров: изд-во КГМА, 2009. С. 65–109.

2. Лобзин Ю.В. и др. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых. Методические рекомендации для врачей / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, А.Н. Усков, Г.П. Иванова и соавт. // СПб., ФГУ «НИИДИ ФМБА», 2010.
3. Сметанина С.В., Сайфуллин Р.Ф., Шакарян А.К., Зверева Н.Н. Иксодовый клещевой боррелиоз: методические рекомендации. М., 2017. 64 с.
4. Sanchez E. et. al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis A Review / E. Sanchez, E. Vannier, G.P. Wormser, L.T. Hu // JAMA. 2016. Vol. 315. Vol. 16. P. 1767–1777.
5. Steere A.C. et. al. Lyme borreliosis / A.C. Steere, F. Strle, G.P. Wormser, L.T. Hu et.al. // Nature Reviews. Disease Primers. 2016. Vol. 2. P. 16090.
6. Wormser G.P. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America / G.P. Wormser, R.J. Dattwyler, E.D. Shapiro, J.J. Halperin et al. // Clinical Infectious Diseases. 2006. Vol. 43. P. 1089–134.

Лептоспироз

Лептоспироз (водная лихорадка, иктерогеморрагическая лихорадка, болезнь Васильева–Вейля) — острая зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь с нетрансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся лихорадкой, выраженным интоксикационным синдромом, поражением печени, почек, нервной и сердечно-сосудистой систем, нередко с развитием геморрагического синдрома и желтухи.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A27. Лептоспироз.

A27.0. Лептоспироз желтушно-геморрагический.

A27.8. Другие формы лептоспироза.

A27.9. Лептоспироз неуточненный.

Этиология

Возбудители лептоспироза людей и животных — спирохеты, относящиеся к роду *Leptospira*, виду *L. interrogans*, в который включены 17 геновидов, объединяющих 20 серогрупп и более 250 сероваров. На территории нашей страны чаще встречаются лептоспиры серогрупп *L. icterohaemorrhagiae*, *L. grippityphosa*, *L. Pomona*, *L. canicola*, *L. sejroe*.

Лептоспиры — грамотрицательные аэробные спирохеты, морфологически представляют собой накрученную вокруг осевой нити спираль, концы которой загнуты в виде крючков. Подвижны, спор и жгутиков не имеют. Содержат эндотоксин, способны выделять экзотоксин и ферменты (фибринолизин, коагулазу, липазу и др.). Способны выживать в воде в течение 30 дней и более, во влажной почве — до 9 мес, на пищевых продуктах — несколько дней, хорошо переносят замораживание, в том числе в открытых водоемах. При высыхании, кипячении, воздействии прямых солнечных лучей и в обычных концентрациях дезинфицирующих веществ гибнут почти мгновенно.

Эпидемиология

В природе резервуар и источник возбудителя инфекции — грызуны (серые полевки, мыши, крысы и др.) и насекомоядные млекопитающие (ежи, землеройки); в антропоургических очагах — домашние животные (собаки, сви-

ныи, крупный рогатый скот, овцы, реже — козы и лошади, а также пушные звери клеточного содержания — лисцы, песцы, нутрии). У грызунов и насекомоядных инфекция протекает бессимптомно, сопровождаясь выделением лептоспир с мочой. У сельскохозяйственных животных лептоспироз может протекать остро, подостро или в форме хронического бессимптомного носительства.

Лептоспироз — самое распространенное зоонозное заболевание человека. Механизм заражения контактный: прямой (при контакте с зараженными животными) или непрямой (при контакте с инфицированной водой, почвой, пищей). Заражение человека чаще всего происходит при купании в инфицированных водоемах, сельскохозяйственных работах на контаминированной почве, контакте с зараженными животными и при употреблении инфицированной пищи.

Больной человек является «тупиком» для возбудителя инфекции и не имеет практического значения как его источник.

Лептоспироз широко распространен в развивающихся странах тропического и субтропического климата. В России очаги лептоспироза выявлены в центральных областях европейской части России, в Сибири, на Дальнем Востоке, предгорьях Алтая, на Северном Кавказе, в Крыму. Обычно очаги расположены в лесной зоне, в поймах рек, в сырых заболоченных местах.

Наибольшее число заболеваний регистрируется среди сельских жителей в теплое время года (летом и осенью) во время сельскохозяйственных работ. В этот период возможны эпидемические вспышки лептоспироза среди людей. Спорадические случаи бывают во все времена года.

Заболевание лептоспирозом возможно в любом возрасте. К группам риска заражения лептоспирозом относятся животноводы, работники мясокомбинатов, канализационной сети, портов, складских помещений, шахтеры, сельскохозяйственные рабочие, работники учреждений, работающие с животными (цирки и др.), персонал лабораторий, работающих с патогенными лептоспирами. В последнее время риск заражения лептоспирозом возрос в связи с популярностью отдыха в странах тропического и субтропического поясов, туризма, спортивной и любительской рыбной ловли, виндсерфинга, рафтинга и других видов спорта, связанных с контактом с водой.

Заражение детей в основном происходит во время купания в инфицированных пресных водоемах, чаще болеют дети старших возрастных групп.

Патогенез

Лептоспиры проникают через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки полости рта, носа, глаз, ЖКТ. В месте внедрения возбудителя воспалительных изменений нет. В патогенезе лептоспироза выделяют 5 фаз. По лимфатическим путям лептоспиры проникают в регионарные лимфатические узлы, а затем в кровь (первичная лептоспиремия) и разносятся по всему организму, оседая преимущественно в паренхиматозных органах: печени, почках, селезенке, где они размножаются, что соответствует 1-й фазе патогенеза и течению инкубационного периода. Затем лептоспиры вновь выходят в общий кровоток (повторная лептоспиремия), что соответствует 2-й фазе патогенеза, началу клинических проявлений. С током крови (возможно, и лимфы)

возбудитель и его токсины разносятся по всему организму, вызывая поражение печени, почек, селезенки, надпочечников, оболочек мозга и др. С конца 1-й — начала 2-й недели болезни происходит массовая гибель лептоспир. Наступает 3-я, токсинемическая, фаза патогенеза лептоспироза. Циркулирующие лептоспирозные токсины поражают преимущественно кровеносные капилляры, вызывая повышение их проницаемости, в результате чего появляются множественные геморрагии во внутренние органы, кожные покровы (универсальный капилляротоксикоз). Лептоспиры сравнительно легко преодолевают гематоэнцефалический барьер и могут вызывать поражение ЦНС по типу серозного менингита и менингоэнцефалита. 4-я фаза (период ранней реконвалесценции) соответствует началу регресса клинических проявлений, начинается синтез антител при наличии лептоспир в крови — формирование нестерильного иммунитета. 5-я фаза (период поздней реконвалесценции) соответствует формированию стерильного серовароспецифического иммунитета.

Патоморфология

Кожные покровы и склеры желтушно прокрашены, на слизистых оболочках и во внутренних органах — множественные кровоизлияния. В печени при гистологическом исследовании обнаруживают отек межуточной ткани, выраженную зернистую дистрофию, некроз и жировую дистрофию отдельных гепатоцитов. Распространенных некрозов не наблюдается. Изменения в почках можно охарактеризовать как нефрозонефрит. Почки увеличены, с множественными кровоизлияниями под капсулу и паренхиму. При гистологическом исследовании выявляются дистрофия и некроз, преимущественно извитых канальцев. Можно обнаружить воспалительные и дистрофические изменения в легочной ткани, сердечной мышце, скелетной мускулатуре, селезенке, ЦНС и вегетативной нервной системе и других органах и системах.

Иммунитет

Иммунитет при лептоспирозе типоспецифический. В ответ на инфицирование лептоспирами в организме образуются сначала антитела класса IgM, а затем IgG. После перенесенного заболевания формируется невосприимчивость к конкретному серотипу лептоспир, что обуславливает возможность повторного заболевания, вызванного другим серотипом.

Клиническая картина

В большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно. В клинически выраженных случаях инкубационный период продолжается от 3 до 30 дней (в среднем 7—10 дней).

Болезнь начинается остро, с подъема температуры тела до 39—40 °С, озноба. Больные жалуются на головокружение, головную боль, слабость, бессонницу и боли в мышцах. Мышечные боли резко усиливаются при ходьбе и пальпации, но бывают и в покое. Характерен внешний вид больного: лицо гиперемированное, одутловатое, наблюдаются выраженная инъекция сосудов склер, явления конъюнктивита без обильного отделяемого, светобоязнь, резь в глазах. В разгар болезни (3—6-й день) примерно у половины больных появляется полиморфная, симметрично расположенная сыпь (скарлатиноподобная, кореподобная, в тяжелых случаях — геморрагическая). Возможны носовые

кровотечения, обширные кровозлияния на коже и слизистых оболочках. Увеличены лимфатические узлы всех групп, отмечаются гепато- и спленомегалия. У части больных появляется желтуха — от незначительного прокрашивания склер до ярко-желтого или даже шафранного оттенка кожных покровов. Моча принимает цвет пива, а кал обесцвечен. Возможны явления артрита, миокардита, пневмонии, менингита. На высоте клинических проявлений может возникать поражение почек: олигоанурия, симптом Пастернацкого становится положительным.

Течение

Тяжесть течения лептоспироза у человека варьирует от легких до летальных форм. В зависимости от выраженности клинических симптомов различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы.

Течение лептоспироза без антибактериальной терапии довольно длительное, с улучшением состояния с конца 2-й недели заболевания в виде стойкой нормализации температуры, угасания симптомов, возможна кратковременная полиурия. В периоде реконвалесценции возможно развитие рецидива в виде повторного появления симптомов, однако проявления менее выражены. Осложнения возникают как в результате основного процесса (острая почечная и печеночная недостаточность, кровотечение, поражение глаз — иридоциклит, увеит, помутнение стекловидного тела), так и в связи с присоединением бактериальной инфекции (пневмония, отит, стоматит).

Диагноз

Диагноз лептоспироза устанавливают на основании острого начала заболевания, высокой лихорадки, мышечных болей, преимущественно в нижних конечностях, явления склерита, полиморфной сыпи, поражения почек, печени и соответствующих эпидемиологических данных (купание в открытом водоеме и др.). В подтвержденном эпизоотическом и (или) эпидемическом очаге диагноз может быть выставлен на основании клинических данных и эпидемиологического анамнеза.

Диагностика

В общем анализе крови отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево вплоть до миелоцитов, анэозинофилия, при этом возможны как лейкоцитоз, так и умеренная лейкопения. Отмечается тромбоцитопения, ускорение СОЭ (до 50 мм/ч), возможно появление нормохромной анемии.

В сыворотке крови увеличено содержание конъюгированного и в меньшей степени неконъюгированного билирубина, активность печеночно-клеточных ферментов (АЛТ, АСТ) умеренно повышена, содержание протромбина и других факторов свертывания снижено. Характерно повышение С-реактивного белка до высоких значений (>96 мг/л).

Для общего анализа мочи характерна значительная протеинурия, в осадке мочи определяются лейкоциты, эритроциты, гиалиновые и зернистые цилиндры. В тяжелых случаях возможна азотемия и даже анурия.

При развитии менингита в ликворе нейтрофильный, затем лимфоцитарный умеренный цитоз, содержание белка повышено, глюкоза, хлориды в пределах нормы.

Диагноз лептоспироза у человека считают установленным при лабораторном подтверждении любым из существующих методов (серологическим, микроскопическим, молекулярно-генетическим, микробиологическим и др.). На 1-й неделе заболевания (начиная с 1-х суток) используют ПЦР — выявление ДНК лептоспир в крови и моче.

Высокоинформативное значение имеет реакция микроагглютинации с живыми культурами лептоспир, проведенная на 2-й неделе от начала заболевания. Реакция микроагглютинации (диагностический титр 1:100) позволяет также определить серогруппу возбудителя.

У пациентов с тяжелыми формами лептоспироза может наблюдаться отсроченный синтез специфических антител (спустя 2–3 мес от начала болезни).

В остром периоде возбудитель можно обнаружить при прямой микроскопии крови, мочи, спинномозговой жидкости (каплю исходного материала рассматривают в темном поле микроскопа). Лептоспиры видны как тонкие извитые нити белесоватого цвета на темном фоне.

Бактериологический метод редко используется в клинической практике, так как лептоспиры относятся к медленно растущим микроорганизмам.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с геморрагическими лихорадками (особенно ГЛПС), вирусными и токсическими гепатитами, сепсисом, тифо-паратифозными заболеваниями, гриппом, менингитами различной этиологии, желтушными формами ИМ, а также с иерсиниозом и листериозом.

Лечение

Лечение больных лептоспирозами проводится только в стационаре. Постельный режим, щадящая диета, рекомендуемая при заболеваниях печени и почек. Антибактериальная терапия: амоксициллин, бензилпенициллин, цефтриаксон, доксициклин в возрастных дозировках 7–10 дней.

При выраженной интоксикации или при развитии реакции Яриша–Геркстеймера (нарастание интоксикационного синдрома и повторное появление лихорадки при массовой гибели лептоспир на фоне введения первой дозы антибиотика) назначают кортикостероидные гормоны коротким курсом (до 3–5 дней) с последующим снижением дозы. Проводится общеукрепляющая, симптоматическая и посиндромная терапия.

При возникновении острой почечной и печеночной недостаточности показаны гемодиализ, плазмаферез и другие методы терапии.

Прогноз

Прогноз при своевременной и адекватной терапии благоприятный. Вместе с тем описаны вспышки лептоспироза с высокой летальностью, причиной которой становятся инфекционно-токсический шок и острая почечно-печеночная недостаточность.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение — в течение 6 мес. В 1-й месяц после перенесенного заболевания проводится осмотр участковым педиатром, окулистом и неврологом; последующие месяцы диспансерное наблюдение осуществляется ежемесячно участковым врачом с привлечением специалистов по профилю

клинических проявлений. Анализы (общие анализы крови и мочи, а перенесшим желтушную форму — биохимический анализ крови) исследуют в первые 2 месяца ежемесячно, а в дальнейшем в зависимости от результатов обследования.

Профилактика

Для специфической профилактики используется инактивированная вакцина для профилактики лептоспироза, вводится с возраста 7 лет. Вакцинация населения проводится по эпидемическим показаниям. Плановой вакцинации подлежат лица из групп риска заражения (ветеринары, животноводы и др.).

Неспецифическая профилактика — борьба с источником инфекции: уничтожение грызунов, ветеринарный надзор за скотом, защита водонесточников и продуктов питания от загрязнения выделениями грызунов, охрана мест, предназначенных для купания, рациональная мелiorация и др.

Запрещается купание в загрязненных водоемах, использование в пищу мяса животных и питье воды без достаточной термической обработки.

Вопросы для самоконтроля

1. Укажите возбудителя лептоспироза, механизм передачи и основные пути передачи инфекции.
2. Укажите сезонность и распространение лептоспироза, перечислите факторы риска передачи данной инфекции.
3. Перечислите основные клинические симптомы лептоспироза.
4. Перечислите методы лабораторной диагностики лептоспироза.
5. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальный диагноз при лептоспирозе?

Список литературы

1. Бондаренко А.Л., Утенкова Е.О. Природно-очаговые инфекции. Киров: изд-во КГМА, 2009. С. 65–109.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.
3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2835-11 «Профилактика лептоспирозной инфекции у людей».
4. Шаракшанов М.Б. Эпидемиология лептоспирозов: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2014. 46 с.
5. Mwachui M.A., Crump L., Hartskeerl R. et al. Environmental and Behavioural Determinants of Leptospirosis Transmission: A Systematic Review // PLoS Negl. Trop. Dis. 2015. Vol. 9, N 9. P. e0003843.

ХЛАМИДИОЗЫ И ХЛАМИДОФИЛЕЗЫ

Хламидиозы — группа этиологически родственных инфекционных заболеваний антропонозной и зоонозной природы, вызываемых облигатными патогенами, относящихся к родам *Chlamydia* и *Chlamydophila* семейства *Chlamydiaceae*.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
Другие болезни, вызываемые хламидиями (A70–A74).

A70. Инфекция, вызываемая *Chlamydia psittaci* (орнитоз, попугайная болезнь, пситтакоз).

A71. Трахома.

A71.0. Начальная стадия трахомы.

A71.1. Активная стадия трахомы (гранулезный конъюнктивит, трахоматозный фолликулярный конъюнктивит, трахоматозный паннус).

A71.9. Трахома неуточненная.

A74. Другие болезни, вызываемые хламидиями.

A74.0.+ Хламидийный конъюнктивит (кератотрахома) (H13.1).

A74.8. Другие хламидийные болезни (хламидийный перитонит).

A74.9. Хламидийная инфекция неуточненная.

Таблица 3.14. Современная классификация

Порядок К. Everett (1999)	<i>Chlamydiales</i>	
Семейство <i>Chlamydiaceae</i>	Род <i>Chlamydia</i>	Род <i>Chlamydophila</i>
	<i>C. trachomatis</i> <i>C. suis</i> <i>C. muridarum</i>	<i>C. pneumoniae</i> <i>C. psittaci</i> <i>C. pecorum</i> (у животных). <i>C. abortus</i> <i>C. caviae</i> <i>C. felis</i>

Этиология

Хламидии и хламидофилы — грамотрицательные микроорганизмы, $d = 0,25-1,5$ мкм, занимающие промежуточное положение между бактериями, риккетсиями и вирусами. Имеют сходный цикл развития, химический состав, общий родовой группоспецифический антиген (липополисахаридный комплекс), а также видо- и типоспецифические антигены. Из-за отсутствия синтеза собственного аденозинтрифосфата нуждаются в энергетических субстратах клетки хозяина. Существуют в 2 формах: в виде элементарных и ретикулярных тел.

Элементарные тельца являются спороподобной формой с ригидной оболочкой, инфекционными свойствами, устойчивы во внешней среде, не чувствительны к антибиотикам; прочность клеточной стенки обеспечивается наружной и внутренней цитоплазматическими мембранами. Внутренняя мембрана содержит липополисахариды; в наружную встроены белки наружной мембраны Major Outer Membrane Protein и Outer Membrane Protein. Элементарные частицы имеют округлую форму, диаметр 250–350 нм, хорошо размножаются внутриклеточно, содержат РНК и ДНК, культивируются в куриных эмбрионах, в организме белых мышей, в перевиваемых клеточных культурах (клетки HeLa, Детройт-6 и др.).

Ретикулярные тельца — это внутриклеточная размножающаяся форма, чувствительная к действию антибактериальных средств. После инфицирования клеток хозяина элементарными тельцами возможны 4 исхода:

- 1) деструкция их в фаголизосомах;
- 2) репродукция;
- 3) персистенция;
- 4) L-подобная трансформация.

При репродуктивном пути элементарные тельца превращаются в ретикулярные, которые бинарно делятся 8–12 раз, что ведет к формированию микроколоний хламидий. Через 36–48 ч вновь образуются элементарные тельца, выход которых из клетки ведет к ее лизису.

В случае дефицита питательных веществ, при низком содержании интерферона в клетке хозяина, неадекватной терапии, которая должна соответствовать 6–8 жизненным циклам хламидий, размножение последних может замедляться или останавливаться на этапе промежуточных телец, что ведет к персистенции возбудителя. При этом снижается синтез основного белка наружной мембраны, в большом количестве накапливается белок теплового шока-60 с молекулярной массой 60 кД (hot shock protein HSP-60). Последний является активатором выработки провоспалительных цитокинов макрофагами, что входит в основу патогенеза хронического воспаления, женского бесплодия с формированием окклюзии фаллопиевых труб и внутриутробной гибели плода. При дефекте иммунных реакций, применении пенициллинов хламидии и хламидофилы образуют L-формы, длительно персистирующие в клетках и передающиеся при их делении. При прекращении действия трансформирующих факторов хламидии реверсируют в исходную форму. Тропизм хламидофил и хламидий проявляется к клеткам цилиндрического эпителия урогенитального и респираторного трактов, альвеолам, эндотелию сосудов, эндокарду, макрофагам, лимфоидной ткани. Возбудители чувствительны к высокой температуре, ультрафиолетовому облучению, 70% этанолу, 0,5% фенолу, 2% лизолу, 0,1% калия йодиду, 0,5% калия перманганату, 6% водорода пероксиду (Перекиси водорода*), 2% хлорамину.

Хламидии обладают гемагглютинирующей и токсической активностью, относительно устойчивы во внешней среде: при комнатной температуре сохраняются в течение нескольких суток, обычные дезинфицирующие растворы убивают их в течение 3 ч; чувствительны к антибиотикам тетрациклинового ряда, а также к хлорамфениколу (Левомецетину*), гентамицину, полусинтетическим пенициллинам. Все представители рода *Chlamydia* имеют общий родоспецифический антиген, но различаются по видоспецифическим антигенам. Хламидии широко циркулируют в природе, они обнаружены у многих видов теплокровных, рыб, амфибий, членистоногих, моллюсков. Главные хозяева хламидий — человек, млекопитающие, птицы.

Для человека патогенны антропонозные возбудители *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. trachomatis*, которые нередко обнаруживаются при микст-инфекциях с микоплазмами, герпесвирусами, грибами и условно-патогенными бактериями, чаще у лиц с иммунодефицитами. Возможно заражение *C. felis* с формированием конъюнктивита.

Вид *C. trachomatis*, включающий 15 сероваров, является возбудителем трахомы, паратрахомы (конъюнктивит с включениями), урогенитальной патологии (уретриты, цервициты и др.), пневмонии у новорожденных и младенцев, венерической формы синдрома Рейтера, пахового лимфогранулематоза и др.

Вид *C. psittaci* объединяет 13 сероваров — возбудителей болезней животных (орнитоз) и низших млекопитающих, которые могут передаваться человеку,

вызывая у него разнообразную патологию (энзоотические аборт, пневмонии, артриты, гастроэнтериты, менингоэнцефалиты и др.).

Вид *S. pneumoniae* официально зарегистрирован только в 1989 г. и включает один биовар, вызывающий респираторную патологию у детей раннего возраста, в основном мелкоочаговую и интерстициальную пневмонию.

Среди всех заболеваний, вызываемых хламидиями у детей, наибольшее значение имеют респираторный хламидиоз, пситтакоз, трахома и паратрахома-ные конъюнктивиты.

Эпидемиология

Заболевание передается воздушно-капельно-пылевым, контактным, половым и вертикальным путями. 10–20% женщин страдают этим заболеванием, что является причиной внутриутробного инфицирования плода.

Хламидии или хламидофилы обнаруживаются у детей при ОРЗ (18,5%), крупе (15,4%), бронхитах (17,3%), бронхиальной астме (27,7%) и пневмониях (31,7%). Хламидофилез, вызванный *S. pneumoniae*, встречается в виде спорадических заболеваний и эпидемических вспышек. Подъемы заболеваемости регистрируются раз в 4–5 лет.

Ежегодно в нашей стране регистрируется 1 млн больных урогенитальным хламидиозом, вызванным *S. trachomatis*.

У работников птицефабрик и при контакте с домашними птицами возможно заболевание орнитозом в 24,5–37,5% случаев. В 10–20% случаев причиной пневмонии у взрослых является орнитоз.

Патогенез

Механизм развития болезни различен в зависимости от попадания возбудителя в организм.

1. Внедрение и размножение возбудителя в месте входных ворот, которыми служат слизистые конъюнктивы, верхних дыхательных путей и урогенитального тракта. В результате происходит их быстрое размножение и в дальнейшем распространение per continuitatem (лат. «распространение патологического процесса из очага, генерализация»).
2. Диссеминация путем попадания возбудителя в лимфу, кровь с поражением эндотелия капилляров, эндокарда, лимфоидной ткани и внутренних органов. Инфицируя макрофаги, хламидофилы и хламидии в их составе диссеминируют по всему организму.
3. Развитие серозного воспаления на месте фиксации возбудителя в суставах, лимфоузлах, печени, селезенке, сосудах, ЦНС за счет массивного выброса провоспалительных цитокинов. Сюда мигрируют активированные макрофаги и лимфоциты и формируют гранулемы, подвергающиеся в дальнейшем фиброзно-склеротической трансформации.
4. Формирование иммунного ответа, иммунодефицитных состояний и аутоиммунных реакций.

В процессе санации возбудителей активируются интерферогенез, фагоцитоз макрофагов, развивается иммунный ответ по клеточному и гуморальному типам. При неадекватном иммунном ответе возбудители оказывают иммунодепрессивное действие на макрофаги, Т- и В-лимфоциты, подавляют

интерфероногенез, в результате чего формируется иммунодефицитное состояние, на фоне которого развивается персистенция или образуются L-формы хламидофил или хламидий, накладываются микоплазмы, герпесвирусные инфекции, грибковые инвазии и другие оппортунистические инфекции. На фоне заболевания у лиц с HLA-фенотипом В27 нередко индуцируются аутоиммунные реакции.

После первично перенесенной инфекции формируется нестойкий иммунитет, на фоне которого возможны рецидивы или реинфекция.

В патогенезе хронической формы важную роль играет гиперпродукция промежуточными тельцами белка теплового шока-60, индуцирующего избыточный выброс макрофагами провоспалительных цитокинов интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α и активных форм кислорода, что способствует повреждению тканей, активизации фиброгенеза с формированием склеротических изменений в органах.

В патогенезе внутриутробного хламидиоза важное значение имеет воспаление в плаценте и плодных оболочках с отложением иммунных комплексов, что формирует фетоплацентарную недостаточность, следствием которой является гипоксия плода, задержка психомоторного развития, недостаточность выработки сурфактанта, бронхолегочная дисплазия, синдром Вильсона—Микити. Дети рождаются маловесными, с явлениями конъюнктивита, отека головного мозга, серозного хориоменингита с ватообразными гранулемами в мозговых оболочках или менингоэнцефалита.

Классификация

Классификация клинических форм болезни в зависимости от возбудителя и характера течения инфекции представлена в табл. 3.15.

Респираторный хламидиоз

Этиология и эпидемиология

Заболевание вызывают *S. pneumoniae* и многие биовары *S. trachomatis* (D, E, F, G, H, J и др.). По морфологическим и биологическим свойствам эти серовары не отличаются от других хламидий. Штаммы, вызывающие респираторный хламидиоз, имеют широкое распространение практически во всех странах. По данным Всероссийского центра по хламидиозам, до 15–20% всех пневмоний и 20–30% конъюнктивитов у новорожденных возникает в связи с заражением при прохождении родовых путей женщин, страдающих урогенитальным хламидиозом. Кроме того, дети могут заразиться через руки персонала, матери, предметы обихода, белье, игрушки, а также воздушно-капельным путем.

Клинические проявления

Заболевание чаще протекает по типу конъюнктивита, бронхита и пневмонии. Хламидийный конъюнктивит может возникать сразу после рождения или на 2–3-й неделе и в более поздние сроки. Заболевание начинается с покраснения обоих глаз и появления гнойного отделяемого. На конъюнктиве, особенно в области нижней переходной складки, постоянно обнаруживаются крупные, располагающиеся рядами ярко-красные фолли-

кулы: возможны псевдомембранозные образования, эпителиальный точечный кератит. Общее состояние страдает незначительно: ребенок беспокоен, но аппетит не утрачивает, температура тела не повышена. Часто увеличены окологлазные лимфатические узлы, иногда они болезненны при пальпации. При посеве отделяемого из глаз бактериальную флору обычно не обнаруживают. Течение хламидийного конъюнктивита может быть острым или хроническим. При остром течении явления конъюнктивита через 2—4 нед полностью проходят даже без лечения. При хроническом — клинические проявления обнаруживаются на протяжении многих месяцев и даже лет.

Хламидийный бронхит — поражение дыхательных путей — обычно возникает в 4—12-недельном возрасте. Заболевание начинается постепенно, обычно при нормальной температуре тела. Первым признаком болезни становится сухой кашель, часто приступообразный. Общее состояние детей страдает не существенно. Сон и аппетит сохранены. При аускультации выслушиваются рассеянные, преимущественно среднепузырчатые хрипы. Перкуторно изменений легких обычно не обнаруживают. Бронхиальная обструкция респираторному хламидиозу не свойственна. При бронхиальной обструкции необходимо предполагать смешанную хламидийно-вирусную, преимущественно хламидийно-синцитиальную инфекцию. Хламидийная респираторная инфекция по типу бронхита обычно кратковременная. Через 5—7 сут кашель становится влажным, его приступы прекращаются. Выздоровление наступает через 10—14 сут.

Хламидийная пневмония также начинается постепенно, с сухого непродуктивного кашля, который постепенно усиливается, становится приступообразным, сопровождается общим цианозом, тахипноэ, рвотой, но реприз не бывает. Общее состояние страдает незначительно. Постепенно усиливается одышка, число дыханий достигает 50—70 в мин. Дыхание кряхтящее, но дыхательная недостаточность выражена слабо. К концу 1-й и на протяжении 2-й недели болезни в легких формируется картина двусторонней диссеминированной пневмонии. При аускультации у этих больных выслушиваются крепитирующие хрипы, преимущественно на высоте вдоха. При объективном осмотре обращает на себя внимание несоответствие клинически выраженной пневмонии (одышка, цианоз, рассеянные крепитирующие хрипы над всей поверхностью обоих легких и др.) и относительно нетяжелого общего состояния с минимальными симптомами интоксикации. На высоте клинических проявлений у многих больных увеличены печень и селезенка, возможны явления энтероколита. При рентгенологическом исследовании выявляют множественные мелкоячеистые инфильтративные тени диаметром до 3 мм. В крови у больных хламидийной пневмонией обнаруживают выраженный лейкоцитоз (до 20×10^9), эозинофилию (до 10—15%); СОЭ резко повышена (40—60 мм/ч).

В литературе можно найти описание и более тяжелых поражений легких при респираторном хламидиозе, сопровождающихся экссудативным плевритом, пневмотораксом, абсцедированием и др. Однако во всех этих случаях нельзя исключить присоединение бактериальной инфекции.

Таблица 3.15. Классификация клинических форм болезни в зависимости от возбудителя и характера течения инфекции

Пораженный орган или система	Возбудитель	Острая инфекция (у части больных при пневмонии, орнитозе и внелегочных поражениях выражен интоксикационный синдром вплоть до развития инфекционно-токсического шока)	Хроническая инфекция	Внутриутробная инфекция <i>C. trachomatis</i> (выражен интоксикационный синдром)
Органы дыхания ЛОР-органы	<i>C. pneumonia</i> <i>C. trachomatis</i> <i>C. psittaci</i>	Ринофарингит. Отит. Ларинготрахеит (круп). Бронхит. Пневмония. Коклюшеподобный кашель без реприз	Бронхиальная астма. Хронический бронхит. Хроническая обструктивная болезнь легких. Эмфизема	Синдром дыхательных расстройств. Бронхит. Пневмония. Рентгенологически «влажное» легкое
	<i>C. psittaci</i>	Эмпиема	—	—
Сердечно-сосудистая система	<i>C. psittaci</i>	Орнитозный эндокардит. Миокардит. Тромбофлебит	Атеросклероз Ишемическая болезнь сердца Эндокардит Миокардит Тромбофлебит	—
	<i>C. pneumonia</i> . <i>C. trachomatis</i>	Вегетососудистая дистония. Васкулит	—	Эндокардит, миокардит, сердце шаровидной формы, перегрузка правого отдела
Лимфатическая система	<i>C. pneumonia</i> <i>C. trachomatis</i>	Лимфаденопатия. Паховый лимфогранулематоз (чаще у взрослых)	Лимфаденопатия	—
Суставы	<i>C. pneumonia</i> . <i>C. trachomatis</i>	Реактивный артрит	Реактивный артрит. Синдром Рейтера	—
Глаза	<i>C. pneumonia</i> <i>C. psittaci</i>	Конъюнктивит	—	—
	<i>C. trachomatis</i>	Конъюнктивит Паратрахома	Трахома Синдром Рейтера. Эписклерит. Иридоциклит. Хориоретинит	Псевдомембранозный конъюнктивит. Дакриоцистит. Кератит. Увеит

Печень и желчевыводящие пути	<i>C. psittaci</i>	Орнитозный гепатит		
	<i>C. pneumonia</i> . <i>C. trachomatis</i>	Дискинезия желчевыводящих путей		Гепатомегалия Гепатит
Селезенка	—	Увеличение	Увеличение	Увеличение
Мочеполовая система	<i>C. pneumonia</i> <i>C. trachomatis</i>	Пиелонефрит. Уретрит. Цистит. Эпидидимит. Простатит. Проктит. Цервицит. Аднексит. Эндометриит. Сальпингит	Пиелонефрит. Уретрит (синдром Рейтера) Цистит. Эпидидимит. Простатит. Проктит. Цервицит. Аднексит. Эндометриит Сальпингит	Вульвовагинит Уретрит
	<i>C. pneumonia</i> <i>C. psittaci</i>	Узловатая эритема. Пятнисто-папулезная экзантема	Узловатая эритема	—
ЦНС	<i>C. trachomatis</i>			Мраморность кожи, геморрагический синдром
	<i>C. psittaci</i>	Серозный менингит. Невриты	Атеросклероз. Инсульт. Рассеянный склероз. Болезнь Альцгеймера	—
Показатели периферической крови	<i>C. pneumonia</i> . <i>C. trachomatis</i>	Менингит. Менингоэнцефаломиелит. Миелит. Полирадикулоневрит		Отек головного мозга серозный Хориоменингит с ватобразными гранулемами в мозговых оболочках или менингоэнцефалит. Задержка развития
	<i>C. psittaci</i>	В тяжелых случаях — лейкоцитоз со сдвигом влево, эозинофилия, высокая СОЭ		Лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов, эозинофилия, лимфопения, анемия
	<i>C. psittaci</i>	Лейкопения или нормоцитоз, повышение СОЭ; при наложении бактериальной инфекции — лейкоцитоз		

Течение хламидийной пневмонии обычно торпидное, но возможно выздоровление и без лечения. Изменения в легких часто сохраняются в течение нескольких недель и даже месяцев.

Дифференциальный диагноз

При респираторном хламидофилезе и хламидиозе длительно сохраняется приступообразный коклюшеподобный кашель, что требует в первую очередь исключения коклюша и паракоклюша, микоплазмоза, муковисцидоза, инородного тела дыхательных путей, туберкулезного бронхоаденита, опухоли средостения и бронхиальной астмы. Учитываются данные эпиданамнеза и анамнеза заболевания, клинико-лабораторного и инструментального обследования. Генерализованные формы следует дифференцировать с бартонеллезом, бруцеллезом, персистиозом, туляремией, листериозом, герпесвирусными болезнями. Клинически заподозрить внутриутробную хламидийную инфекцию следует тогда, когда у новорожденного последовательно возникают конъюнктивит (на 2-й неделе жизни) с длительным упорным течением, бронхит (на 4–12-й неделе жизни) с приступами мучительного кашля и мелкоочаговая пневмония, и особенно — когда обнаруживаются эозинофилия и значительное повышение СОЭ при относительно нетяжелом общем состоянии. Хламидийный конъюнктивит необходимо дифференцировать с конъюнктивитами, вызываемыми гонококками и другими гноеродными микроорганизмами (стафилококки, стрептококки, грамотрицательная микрофлора), а также различными вирусами (аденовирусы, энтеровирусы, ВПГ). Для дифференциальной диагностики большое значение имеют результаты бактериоскопического и бактериологического исследования отделяемого из глаз. Пневмонии, вызываемые стафилококками, пневмококками и другими микроорганизмами, сопровождаются высокой температурой тела при тяжелом общем состоянии с частым формированием в легких крупных очагов поражения, а хламидийной пневмонии свойственны множественные мелкопятнистые инфильтраты, слабо выраженная температурная реакция и относительно нетяжелое общее состояние.

Диагностика

Для лабораторного подтверждения респираторного хламидиоза используют выявление хламидийного антигена в биологическом материале методом ПЦР, определение специфических противохламидийных антител классов А, М и G в ИФА и др.

Серологические маркеры хламидофилеза и хламидиоза представлены в табл. 3.16.

Антитела класса IgM появляются на 5-й день после первичного инфицирования, титр достигает максимума к 14-му дню, затем постепенно снижается и антитела исчезают через 2–3 мес.

Антитела класса IgA появляются на 14-й день после первичного инфицирования, титр их постепенно снижается; антитела исчезают через 2–4 мес в случае выздоровления.

Антитела класса IgG появляются на 15–20-й день после первичного инфицирования, титр сначала стабилизируется, затем снижается после выздоровления; антитела сохраняются в течение нескольких лет.

Таблица 3.16. Серологические маркеры хламидофилеза и хламидиоза

Форма заболевания	IgM	IgA	IgG
Первичная/острая	Титр увеличивается	Титр увеличивается	Нет, затем появляются антитела против основного белка наружной мембраны
Хроническая	Нет	Высокий стабильный титр	Антитела против основного белка наружной мембраны, высокий стабильный титр
Реактивация/реинфекция	Нет	Титр увеличивается	Антитела против основного белка наружной мембраны, титр увеличивается
Латентная/персистентная	Нет	Нет	Антитела против HSP-60, низкий стабильный титр
Анамнестическая инфекция	Нет	—	Антитела против основного белка наружной мембраны, низкий стабильный титр

Лечение

Международный стандарт лечения хламидийной инфекции — макролидовые антибиотики: азитромицин (Сумамед[®]) и др. При конъюнктивите антибактериальные препараты назначают в виде мази, при пневмонии — внутримышечно и внутривенно. В тяжелых случаях прибегают к комбинированному лечению двумя препаратами и более. Обычно макролиды сочетают с ко-тримоксазолом [сульфаметоксазолом + триметопримом] (Бисептолом[®]), другим сульфаниламидным препаратом или фуразолидоном. Продолжительность лечения — около 10–14 дней. На весь курс антибактериальной терапии и 2 нед после нее назначают лекарственный препарат СЭТ вобэнзим в дозе 1 табл. на 6 кг массы тела.

При рецидивирующем течении показана иммуностимулирующая терапия. Назначают натрия нуклеинат, препараты тимуса, пентоксил, азоксимера бромид (Полиоксидоний[®]), глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид[®]) и др.

Профилактика

Профилактические мероприятия необходимо проводить в отношении источника инфекции, путей передачи и восприимчивого организма. Поскольку дети заражаются респираторным хламидиозом в роддомах, основное профилактическое мероприятие — выявление и лечение больных женщин. Для предупреждения постнатального инфицирования важны максимальная изоляция новорожденных и строгое соблюдение правил гигиены при уходе. Активная профилактика не разработана.

Орнитоз

Орнитоз, или пситтакоз, — инфекционное заболевание, вызываемое хламидиями и передаваемое человеку от птиц. Пситтакоз сопровождается симптомами интоксикации и поражением легких.

Эпидемиология

Природный резервуар инфекции — дикие и домашние птицы, преимущественно утки, голуби, чайки, воробьи, попугаи, у которых инфекция протекает обычно в скрытой латентной форме. Возможна эпизоотия среди птиц. Не исключается трансовариальная передача возбудителя потомству зараженных птиц. Птицы выделяют возбудитель с фекалиями и секретом дыхательных путей. Основной путь передачи — воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Заражение детей происходит при контакте с комнатными (попугаи, канарейки, снегирь и др.) и домашними птицами (утки, куры, индейки и др.). В крупных городах особенно опасны голуби, которые загрязняют фекалиями балконы, карнизы, подоконники. Среди детей обычно регистрируют спорадическую заболеваемость, но возможны и эпидемические вспышки в организованных детских коллективах, если в помещении содержат больных декоративных птиц.

Восприимчивость к орнитозу высокая, но точная заболеваемость не установлена вследствие трудности диагностики.

Патогенез

Инфекция проникает через дыхательные пути. Размножение возбудителя происходит в клетках альвеолярного эпителия, эпителиальных клетках бронхиол, бронхов и трахей. Следствием могут стать разрушение пораженных клеток, высвобождение возбудителя, его токсинов и продуктов клеточного распада, которые, поступая в кровь, вызывают токсемию, вирусемию и сенсибилизацию. Клинически это сопровождается появлением симптомов общей интоксикации и поражением легких. В тяжелых случаях возможен гематогенный занос хламидий в паренхиматозные органы, ЦНС, миокард и др. У больных с нарушенной реактивностью элиминация возбудителя нередко задерживается. Он длительно находится в клетках ретикулоэндотелия, макрофагах, эпителиальных клетках дыхательных путей. При неблагоприятных для микроорганизмов условиях возбудитель может выйти в кровь, что обуславливает рецидив или обострение болезни.

В патогенезе орнитоза большое значение имеет вторичная бактериальная флора, поэтому процесс нередко протекает как смешанная вирусно-бактериальная инфекция.

Патоморфология

Наибольшие изменения обнаруживают в легких: мелкие, плотные, хорошо очерченные красновато-фиолетовые или серые очажки, которые иногда сливаются, поражая всю долю. В очагах содержатся значительное количество геморрагического экссудата, скопления лейкоцитов, макрофагов, слущенных клеток альвеолярного эпителия, нейтрофилов. На плевре могут быть фибриновые наложения, случаются мелкоочаговые кровоизлияния под плевру и в ткань легких.

Аналогичные изменения возможны в печени, селезенке, головном мозге, миокарде, надпочечниках и других органах. Лимфатические узлы бифуркации трахей увеличены, полнокровны.

Иммунитет. Специфические антитела появляются в крови больных с 5—7-го дня от начала болезни. Максимальный титр антител — на 4—6-й неде-

де болезни, затем напряженность гуморального иммунитета снижается, он сохраняется около 2–3 лет, после чего возможны повторные случаи орнитоза.

Клинические проявления

Инкубационный период составляет от 5 до 30 сут, в среднем — около 7–14 сут. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до 38–39 °С, реже — до 40 °С, головных и мышечных болей, нередко озноба. Отмечают сухой кашель, боли в горле, гиперемию слизистых оболочек, ротоглотки, инъекцию сосудов склер и конъюнктив, гиперемию лица, общую слабость, бессонницу, тошноту, иногда рвоту. Лихорадка ремиттирующая или постоянная. На коже иногда появляется пятнисто-папулезная или розеолезная аллергическая сыпь. Изменения в легких прогрессивно нарастают. Первоначально обнаруживают явления трахеобронхита, а с 3–5-го (реже с 7-го дня) болезни формируется мелкоочаговая, сегментарная или сливная пневмония, преимущественно в нижних отделах легких. При отсутствии бактериальных осложнений изменения в легких часто бывают атипичными, без отчетливых физикальных данных и не сопровождаются одышкой. Однако у большинства больных с 7–10-го дня болезни процесс в легких прогрессирует, появляется одышка, усиливается кашель с мокротой, возможно вовлечение в процесс плевры. Эти клинические симптомы указывают на присоединение вторичной бактериальной инфекции — стафилококка или грамотрицательной микрофлоры.

Из других клинических симптомов при орнитозе нужно отметить глухость сердечных тонов, брадикардию, снижение АД. У большинства детей увеличена печень, реже селезенка, возможен жидкий стул. В тяжелых случаях встречаются явления менингизма, вегетативные расстройства, клиническая картина серозного менингита.

В периферической крови при неосложненном орнитозе отмечают лейкопению, анэозинофилию с лимфоцитозом; СОЭ умеренно повышена.

При рентгенологическом исследовании выявляют воспалительные очаги в прикорневой зоне или центральной части легких, с одной или с двух сторон. При неосложненном орнитозе выраженные рентгенологические изменения не соответствуют неопределенным физикальным данным.

Классификация

Различают типичные и атипичные формы болезни. К типичным относят случаи с поражением легких, к атипичным — стертую (по типу ОРВИ), субклиническую (без клинических проявлений) формы, а также орнитозный менингоэнцефалит. Типичный орнитоз может быть легким, среднетяжелым и тяжелым.

Течение

Течение орнитоза может быть острым (до 1–1,5 мес), затяжным (до 3 мес), хроническим (более 3 мес).

При остром течении лихорадочный период заканчивается через 1–2 нед. Изменения в легких определяются около 3–4 нед. В периоде выздоровления возможны обострения и рецидивы. Хроническое течение сопровождается частыми рецидивами, длительно сохраняющимися астеновегетативными на-

рушениями, хроническими изменениями в дыхательных путях и легких с возможным формированием пневмосклероза. Описаны хронические орнитозные гепатиты и артриты.

Диагностика

Диагноз орнитоза устанавливают на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Можно заподозрить орнитоз у ребенка, если заболевание развилось после тесного контакта с павшими или больными птицами и выявляется атипичная пневмония с тенденцией к длительному торпидному течению.

Решающее значение имеет лабораторная диагностика. В настоящее время наибольшее распространение получили метод ПЦР и ИФА.

Лечение

Для лечения орнитоза используют антибиотики. Обычно назначают азитромицин в возрастной дозе в течение 5–10 дней. При бактериальных осложнениях рекомендованы цефалоспорины, аминогликозиды. В тяжелых случаях орнитоза назначают глюкокортикоиды коротким курсом (до 5–7 дней). Широко используют симптоматическое и стимулирующее лечение.

Прогноз

Прогноз благоприятный. Летальный исход — исключение.

Профилактика

Направлена на выявление орнитоза у птиц, особенно у тех, с которыми человек находится в постоянном контакте (хозяйственные и декоративные). Имеют значение карантинные мероприятия в птицеводческих хозяйствах, пораженных орнитозом, а также ветеринарный надзор за импортируемой птицей. В системе профилактических мер решающую роль играет воспитание у детей санитарно-гигиенических навыков при уходе за декоративными птицами (голуби, попугаи, канарейки). Больной орнитозом подлежит обязательной изоляции до полного выздоровления. Мокроту и выделения больного дезинфицируют 5% раствором лизола или хлорамина в течение 3 ч или кипятят в 2% растворе натрия гидрокарбоната в течение 30 мин. Специфическая профилактика не разработана.

Трахома

Трахома — инфекционное заболевание глаз, вызываемое хламидиями. Поражение конъюнктивы и роговицы имеет хроническое течение с рубцеванием конъюнктивы и хряща век.

Эпидемиология

Трахома, в недавнем прошлом широко распространенное заболевание, в настоящее время на территории стран СНГ встречается в виде единичных случаев, преимущественно в южных регионах. До 90% вновь выявленных больных составляют лица с рецидивами трахомы.

Источник инфекции — больные с активными формами, особенно со стертыми клиническими проявлениями, а также носители возбудителя. В распространении трахомы большую роль играют низкий жизненный уровень населения, скученность, отсутствие санитарных навыков и др. Передача ин-

инфекции осуществляется почти исключительно посредством прямого или косвенного контакта — через руки, носовые платки, полотенце и др.

Патогенез и патоморфология

Первоначально возбудитель поражает конъюнктиву и эпителиальные клетки роговицы. Затем процесс распространяется на более глубокие ткани с вовлечением хряща век и развитием рубцовых изменений.

Морфологически в начальном периоде болезни в конъюнктиве выявляется диффузная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами и гистиоцитами. К концу 2-й недели развивается лимфоцитарная и плазмоклеточная инфильтрация. Типичный морфологический признак трахомы — гиперплазированные фолликулы (трахоматозные зерна). Первоначально они представляют собой очаговое скопление лимфоцитов (незрелые фолликулы), а затем — специфическое образование с центральной зоной размножения, состоящей из эпителиоидных клеток, лимфобластов, гистиоцитов и фагоцитов (зрелые фолликулы). На высоте клинических проявлений трахоматозные фолликулы подвергаются некрозу с последующим фиброзированием и образованием рубца. Вокруг зоны некроза консолидируется грубая волокнистая ткань с формированием капсулы, в которой могут быть замурованы клеточные инфильтраты и возбудитель инфекции. В роговице отмечается воспаление с распространением кровеносных сосудов и пролиферативного процесса на область верхней части лимба (трахоматозный паннус). В тяжелых случаях воспалительная инфильтрация распространяется в глубокие слои хряща век, вызывая его поражение. В слезных железах развиваются кисты. В конечном итоге в патологический процесс могут вовлекаться все среды и оболочки глаза с полной потерей зрения.

Клинические проявления

Инкубационный период составляет 1–2 нед. Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. При остром начале болезни возникает картина быстро прогрессирующего конъюнктивита: отек и гиперемия век, обильное слизисто-гнойное отделяемое из глаз, жжение и светобоязнь. При постепенном начале первыми признаками болезни могут быть незначительные выделения из глаз, чувство неловкости в глазах, слезотечение. Воспалительные изменения постепенно нарастают. На высоте клинических проявлений больные жалуются на боли в глазах; конъюнктивы отечная, гиперемированная. В зависимости от клинических проявлений различают фолликулярную, папиллярную (с преобладанием сосочковых разрастаний), инфильтративную (инфильтрация конъюнктивы и хряща век) и смешанную (обнаруживаются фолликулы и сосочковые выросты) формы болезни.

В типичных случаях патологический процесс проходит 4 стадии:

- ▶ I стадия (начальная) — появляются незрелые фолликулы, так называемые трахоматозные зерна с поверхностной инфильтрацией роговицы;
- ▶ II стадия (активная трахома) — происходит дальнейшее развитие фолликулов (зрелые фолликулы) с папиллярной гиперплазией преимущественно в области переходных складок и хряща, формированием паннуса и инфильтратов в роговице;

- ▶ III стадия (рубцующаяся трахома) — рубцевание некротизирующихся фолликулов;
- ▶ IV стадия (излечение от трахомы) — рубцовая трахома с полным замещением рубцовой тканью фолликулов и инфильтратов.

Наряду с типичными формами встречаются и атипичные формы со стертой клинической симптоматикой. Заболевание в этих случаях часто диагностируют как хронический конъюнктивит.

Исходом трахомы могут быть заворот век и неправильный рост ресниц (трихиаз) вследствие разрушения хряща верхнего века и рубцевания, приводящих к сращению конъюнктивы и глазного яблока. Конъюнктивальные своды укорачиваются или вообще исчезают. Следствием рубцовых изменений в верхнем веке и слизистых железах может быть опущение верхнего века (птоз) или высыхание конъюнктивы и роговицы (ксероз). В тяжелых случаях возможна полная потеря зрения в результате рубцевания или помутнения роговицы.

Диагностика

Клиническая диагностика трахомы основана на обнаружении явлений фолликулярного конъюнктивита на верхнем веке, прорастания сосудов в роговицу в области верхней части лимба, рубцовых изменений и др. Для лабораторного подтверждения диагноза используют те же методы, что и при других формах хламидийной инфекции (см. «Орнитоз», «Респираторный хламидиоз»).

Трахома дифференцируют с паратрахомой, бленнореей с включениями, пемфигусом конъюнктивы, гонококковым конъюнктивитом, контагиозным моллюском.

Лечение

Для лечения трахомы используют антибиотики и сульфаниламидные препараты. Наиболее эффективны антибиотики макролидового и тетрациклинового ряда. Обычно применяют азитромицин, 1% тетрациклиновую мазь, которую закладывают в конъюнктивальный мешок 4–6 раз в сутки в течение 3–4 нед, затем мазевые аппликации назначают 1 раз в сутки в течение 6 мес (противорешивное лечение).

При тяжелом течении болезни местное применение тетрациклина сочетают с назначением внутрь азитромицина, доксициклина в возрастной дозе в течение 2–3 нед. При грубом рубцевании применяют хирургическое лечение.

Прогноз в настоящее время благоприятный. При своевременно начатом лечении выздоровление наступает через 1–2 мес.

Профилактика

Специфическая профилактика не разработана. Основное значение имеют раннее выявление и лечение больных, а также широкая санитарно-просветительная работа среди населения и строгий контроль соблюдения гигиенических требований в очагах трахомы.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите возбудители хламидиоза.
2. Где происходит размножение хламидий при орнитозе?
3. Какие тельца хламидий способны к размножению?
4. Назовите патогенные для человека хламидии.

5. Какие клинические формы различают в зависимости от возбудителя хламидофилеза или хламидиоза?

Список литературы

1. Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции: руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2003. 400 с.
2. Савенкова М.С. Клиника, диагностика и лечение респираторного хламидиоза у детей: дис. ... д-ра мед. наук. 2004. 320 с.
3. Савенкова М.С., Савенков М.П. Хламидийно-микоплазменные инфекции у детей. М.: Миклош, 2011. 292 с.
4. Савенкова М.С., Афанасьева А.А. Хламидиоз у детей: современные аспекты лечения // Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции. 2012. № 1. С. 6–12.
5. Эйдельштейн И.А. Фундаментальные изменения в классификации хламидий и родственных им микроорганизмов порядка *Chlamydiales* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 1999. Т. 1, № 1. С. 5–11.

МИКОПЛАЗМЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ

Микоплазменная инфекция — острое инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое грамотрепетельными бактериями, сопровождающееся воспалительными поражениями респираторного, урогенитального трактов, суставов, нервной системы, а при генерализации процесса — развитием ДВС-синдрома с поражением жизненно важных органов.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

J.20.0. Острый бронхит

J.15.7. Пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*

История изучения. Первые сообщения о микоплазмах появились в конце XIX века, когда был выделен патогенный представитель семейства — возбудитель гнойной бычьей плевропневмонии *Pleuropneumoniae organism*. В отдельную группу микроорганизмов микоплазмы были выделены в 1898 г. и назывались плевропневмония-подобные организмы (ППО). В 1929 г. Е. Новаком предложено название этих патогенов — микоплазмы. Длительное время их относили к вирусам. В 1942 г. М.Д. Итон описал возбудителя «атипичной пневмонии», считая его вирусом, размером 180–250 нм, который пассировался при инокуляции на куриных эмбрионах. В 1961 г. В. Макмилон и G. Goodborn высказали предположение о том, что агент Итона является микоплазмой. R. Chenock с соавт. в 1962 г. доказали микоплазменную природу агента Итона, выделив чистую культуру микоплазм на бесклеточной среде, и дали ей название *Mycoplasma pneumoniae*. В 1980 г. Н. Вуппег с соавторами воспроизвели экспериментально респираторный микоплазмоз. Выделение микоплазм из половых путей человека послужило первым свидетельством того, что микроорганизмы данной группы способны паразитировать в организме человека. Было показано, что микоплазмы паразитируют в слизистых дыхательного тракта и мочеполовых путей. Установлено, что по морфологии и клеточной организации микоплазмы сходны с L-формами бактерий, а по размерам приближаются к вирусам, но, в отличие от последних, они способны к размножению на искусственных питательных средах.

Еще в 1965 г. сообщалось о способности микоплазм вызывать в клетках хромосомные изменения, затрагивающие процессы размножения, иммуносупрессию и онкогенную трансформацию клеток при смешанных микоплазма-вирусных инфекциях.

Этиология

Согласно решению Таксономического комитета по номенклатуре микроорганизмов (Фрейбург-Мюнхен, 1978), все микоплазмы объединены в самостоятельный класс *Mollicutes*, который подразделяется на 3 порядка, 6 родов. Семейство *Mycoplasmataceae*, наиболее изученное, разделяют на 2 рода: *Mycoplasma*, включающий в себя около 100 видов, и *Ureaplasma*, насчитывающий 3 вида.

Все известные подвижные микоплазмы патогенны для человека и животных. В настоящее время известно о 16 видах микоплазм, для которых человек является естественным хозяином. Достаточно известны в медицинской практике *M. buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. incognitis*, *M. arthritis*, *M. lipophilum*, *M. pneumoniae*, *M. orale*, *M. salivarium*, *M. urealiticum*, *M. primatum* и др.

Большинство из них — условно-патогенные микроорганизмы, обитающие на влажных мукозных поверхностях респираторного и урогенитального трактов. По морфологической структуре микоплазмы занимают положение между вирусами и бактериями. В отличие от бактерий они лишены клеточной стенки, а в отличие от вирусов способны к самостоятельному воспроизведению. Вследствие отсутствия клеточной стенки микоплазмы обладают уникальными биологическими свойствами: полиморфизмом, пластичностью, осмотической хрупкостью, способностью проходить через поры диаметром 0,22 мкм, резистентностью к действию различных антибактериальных средств. Микоплазмы могут существовать не только вне, но и внутри клеток, что позволяет им ускользать от механизмов иммунной защиты макроорганизма. Способы репродукции микоплазм многообразны: почкование, распад ветвистых форм на отдельные гранулы, бинарное деление. Микоплазмы спор не образуют, окрашиваются по Граму отрицательно. Колонии микоплазм разнообразны по своей форме и могут быть представлены многочисленными элементами: мелкими палочками, коккоподобными клетками, шаровидными телами, нитевидными и ветвистыми структурами разной длины. Благодаря разнообразию форм микоплазмы могут адсорбироваться на любых клетках эукариот (эритроцитах, реснитчатом эпителии бронхов, сперматозоидах и др.), размножаться на их поверхности и в межклеточных пространствах. Микоплазмы покрыты трехслойной цитоплазматической мембраной. В их цитоплазме диффузно распределены нуклеиновые кислоты в виде нитей ДНК, РНК и рибосомы. С помощью актиноподобного белка микоплазмы прикрепляются к мембранам клеток. Эти патогены являются факультативными мембранными паразитами. Наиболее изученной в настоящее время является *M. pneumoniae*, которая отличается от других представителей семейства микоплазм:

- 1) по гомологии нуклеиновых кислот;

- 2) в отличие от индигенной микоплазменной флоры человека, обладает способностью к гемадсорбции и гемолизу, вырабатывая гемолизин C_2O_2 — важнейший фактор патогенности;
- 3) продуцирует термостабильный митогенный фактор, являющийся мембранным белком-эндотоксической субстанцией.

Возбудитель респираторной микоплазменной инфекции *M. pneumoniae* растет на агаре с добавлением дрожжевого экстракта и лошадиной сыворотки, способен размножаться в эпителиальных клетках куриного эмбриона, культурах клеток человека и животных. На поверхности плотных питательных сред *M. pneumoniae* образует очень мелкие колонии размером 0,5–1 мм. Клетки *M. pneumoniae* имеют изменчивую форму, диаметр от 100 до 600 нм, чувствительны к температурному воздействию, ультрафиолетовым лучам и действию обычных дезинфицирующих средств.

Механизм развития и проявления эпидемического процесса в зависимости от локализации возбудителя

M. pneumoniae являются возбудителями респираторного микоплазмоза. Они могут также обнаруживаться у женщин в содержимом цервикального канала и у их половых партнеров, что свидетельствует о половом или оральном пути передачи инфекции. Внутриутробные микоплазмозы развиваются более чем у 20% детей. При этом варианте инфицирования развивается генерализованный патологический процесс с поражением органов дыхания и зрения плода, ЦНС и кожных покровов. Недоношенные дети инфицированы микоплазмами в 3 раза чаще, чем доношенные. У них с высокой частотой развиваются легочные поражения, сопровождающиеся гиперреактивностью бронхов и инактивацией сурфактанта, перестройкой сосудов легких, способствуя развитию легочной гипертензии и гиперреактивного воспалительного ответа на повреждение вследствие хронической гипоксии, пневмонии или внутриутробной активации синтеза цитокинов. *M. fermentans*, *M. hominis*, *M. pneumoniae*, *M. orale*, *M. salivarium* способны у эмбриона вызывать хромосомные aberrации. Частота врожденных пороков (чаще со стороны ЦНС) в группе мертворожденных детей и умерших новорожденных, инфицированных микоплазмами, составляет 50%, что в 3 раза выше в сравнении с неинфицированными детьми. Вне респираторные поражения органов обычно возникают вследствие генерализации респираторного или урогенитального микоплазмоза. Для некоторых из них этиологическая роль *M. pneumoniae* однозначна, для других — предполагается. Одно из наиболее частых внелегочных проявлений респираторного микоплазмоза — гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея), описаны гепатит и панкреатит. Возможна экзантема — пятнисто-папулезная, уртикарная, узловатая эритема, многоформная экссудативная эритема и др.

Нередкое проявление *M. pneumoniae*-инфекции — артралгии, артриты. Описано поражение миокарда, перикарда. Характерен геморрагический буллезный менингит. Субклинический гемолиз со слабым ретикулоцитозом и положительной реакцией Кумбса наблюдают часто, явный гемолиз с анемией — редко. Гемолитическая анемия возникает на 2–3-й неделе болезни, что совпадает с максимальным титром холодовых антител. Часто развивается

желтуха, возможна гемоглобинурия. Процесс обычно самолимитирующийся, продолжается несколько недель. Известен широкий спектр неврологических проявлений *M. pneumoniae*-инфекции: менингоэнцефалит, энцефалит, полирадикулопатия (включая синдром Гийена–Барре), серозный менингит; реже — поражение черепных нервов, острый психоз, мозжечковая атаксия, поперечный миелит. Патогенез этих проявлений до конца не ясен, в ЦСЖ в ряде случаев методом ПЦР выявляется ДНК *M. pneumoniae*. Поражение нервной системы может быть причиной летального исхода.

Эпидемиология

Источником инфекции может быть больной человек или клинически здоровый носитель патогенных видов микоплазм.

Заражение микоплазмами вида *M. pneumoniae* происходит:

- ▶ воздушно-капельным путем. Это основной путь распространения данного вида инфекции, но поскольку микоплазмы отличаются низкой устойчивостью в окружающей среде (от 2 до 6 ч во влажной теплой среде), инфекция распространяется только при условии тесного контакта (семьи, закрытые и полужакрытые коллективы);
- ▶ вертикальным путем. Такой путь передачи инфекции подтверждается случаями выявления возбудителя у мертворожденных детей. Заражение может происходить как трансплацентарно, так и при прохождении родовых путей. Заболевание в данном случае протекает в тяжелой форме (двусторонняя пневмония или генерализованные формы);
- ▶ бытовым путем. Наблюдается крайне редко из-за нестойкости микоплазм.

Заражение урогенитальными микоплазмами происходит половым, вертикальным, гематогенным, контактно-бытовым путем.

Наибольшее число заболеваний *M. pneumoniae* регистрируют в холодное время года (с октября по февраль). Однако эпидемические вспышки в организованных коллективах могут быть и летом. Циркуляция *M. pneumoniae* резко возрастает во вновь сформированных коллективах. За первые 3–4 мес в них инфицируется примерно половина детей. Максимум заболевания приходится на возраст старше 10 лет.

Патогенез

Проникновение *M. pneumoniae* в организм человека происходит через респираторный тракт. С помощью хемотаксиса микроорганизм преодолевает слизистый слой и попадает в клетки эпителия верхних дыхательных путей, к которым обладает выраженным тропизмом, где происходит адсорбция возбудителя. Данный процесс включает в себя две фазы. Первая — фаза неспецифического взаимодействия: при беспорядочном движении микоплазмы происходит случайное столкновение с клетками-мишенями, после чего запускается вторая фаза — лиганд-рецепторное взаимодействие. В данной фазе большую роль играют терминальные структуры микоплазм (белок P1 с молекулярной массой 160 kD), которые обеспечивают тесный межмембранный контакт. Процесс слияния микоплазмы с клеткой рассматривается как один из важнейших факторов патогенности. При этом возникают первые клинические симптомы — такие, как гиперемия задней стенки глотки, першение

в горле, явления ринита, сухость слизистой, сухой кашель. После поражения верхних дыхательных путей возбудитель размножается и активно спускается по слизистой оболочке в нижние дыхательные пути.

На поверхности мерцательного эпителия прикрепление происходит слабее, что обусловлено активностью ресничек, но достаточно большая концентрация возбудителя вызывает нарушение функциональности ресничек (цилиостаз), после чего происходит разрушение терминальных перемычек клеток эпителия, дезорганизация тканевой архитектоники. Конечным этапом распространения микоплазмы являются альвеолоциты, которые, в свою очередь, претерпевают ряд морфологических изменений, приводящих к гибели клетки. В настоящее время установлено, что *M. pneumoniae* выделяет специфический CARDS токсин (community-acquired respiratory distress syndrome toxin), который обладает прямым цитотоксическим действием на эпителиальные клетки слизистой оболочки респираторного тракта и вызывает перибронхиальное и периваскулярное воспаление. На данной стадии развития заболевания *Mycoplasma pneumoniae* нарушает защитную функцию реснитчатого эпителия, оказывает цитопатическое действие, нарушает эвакуаторную функцию эпителия, изменяет метаболизм клеток [30]. Уже в первые сутки инфицирования клеток *M. pneumoniae* должен в норме развиваться активный ответ иммунной системы, когда происходит активация продукции мембранного белка, который является поликлональным стимулятором В-клеток, в результате чего в подслизистом слое появляются плазмоциты, которые продуцируют IgM, позже начинается выработка IgG и IgA. Иммуноглобулины класса А в норме играют роль опсопинов, стимулирующих фагоцитоз, нарушают процессы адсорбции микоплазмы на мембранах эпителиальных клеток, тем самым уменьшают заселение мембран возбудителем, а также IgA препятствуют выработке токсических веществ. В настоящее время выявлена корреляционная связь между тяжестью и выраженностью клинических симптомов и содержанием IgA. При снижении продукции этих опсопинов в процесс постепенно вовлекаются все новые отделы бронхиального дерева и, наконец, альвеолоциты, в цитоплазме которых выявляются микроколонии *M. pneumoniae*. Возникают явления интерстициальной пневмонии с утолщением межальвеолярных перегородок и возможным развитием бронхопневмонии. В тяжелых случаях не исключена гематогенная диссеминация с заносом микоплазм из мест первичной локализации в печень, ЦНС, почки и другие органы с развитием клинической картины гепатита, менингита, нефрита. В возникновении бронхолегочных поражений большое значение имеет вторичная бактериальная инфекция.

У выздоровевших формируется иммунитет, напряженность и продолжительность которого зависят от тяжести перенесенного заболевания. После пневмонии иммунитет сохраняется около 5–10 лет, а после легких катаров верхних дыхательных путей — не более 1–2 лет.

Патоморфология

При взаимодействии микоплазмы с продуцируемыми антителами, комплексом и лимфокинами в очаге воспаления происходит накопление мононуклеарных и полинуклеарных лейкоцитов, которые являются основной

массой воспалительного экссудата. В процессе разрушения микоплазм макрофагами высвобождаются антигены и биологически активные вещества, которые индуцируют развитие местной воспалительной реакции, которая со временем «энергетически усиливается» за счет иммунного ответа на чужеродные антигенные компоненты. Данный комплекс клеточных реакций, особенности гистологических изменений в перибронхиальных, периваскулярных воспалительных инфильтратах позволяют отнести иммунные изменения к реакциям, протекающим по типу гиперчувствительности замедленного типа.

Другой вариант течения микоплазмоза с формированием медленного, энергетически более низкого иммунного реагирования связан с морфологическими особенностями возбудителя — внутриклеточным расположением микоплазмы, что обеспечивает механическую защиту от фагоцитов. Помимо устойчивости к фагоцитозу, микоплазмы способны размножаться в фагоцитарных клетках, которые не опсонизированы антителами комплемента. Способность возбудителя избегать фагоцитоз является благоприятным фактором для развития хронической персистирующей инфекции. При этом микоплазмы могут вызывать хромосомные aberrации в инфицированных клетках. Aberrации представляют собой дисцентрики (слияние хромосом) и разрывы хроматид. Хроматидные разрывы обнаруживаются в лимфоцитарных клетках, наиболее часто в локусах короткого плеча шестой хромосомы, которые связаны с системой HLA и главным комплексом гистосовместимости, обуславливающими иммуногенетические реакции организма. В таких случаях чувствительность макроорганизма к микоплазме определяется его генетическими особенностями, с которыми связывают неадекватность реакций иммунной системы, когда отсутствует восприятие микоплазм как чужеродного объекта. Геном микоплазм способен взаимодействовать с генами клеток человека по типу гомо/гетерологической рекомбинации. Данные aberrации могут определять персистенцию возбудителя в организме человека, а также развитие патологии в различных органах и системах. Помимо этого, микоплазмы могут быть митогенами — фактором, стимулирующим митоз клеток и дифференцировку лимфоцитов. Формируется поликлональная активация Т-лимфоцитов, которая приводит к увеличению содержания Т-супрессоров. У многих пациентов во время острой фазы инфекции, вызванной *M. pneumoniae*, может отмечаться временная анергия иммунокомпетентных клеток, которая проявляется в виде отрицательных реакций на туберкулиновые пробы, а также сниженной реактивностью лимфоцитов больных *in vitro*.

В норме в организме человека система Т-супрессор-Т-хелпер-В-лимфоцит сбалансирована. В случае воздействия микоплазм на Т-супрессорное звено происходит нарушение дифференцировки В-лимфоцитов и возникает толерантность иммунной системы в отношении различных антигенов, развивается временный иммунодефицит. Данный механизм может быть реализован путем увеличенной выработки Т-супрессорами простогладинов группы Е, которые воздействуют на НК-клетки, функциональное выключение

которых препятствует активации В-лимфоцитов, подавляя тем самым выработку антител.

При воздействии на рецепторы В-клеток микоплазмы активируют не только пролиферацию клеток, но и дальнейшую дифференцировку с образованием плазматических клеток, что приводит к образованию поликлональных антител к антигенам. Множественная продукция антител различных классов, происходящая на фоне увеличенной продукции цитокинов, может привести к срыву толерантности иммунной системы в отношении собственных антигенов. Также аутоиммунизация организма возможна вследствие структурного сходства мембран микоплазмы и клеток организма человека. При этом реакция антиген-антитело происходит на клетках эпителия, что также приводит к резкой дегенерации клеток.

Микоплазмы индуцируют аутоиммунные реакции, проявляющиеся при развитии пневмонии образованием холодových агглютининов, которые в свою очередь вызывают аутоиммунный гемолиз эритроцитов, а также индуцируют синтез антител к эпителию легочных альвеол. Часто у больных, инфицированных микоплазмой, обнаруживаются антитела класса М к миофибриллам гладких мышц легких, а также к другим тканям: к эндотелию сосудов, клеткам центральной нервной системы, сердечной ткани и печени. Один из путей развития аутоиммунных процессов связан с наличием общих антигенов у микоплазмы и человека, при этом выявляются общие эпитопы белков DnaK микоплазмы и Hsp70 человека.

M. pneumoniae может длительно персистировать в организме человека, что характерно для тяжелого течения инфекции, сопровождающегося бронхообструктивным синдромом и затяжными рецидивами болезни. Выделяют морфологические, патофизиологические особенности микоплазм, которые обеспечивают механизмы длительной персистенции возбудителя. К ним относятся: снижение возможности фагоцитоза возбудителя макрофагами, присутствие в мембране микоплазмы антигенов, перекрестно реагирующих с клетками макроорганизма; внутриклеточное расположение возбудителя. Все это обеспечивает биологическую мимикрию *M. pneumoniae*. Патофизиологические механизмы, связанные со стимуляцией Т-супрессоров и наличием протеаз, расщепляющих IgA, также способствуют персистенции возбудителя.

Таким образом, микоплазмы вначале проявляют цитотоксический эффект, что активизирует систему комплемента, за этим следует иммунокомплексный процесс, а через 5–6 нед развиваются аутоиммунные механизмы. Адсорбция их на лимфоцитах приводит к неспецифической поликлональной активации Т- и В-клеток с последующим развитием аутоиммунных реакций или к подавлению пролиферации этих клеток с развитием иммуносупрессии. Все 3 механизма: цитотоксический, иммунокомплексный и антителообразования действуют параллельно в острой фазе заболевания. При хронизации процесса на фоне персистенции микоплазм доминирующим является антительный механизм на фоне сохраняющегося иммунокомплексного процесса и угнетения клеточного звена иммунитета.

Классификация микоплазменной инфекции представлена в табл. 3.17.

Таблица 3.17. Классификация микоплазменной инфекции

Клинический вариант	Локализация процесса	Характер течения
Респираторный микоплазмоз	Назофарингит; трахеит; бронхит (в том числе обструктивный бронхит); пневмония; плевропневмония; экссудативный плеврит	– Острое. – Затяжное. – Хроническое (пневмосклероз, бронхоэктазы)
Микоплазмоз урогенитального тракта	Уретрит; пиелонефрит; острый гломерулонефрит; простатит; вульвит; вульвовагинит; кольпит; эндоцервицит; сальпингит	Нет
Внутриутробный микоплазмоз	Бронхолегочная дисплазия; пороки развития почек; ЦНС	Нет
Другие формы инфекции	Гемолитическая анемия; ревматоидный артрит, миокардит; поражение ЦНС (серозный менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, миелит, полирадикулонейропатии)	– Гладкое. – С осложнениями
Редкие формы заболевания	ДВС-синдром; кардит; перикардит; ишемический инсульт; синдром Стивенса–Джонсона; острый некроз скелетных мышц	Нет

В зависимости от клинического течения микоплазмоз подразделяют на острый, подострый, вялотекущий, хронический.

Клинические проявления

Инкубационный период длится 1–3 нед, иногда — 4–5 нед. Болезнь может протекать в различных клинических формах: от легких катаров верхних дыхательных путей до тяжелых сливных пневмоний.

Катар верхних дыхательных путей начинается постепенно, с подъема температуры тела до субфебрильных значений, насморка, снижения аппетита, сухого мучительного кашля. Дети старшего возраста жалуются на общую слабость, недомогание, озноб, ломоту, головную боль, сухость и першение в горле. В последующие дни температура тела нередко повышается, достигая максимума (38–39 °С) на 3–4-й или даже на 5–6-й день от начала болезни. На высоте клинических проявлений отмечают бледность лица, иногда гиперемию конъюнктив, инъекцию сосудов склер. Возможны головная боль, головокружение, познабливание, нарушение сна, потливость, боли в глазных яблоках, иногда боли в животе, тошнота, рвота, некоторое увеличение печени, лимфаденопатия. В целом симптомы интоксикации у большинства больных на высоте заболевания мало выражены и не соответствуют длительно сохраняющейся лихорадке. Отмечаются изменения ротоглотки и дыхательных путей. Слизистая оболочка слабо или умеренно гиперемирована, на задней стенке глотки — явления фарингита с усилением рисунка и увеличением фолликулов. Дети старшего возраста иногда жалуются на боли в горле, сухость и неловкость при глотании. Носовое дыхание обычно затруднено, есть симптомы бронхита. В начале болезни кашель сухой, с 4–5-го дня появляется скудная мокрота. Иногда присоединяются симптомы крупа. В легких

выслушиваются жесткое дыхание, непостоянные рассеянные сухие хрипы. На рентгенограмме в легких с большим постоянством определяют усиление бронхососудистого рисунка и расширение корней, явления умеренной эмфиземы.

В периферической крови небольшой лейкоцитоз, нейтрофилез; СОЭ повышена до 20–30 мм/ч. Микоплазменная пневмония бывает очаговой или долевой. Пневмония может развиваться с первых дней болезни, но чаще она появляется на 3–5-й день заболевания. С возникновением пневмонии температура тела повышается до 39–40 °С. Выраженность лихорадки далеко не всегда соответствует тяжести пневмонии, иногда микоплазменная пневмония протекает при субфебрильной или нормальной температуре тела.

Ведущие клинические симптомы микоплазменной пневмонии — прогрессирующие изменения в легких при относительно слабых симптомах интоксикации. Признаки поражения носоглотки при этом могут быть выражены, но нередко с развитием пневмонии они ослабевают или даже полностью отсутствуют. У некоторых больных отмечают ринит, гиперемию слизистой оболочки ротоглотки, фарингит. Иногда пневмония сопровождается поражением плевры. Клинически это проявляется болями в груди, усиливающимися при дыхании, иногда удается прослушать шум трения плевры. На высоте поражения легких общее состояние обычно нарушается умеренно. У детей раннего возраста интоксикация проявляется общей слабостью, снижением аппетита, отсутствием прибавки массы тела. В периферической крови определяют тенденцию к умеренному лейкоцитозу, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфопению, моноцитопению; СОЭ повышена до 30–40 мм/ч.

Течение

Катар верхних дыхательных путей микоплазменной этиологии протекает обычно легко. Субфебрильная температура тела сохраняется 2–3 сут, иногда до 7 сут и редко — 2–3 нед. Катаральные явления держатся 1–2 нед. Течение микоплазменной пневмонии более длительное. У большинства больных изменения в легких исчезают через 2–3 нед от начала заболевания, в отдельных случаях — через 1/2–2 мес и более.

Особенности заболевания у новорожденных и недоношенных детей

Заражение новорожденных может произойти при прохождении родовых путей. Заболевание протекает тяжело, по типу двусторонней пневмонии или генерализованных форм с поражением паренхиматозных органов, почек и ЦНС. Состояние детей в таких случаях бывает тяжелым, но температура тела не достигает высоких значений. Нередко увеличиваются печень и селезенка. Возможно появление судорожного синдрома, встречаются кишечные расстройства, менингеальные симптомы. Часто отмечают анемию, гепатоспленомегалию, желтуху, геморрагический синдром. Течение болезни — длительное, нередко волнообразное, но летальные случаи редки и обусловлены наслоением бактериальной инфекции или ОРВИ. В этом возрасте микоплазменная инфекция особенно часто протекает как микст-инфекция.

Врожденная микоплазменная инфекция

Внутриутробное инфицирование микоплазмами может привести к самопроизвольному выкидышу или смерти сразу после рождения. В этих случаях микоплазмы можно обнаружить практически во всех органах мертворожденного. Отмечаются воспалительные изменения в легких и других органах. Внутриутробный микоплазмоз проявляется преждевременным рождением или низкой массой тела при рождении, пневмонией, бледностью кожи с серым или желтым оттенком, геморрагическим синдромом, появлением менингоэнцефалита в середине—конце 1-й недели жизни. У недоношенных, кроме того, могут присутствовать склерема, кефалогематома. Диагноз устанавливают на основании постепенного начала заболевания, мучительного кашля, продолжительной лихорадки при незначительной интоксикации и слабовыраженных катаральных явлениях, последовательного возникновения признаков поражения бронхолегочной системы вплоть до появления малосимптомных (атипичных) пневмоний, некоторого увеличения лимфатических узлов, длительного течения болезни.

Дифференциальный диагноз

Микоплазменную инфекцию дифференцируют с ОРВИ, особенно аденовирусной этиологии, и РС-инфекцией, а также хламидофилезом, хламидиозом, Ку-лихорадкой и крупозной пневмонией.

Диагностика

Обнаружение специфического антигена в цилиндрическом эпителии из полости носа или в крови проводится методами РАГА (реакции агрегат-гемоглютинации), ПЦР, в сыворотке крови определяют специфические антитела в РПГА, анти-Мс- IgM в РНИФ или ИФА. При необходимости: исследуют биохимию крови, коагулограмму, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, бактериологическое исследование слизи из ротоглотки, крови, мочи, ликвора.

Лечение

Терапии подлежат все пациенты, у которых микоплазменная инфекция была диагностирована одним из перечисленных ранее чувствительных методов. Лечение заболевания должно быть комплексным, с учетом другой патологии, помимо поражения респираторной системы, сопутствующей микрофлоры, а также дисфункции иммунной системы со стойкой депрессией клеточного звена иммунитета.

В комплексе терапевтических мероприятий в первую очередь назначается **базисная терапия**:

- ▶ постельный режим до нормализации температуры тела;
- ▶ молочно-растительная, обогащенная витаминами диета;
- ▶ обильное питье в виде горячего чая, клюквенного или брусничного морса, щелочных минеральных вод (боржоми с молоком и др.);

Этиотропная терапия, включающая наиболее эффективные на современном этапе антибактериальные препараты из группы макролидов и азалидов, к которым наиболее чувствительны микоплазмы, при применении в оптимальных дозах:

- ▶ азитромицин (внутрь 10 мг/кг 1 раз в сутки);
- ▶ джозамицин (внутрь 30–50 мг/кг 3 раза в сутки);
- ▶ кларитромицин (внутрь 7,5–15 мг/кг 2 раза в сутки);
- ▶ рокситромицин (внутрь 5–8 мг/кг 2 раза в сутки);
- ▶ клиндамицин (внутрь 10–25 мг/кг 3 раза в сутки или в/в, в/м 20–40 мг/кг в сутки, не более 3 г в сутки);
- ▶ мидекамицин (внутрь 30–50 мг/кг в 2–3 раза в сутки).

Продолжительность антибиотикотерапии зависит от тяжести и остроты болезни — от 5 до 10 дней.

С целью *иммунокоррекции* назначаются иммуномодуляторы в зависимости от изменений в показателях иммунограммы [тимуса экстракт (Тималин[®], Тактивин[®]), альфа-глутамил-триптофан (Тимоген[®]), аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан[®]), азоксимера бромид (Полиоксидоний[®]), глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид[®]), дезоксирибонуклеат натрия (Деринат[®]) и др.].

Препараты интерферона [интерферон альфа-2b (Виферон[®], Гриппферон[®]), иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgM+IgA] + интерферон альфа-2b (Кипферон[®]) и др.] или его индукторы [умифеновир (Арбидол[®]) и др.].

В патогенетической терапии важное значение придается коррекции функциональных нарушений со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем. С целью дезинтоксикации при среднетяжелых формах назначают обильное питье; при тяжелых формах — в/в капельные инфузии коллоидных и глюкозо-солевых растворов.

Применяются поливитамины, витаминно-минеральные комплексы, препараты метаболической терапии, в том числе гепатопротекторы [Актовегин[®], инозин (Рибоксин[®]), кокарбоксилаза, артишока листьев экстракт (Хофитол[®], Лив.52[®] и др.]. По показаниям — глюкокортикоиды (преднизолон 2–3 мг/кг), ингибиторы протеаз [апротинин (Контрикал[®], Гордокс[®])], антиагреганты [циннаризин, винпоцетин (Кавинтон[®]) и др.], нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, индометацин, диклофенак и др.).

В симптоматической терапии назначают жаропонижающие, сердечные гликозиды, муколитики, отхаркивающие препараты [амброксол, бромгексин, алтея лекарственного травы экстракт (Мукалтин[®]), солодки корни и др.]. При развитии бронхообструкции назначаются β-агонисты и ингаляционные кортикостероиды.

Базисная и патогенетическая терапия проводится до исчезновения клинических симптомов.

Прогноз

Прогноз при неосложненном течении благоприятный.

Профилактические мероприятия

Профилактические мероприятия при заболевании детей микоплазменной инфекцией такие же, как при других ОРЗ: больные должны быть изолированы на 7 дней, при пневмонии — на 2–3 нед.

С профилактической целью при сезонном повышении заболеваемости респираторными инфекциями назначается интраназально рекомбинатный

интерферон альфа-2b (Гриппферон®) в виде капель или спрея дозированного в возрастной дозировке однократно утром с интервалом 24–48 ч. Необходима санация хронических воспалительных заболеваний ротоглотки у носителей. В очаге (у членов семьи и/или коллектива) проводится обследование с целью обнаружения источника заболевания. Разрабатываются живые и убитые противомикоплазменные вакцины, однако практического применения они пока не нашли.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите места обнаружения микоплазм у человека.
2. Перечислите болезни, с которыми дифференцируют микоплазменную инфекцию.
3. Назовите клинические формы микоплазмоза.
4. Перечислите признаки врожденного микоплазмоза.
5. Какие препараты назначают при микоплазмозе?

Список литературы

1. Мальцева Л.И., Капелюшник Н.Л., Зефирова Т.П. и др. Механизмы развития осложнений беременности и перинатальных повреждений плода при микоплазменной инфекции // Журн. акушерства и женских болезней. 1998. Спец. вып. С. 138.
2. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина, 1995. 287 с. С. 9.
3. Раковская И.В. Микоплазмы человека и микоплазменные инфекции (ч. II) // Клин. лаб. диагност. 2005. № 3. С. 25–32.
4. Самсыгина Г.А. Микоплазмоз респираторного тракта у детей и подростков // Consilium Medicum. Педиатрия (прилож.). 2009. № 3. С. 78–81.
5. Феклисова Л.В., Целипанова Е.Е. Диагностика и лечение респираторного микоплазмоза у детей с бронхообструктивным синдромом и длительным кашлем: учебное пособие. М., 2015.

БАРТОНЕЛЛЕЗЫ

Бартонеллезы — группа инфекционных заболеваний человека, вызываемых грамотрицательными, аэробными, факультативно внутриклеточными бактериями, нуждающимися для своего роста в гемине или продуктах расщепления эритроцитов.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A44. Бартонеллез

A44.0 Системный бартонеллез

A44.1 Кожный и кожно-слизистый бартонеллез

A44.8 Другие бартонеллезы

A44.9 Бартонеллез неуточненный

Этиология

Возбудители относятся к семейству *Bartonellaceae*, которое включает 25 видов бактерий, находящихся в составе альфа-2 подразделения протеобактерий.

При микроскопии имеют вид коротких плеоморфных оксидазонегативных, грамотрицательных неподвижных, немного изогнутых аэробных палочек,

размером 0,3–0,5 μM в ширину, 1,0–1,7 μM в длину, которые группируются в компактные скопления — кластеры. Некоторые из них образуют жгутики. Бактерии имеют четко структурированную трехслойную оболочку, которая содержит 12 протенинов и небольшие размеры генома. Окрашиваются по Романовскому—Гимзе, а в биоптатах — красителем с применением серебра по Warthing—Staggy. Диагноз может быть подкреплён микробиологическим исследованием крови с высевом на кровяной агар.

Среди бартонелл, патогенных для человека, различают: «классические» бартонеллы *B. bacilliformis*, *B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. clarridgeia* и появившиеся новые представители клинически значимых бартонелл: *B. grahamii*, *B. vinsonii subsp. vinsonii*, *arupensis*, *berkhoffii*, *B. washoensis*, *B. koehlerae*, *B. alsatica*, *B. tamii* и др.

Впервые в России выделены бактерии вида *Bartonella vinsonii subsp. arupensis* от больных с лихорадкой неясного генеза и инфекционным эндокардитом.

Эпидемиология

Бартонеллы широко распространены во всем мире среди различных животных (преимущественно среди собак, кошек, грызунов, а также среди различных млекопитающих, рептилий и др.). Зараженность среди грызунов составляет от 15 до 80%; домашних кошек — от 3 до 30%, бездомных кошек — 100%; домашних и бездомных собак — 5 и 20% соответственно. Переносчиками являются различные насекомые. Заражение человека и животных происходит через укусы, царапины и кровососущих членистоногих. Блохи *Stenoccephalides felis*, так же, как и платяные вши, в отличие от клещей, в течение своего жизненного цикла питаются многократно и неразборчивы в отношении своего прокормителя. Вследствие этого они, поочередно присасываясь к кошкам или грызунам, в своем окружении легко заражаются бартонеллами. В их организме *B. henselae* сохраняются более года без влияния на поведение и образ жизни животного. В поисках пропитания насекомые нападают и на человека. Основной способ питания бартонелл — аэроб-гематотроф. До попадания в организм млекопитающего они могут культивироваться внутри насекомых, иногда пожизненно (у вшей, москитов, блох, клещей), либо на твердой или жидкой питательной среде с добавлением 10% элементов крови. В выделениях вшей бартонеллы остаются жизнеспособными более 1300 дней, при этом у самих вшей не вызывают никаких симптомов поражения. В организмах собак и кошек бартонеллы сохраняют жизнеспособность более 12 мес. Основными факторами, влияющими на увеличение частоты выявления инфекции, вызываемой бартонеллами, являются:

- 1) ослабление иммунной системы, связанное с рядом патологий, сопровождающихся снижением иммунитета, пересадкой органов и терапией рака, а также ВИЧ-инфекцией;
- 2) увеличенная активность населения во внешней среде;
- 3) бедность, низкий доход + антисанитария;
- 4) сочетанные инфекции с несколькими возбудителями;
- 5) распространенность *Bartonella* во всем мире;
- 6) улучшенные диагностические методы и системы.

Таблица 3.18. Клинико-эпидемиологические характеристики бартонелл, патогенных для человека

Адреса названий, распространение	Этиологическая причастность к заболеванию	Вектор трансмиссии, резервуар	Год автор, метод идентификации
<i>B. bacilliformis</i> (Перу, Колумбия, Эквадор)	Лихорадка Оройя (Болезнь Карриона) Перуанская бородавка	Москиты, мышевидные грызуны	Borton, 1905 Naguchi, 1926-30; Цитологический, микробиологический
<i>B. quintana</i> (США, Европа, Мексика, Северная Африка, Россия, Украина)	Траншейная (волынская) лихорадка, рецидивирующий бациллярный ангиоматоз, эндокардит, хроническая лимфаденопатия	Платяные вши человека, человек, мышевидные грызуны, чесоточные клещи	Topley, 1916; Энтомологический Микробиологический
<i>B. henselae</i> (США, Франция, Греция, Испания, Швеция, Словения, Германия, Польша, Россия)	БКЦ, ангиоматоз, рецидивирующая лихорадка с бактериемией, пурпурный (пелиозный) гепатит, спленит, эндокардит	Кошачьи блохи и клещи, кошки и представители кошачьих (пумы)	Slater et al., 1990; Regnerytt et al., 1992; Dlusser, 1992; Микробиологический Молекулярно-генетический
<i>B. eysabethae</i> (США, Швеция)	Эндокардит	?	Dali J., 1993 Holmberg M., 1997, ПЦР
<i>B. clarridgeae</i> (США)	БКЦ, бациллярный ангиоматоз, рецидивирующая лихорадка	Кошки, возможно, койоты	Kordick D. et al., 1997, 1998; ПЦР и микробиологический

Патогенез

Проникая в организм «хозяина», бартонеллы продолжают свое развитие на поверхности его клеток, а в дальнейшем внедряются в эритроциты, эндотелий сосудов и в клетки эндокарда. Основным свойством бартонелл считается их способность активировать клеточную пролиферацию эндотелия сосудов и увеличивать количество капилляров, что приводит к избыточному разрастанию сосудов.

Болезнь кошачьих царапин — локализованная форма бартонеллеза (синоним — лимфоретикулез доброкачественный). Заболевание известно по крайней мере с 1932 г. во Франции и США, с 1955 г. — в России. Для заболевания характерны односторонний лимфаденит, регионарный к месту входных ворот возбудителя, и доброкачественный исход заболевания. Возбудители заболевания — *B. henselae*, *B. quintana*, *B. clarridgeae*. *B. henselae* назван в честь Д. Хенселя, выделившего возбудителя. Заражение человека происходит контактным путем, через повреждения кожи или конъюнктиву глаза. Локализация места входных ворот определяет последующее вовлечение регионарных лимфатических узлов, дренирующих место повреждения кожи.

Симптомы и течение

Инкубационный период длится от 3 до 20 дней (чаще 7–14 дней). По клиническим проявлениям можно выделить типичные формы (около 90%), проявляющиеся первичным аффектом и регионарным лимфаденитом, и атипичные генерализованные формы, которые включают:

- а) глазные формы;
- б) поражение ЦНС;
- в) поражение прочих органов;
- г) болезнь кошачьей царапины у ВИЧ-инфицированных.

Заболевание может протекать как в острой форме, так и в хронической. Различается также и по тяжести.

Типичное заболевание начинается, как правило, постепенно с появления первичного аффекта. На месте уже зажившей к тому времени царапины или укуса кошки появляется небольшая папула с ободком гиперемии кожи, затем она превращается в везикулу или пустулу, в дальнейшем — в небольшую язвочку. Иногда гнойничок подсыхает без образования язвы. Первичный аффект чаще локализуется на руках, реже — на лице, шее, нижних конечностях. Общее состояние удовлетворительное. Нередко папула остается незамеченной или по ошибке оценивается как травма или ушиб. Через 15–30 дней после заражения отмечается регионарный лимфаденит — наиболее постоянный и характерный симптом болезни. Иногда это почти единственный симптом. Повышение температуры тела (от 38,3 до 41 °С) отмечается лишь в 30% случаев. Лихорадка сопровождается другими признаками общей интоксикации (общая слабость, головная боль, анорексия и др.). Средняя продолжительность лихорадки — около недели, хотя у некоторых больных она может затянуться до месяца и более. Слабость и другие признаки интоксикации длятся в среднем 1–2 нед. Чаще поражаются локтевые, подмышечные, шейные лимфатические узлы. Размеры увеличенных лимфатических узлов чаще в пределах от 3 до 5 см, хотя у некоторых больных они достигают 8–10 см. Узлы, болезненные при пальпации, не спаяны с окружающими тканями.

У половины больных пораженные лимфатические узлы нагнаиваются с образованием густого желтовато-зеленоватого гноя, при посеве которого на обычные питательные среды бактериальной микрофлоры выделить не удастся. Длительность аденопатии — от 2 нед до одного года (в среднем около 3 мес). У некоторых больных (около 5%) развивается генерализованная лимфаденопатия.

Клиническими формами при генерализации болезни кошачьей царапины являются: *эндокардит, миокардит, хроническая бактериемия, нейроретинит, энцефалит, артрит, бацилярный ангиоматоз, гепатит, гломерулонефрит, остеомиелит и др.* У некоторых больных (5%) появляется экзантема (краснухоподобная, папулезная, по типу узловатой эритемы), которая через 1–2 нед исчезает.

Морфологическую основу кожных проявлений бартонеллеза составляет аномальная пролиферация разбухших эндотелиальных клеток, часто выступающих в просвет сосудов в микроциркуляторном русле сосудистой системы. Когда превалирует поражение поверхностно расположенных сосудов, развивается *ангиоматоз кожи от лица до конечностей* — одиночных или множественных (до 1000 и более у одного больного) безболезненных папул на ножке, которые достигают величины лимфатических узлов и небольших гемангиом. Сосудистые образования прикрыты сверху истонченным эпителием, при проколе верхушки

они обильно кровоточат. При глубоком подкожном расположении патологических сосудистых разрастаний формируются узловатые сплетения, достигающие нескольких сантиметров в диаметре, расположенные на любом участке тела, включая голову и спину. Бациллярный ангиоматоз наиболее часто развивается у лиц с иммунодефицитом, особенно у больных СПИДом.

Глазные формы болезни наблюдаются у 4–7% больных. По своим проявлениям эти формы напоминают окулогландулярный синдром Парино (конъюнктивит Парино). Развивается, вероятно, в результате попадания на конъюнктиву слюны инфицированной кошки или собаки. Поражается, как правило, один глаз. Конъюнктура резко гиперемирована, отечна, на этом фоне появляется один или несколько узелков, которые могут изъязвляться. Значительно увеличивается лимфатический узел, расположенный перед мочкой ушной раковины (достигая размеров 5 см и более), лимфатический узел часто нагнаивается. Длительность лимфаденопатии достигает 3–4 мес. После нагноения и образования свищей остаются рубцовые изменения кожи. Иногда увеличиваются не только околоушные, но и подчелюстные лимфатические узлы. Для острого периода болезни характерны выраженная лихорадка и признаки общей интоксикации. Воспалительные изменения конъюнктивы сохраняются в течение 1–2 нед, а общая длительность глазогландулярной формы болезни кошачьей царапины колеблется от 1 до 28 нед. При генерализации процесса может развиваться *ретинит*.

Изменения нервной системы отмечаются у 1–3% больных. Они проявляются в виде *энцефалопатии, менингита, радикулита, полиневрита, миелита с паралегией*. Неврологические симптомы сопровождаются высокой лихорадкой. Появляются они через 1–6 нед после развития лимфаденопатии. При неврологическом исследовании выявляют диффузные и очаговые изменения. Может быть кратковременное расстройство сознания. Описаны случаи коматозного состояния. Таким образом, поражения нервной системы развиваются на фоне классических клинических проявлений болезни кошачьей царапины (при генерализованном, тяжелом течении этого заболевания). Они могут рассматриваться как осложнения данного заболевания.

Внекожная форма бациллярного ангиоматоза сопровождается развитием лихорадочного состояния, анорексией, рвотой, потерей веса. Возможны осложнения со стороны легких, обструкция желчевыводящих путей, абсцессы печени, поражение костного мозга и др. Могут наблюдаться и другие осложнения: *тромбоцитопеническая пурпура, первичная атипичная пневмония, абсцесс селезенки, миокардит*.

У многих больных отмечается увеличение печени и селезенки, которое сохраняется около 2 нед. При этом имеет место развитие *гепатита по типу пурпурного или пелиозного*. Последний выделен в самостоятельную форму заболевания на основании доминирования симптомов поражения паренхимы печени на фоне общей диссеминации возбудителя в организме, особенно у лиц с дефицитом иммунной системы.

Поражение мелких сосудов печени приводит к формированию в них *кист*, переполняющихся кровью и сдавливающих печеночные клетки, нарушая

их функции. Развиваются застойные явления и симптоматика в виде тошноты, рвоты, диареи, вздутия живота на фоне лихорадки и озноба. Одновременно появляются гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения и подъем уровня трансаминаз. *Пеллиозный гепатит* представляет по сути частный случай так называемого висцерального пеллиоза брюшной полости.

Могут быть включены другие структуры в ретикулоэндотелиальной системе, такие как селезенка, лимфатические узлы брюшной полости и костный мозг, почки, надпочечники, поджелудочная железа, легкие.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагностика классических форм болезни кошачьей царапины не представляет больших трудностей. Важное значение имеет контакт с животным (у 95% больных), наличие первичного аффекта и появление регионарного лимфаденита (чаще через 2 нед) при отсутствии реакции других лимфатических узлов. Диагноз может быть подкреплён микробиологическим исследованием крови с высевом на кровяной агар, гистологическим изучением биоптата папулы или лимфатического узла с окрашиванием срезов с применением серебра и микроскопическим поиском скоплений бактерий, а также молекулярно-генетическим исследованием ДНК возбудителя из биоптата больного. Дифференцируют бартонеллез от кожно-бубонной формы туляремии, туберкулеза лимфатических узлов, лимфогранулематоза, бактериальных лимфаденитов.

Об инфекции, связанной с *B. quintana* (бартонеллы квинтана — возбудитель окопной лихорадки), сообщения появились в начале 1990-х гг., когда возбудитель был выявлен как причина оппортунистической инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц. Серологические и молекулярно-генетические исследования в разных странах, в том числе и в России, выявили скрытую циркуляцию возбудителя среди населения и его наличие в популяции вшей. У населения Украины специфические антитела к бартонеллам квинтана выявлены во всех возрастных группах в диапазоне 1,48–2,48%, во Франции — у 0,6% обследованных, а эндокардиты, обусловленные данным видом бартонелл, подтверждены у 76,4% больных с неустановленной этиологией страдания (1995–1998).

Эпидемия *окопной (траншейной) лихорадки* связана с платяными вшами человека при эпидемическом сыпном тифе. Заражение происходит при механическом втирании инфицированных фекалий вшей в расчесы кожи. При этом бартонеллы в фекалиях вшей сохраняют свою жизнеспособность исключительно долго — до 1312 сут. Природный резервуар бартонелл квинтана до настоящего времени не установлен, единственным источником инфекции считается человек. У вшей, в отличие от сыпнотифозного риккетсиоза, бартонеллез протекает бессимптомно, микроорганизм сохраняется в течение всей его жизни (до 30–45 сут), трансовариальная передача отсутствует. У человека, помимо остро протекающего лихорадочного заболевания, возможно длительное (до 2–5 лет) скрытое бессимптомное носительство или же в сочетании с хронически протекающими лимфаденопатией и эндокардитом (*бартонеллезный рохалимический синдром*) — пролонгированный комплекс симптомов и признаков, сопровождающихся недомоганием, снижением трудоспособ-

ности, анорексией и рецидивами лихорадки. Симптомы могут сохраняться в течение недель и месяцев. Диагноз устанавливают, выделяя возбудителя в сыворотке крови на селективную питательную среду или исследуя биоптат из лимфатического узла методом ПЦР.

Манифестным проявлением такого состояния (в частности, при бактериемии, обусловленной *B. quintana* или *B. henselae*) является развитие *эндокардита с признаками сердечной недостаточности*, характерны быстрая утомляемость, умеренная лихорадка, потеря массы тела (до 15 кг) и другие симптомы. Со стороны сердца отмечается систолический аортальный или митральный шум и нарушение ритма. Bartonеллы могут быть причиной до 30% случаев культурально-негативных эндокардитов. Этиология эндокардита обычными культурально-бактериологическими методами определяется только в 2,5–31% случаев. В 38–98% оперированных клапанов обнаруживаются бартонеллы.

Заболевания людей с острой формой *болезни Карриона*, известной как *лихорадка Оройя*, связывают с укусами нескольких видов moskitов. Заболевание распространено на территории Перу. Существуют две клинические формы заболевания: лихорадка Оройя (*Oroya fever*) или болезнь Карриона (*Carrion's disease*, названная по фамилии врача, заразившегося и погибшего от этой лихорадки), и перуанская бородавка (*verruca*). Первая связана с возникновением у человека лихорадки, анемии, а также поражения печени, селезенки и лимфатических узлов; вторая характеризуется бородавчатыми, легко кровоточащими и изъязвляющимися высыпаниями на коже. Лихорадка Оройя практически во всех случаях считается неизлечимой. При укусе москита бартонеллы вместе со слюной насекомого непосредственно проникают в кровяное русло, атакуют и внедряются в эритроциты и распространяются гематогенным путем с последующим заселением клеток эндотелия сосудистой системы, лимфатических узлов, селезенки и других органов. При этом до 90% эритроцитов гемолизуются, что обуславливает резкую анемию и клиническую картину заболевания.

Диагностика

Основана на исследовании образца крови больного на культуре тканей, используют метод посева на среду, обогащенную кровью с добавлением CO_2 , либо в непрямой РИФ или ИФА, а также методом ПЦР. Морфологическое исследование биоптата проводят с использованием серебра по методу Вартин–Старри.

Лечение

Проводится антимикробная терапия бартонеллезной инфекции:

- ▶ при неосложненной болезни кошачьих царапин эффективность антибиотиков не выяснена;
- ▶ при осложненной болезни кошачьих царапин — доксициклин + рифампицин (4 нед);
- ▶ при хронической бактериемии и эндокардите — гентамицин (2 нед) + доксициклин (4–6 нед);
- ▶ при культурально-негативном эндокардите, подозрительном на бартонеллез, — гентамицин (2 нед) + цефтриаксон +/- доксициклин.

Патогенетическая терапия генерализованных форм бартонеллеза проводится с помощью иммунокорригирующей и посиндромной терапии. С целью иммунокоррекции используют препараты, влияющие на повышение функциональной активности фагоцитарной системы и интерферонового статуса [азоксимера бромид (Полиоксидоний[®]), глюкозаминилмурамидпептид (Ликопид[®]), интерферон альфа-2b (Виферон[®]), индукторы интерферона и др.].

Профилактика

Профилактика заключается в личной гигиене, исключении контакта с грызунами и представителями кошачьих и собак, изолированном содержании домашних животных, защите от нападения кровососущих членистоногих на человека и домашних животных. Для снижения опасности заболеваний, обусловленных контактами с инфицированными *B. henselae* кошками, разрабатывается инактивированная вакцина. Предварительные результаты ее испытания продемонстрировали прекращение состояния бактерионосительства в 97% случаев. Профилактика бартонеллеза, связанного с бартонеллами квинтана, основана на полном истреблении вшей в окружении заболевших.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите основные факторы, влияющие на увеличение частоты выявления инфекции, вызываемой бартонеллами.
2. Перечислите «классические» бартонеллы.
3. Какие бартонеллы впервые в мире выделены на территории России?
4. Назовите генерализованные формы бартонеллеза.
5. Перечислите средства антимикробной терапии при бартонеллезе.

Список литературы

1. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека: руководство для врачей. М., СПб., 2002. С. 347–374.
2. Учайкин В.Ф., Харламова Ф.С., Шамшева О.В., Полеско И.В. Инфекционные болезни: атлас-руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 382 с.
3. Харламова Ф.С., Гусева Н.А., Гусева Л.Н., Егорова Н.А., Бойцов В.П. Бартонеллез у детей // Лечащий врач. Ч. 1. 2015. № 11. С. 36–39. Ч. 2. 2016. № 1. С. 12–15.

ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ОКИ — это группа инфекционных заболеваний с энтеральным (фекально-оральным) механизмом заражения, протекающих с поражением ЖКТ. ОКИ занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии детского возраста. По данным ВОЗ, в мире ежегодно болеют острыми желудочно-кишечными инфекционными болезнями (диареями) более 1 млрд человек, из которых 65–70% составляют дети в возрасте до 5 лет. Около 5 млн детей во всем мире ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 800 тыс. случаев ОКИ, из них порядка 500 тыс. — у детей до 17 лет.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра A00–A09. Кишечные инфекции.

Классификация

По этиологическому принципу все ОКИ у детей можно разделить на 3 группы:

- ▶ бактериальной этиологии, вызываемые заведомо патогенными (брюшной тиф и паратифы А, В, С, сальмонеллез, шигеллезы, эшерихиозы, персиноз, холера, кампилобактериоз и др.) или условно-патогенными бактериями (клебсиеллы, протей, клостридии, синегнойная палочка, цитробактер, энтеробактер, провиденция, эрвинии и др.);
- ▶ вирусной природы (ротавирусная инфекция, норовирусная инфекция, аденовирусная инфекция, ЭВИ, астровирусная инфекция и др.);
- ▶ протозойной этиологии (амебиаз, криптоспориоз, цистозиоз, циклоспориоз, лямблиоз, балантидиаз и др.).

Все ОКИ, независимо от этиологии, клинически проявляются в той или иной степени выраженным общетоксическим синдромом и местными нарушениями, связанными с поражением различных отделов ЖКТ (гастрит, энтерит, колит, гастроэнтерит и др.).

По механизму и патогенезу развития диарейного синдрома и инфекционного процесса ОКИ разделяют на инвазивные, секреторные, осмотические и смешанные.

При инвазивной диарее происходит адгезия, колонизация и инвазия бактериальных агентов в эпителий кишечника и подлежащие ткани с развитием воспалительного процесса. Механизм развития диарейного синдрома заключается в нарушении всасывания воды и электролитов из просвета кишечника в результате усиления перистальтики и быстрой эвакуации химуса, повышении экссудации воды и электролитов через поврежденную воспалительным процессом слизистую кишечника, возникновении гиперосмолярности химуса за счет продуктов воспаления и нарушенного пищеварения (белка и углеводов). Характерными возбудителями, вызывающими развитие инвазивной диареи, являются шигеллы, сальмонеллы, эшерихии [энтеропатогенные (ЭПЭ), энтероинвазивные (ЭИЭ), энтерогеморрагические (ЭГЭ)], персинии, кампилобактер, клостридии, клебсиеллы, синегнойная палочка, стафилококк, протей, энтеробактер, дизентерийная амеба, балантидии и др.). Для инвазивной диареи характерны общепотоксикационный синдром, вовлечение в процесс любых отделов кишечной трубки (гастрит, энтерит, колит), гематологические (лейкоцитоз, нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг, ускоренная СОЭ) и копрологические (лейкоциты, эритроциты, слизь) признаки бактериального (протозойного) воспалительного процесса.

При осмотической диарее вирусы проникают внутрь энтероцитов тонкой кишки. Поражение энтероцитов сопровождается нарушением синтеза в них ферментов — дисахаридаз. В результате в просвете кишки накапливаются нерасщепленные дисахариды, что вызывает повышение осмотического давления и нарушение реабсорбции воды и электролитов. Бактериальное брожение углеводов приводит к развитию метеоризма и усилению перистальтики кишечника. Данный тип диареи характерен для кишечных инфекций вирусной этиологии (ротавирусы, норовирусы, аденовирусы, реовирусы, энтеровирусы, астровирусы и др.). Для осмотической диареи характерны общепотоксикационный синдром, поражение тонкого отдела кишечника (энтерит

или гастроэнтерит с явлениями метеоризма), отсутствие гематологических и копрологических признаков воспаления.

При секреторной диарее под воздействием бактериальных экзотоксинов происходит гиперсекреция энтероцитами электролитов (хлора, калия, натрия) и жидкости в просвет кишечника, а также нарушение их всасывания. Характерными возбудителями, вызывающими развитие данного типа диареи, являются холерные вибрионы и энтеротоксигенные эшерихии (ЭТЭ). Кроме того, секреторная диарея может развиваться при клостридиозе, кампилобактериозе, иерсиниозе, клебсиеллезе, синегнойной, протейной, стафилококковой кишечной инфекции и других заболеваниях. При классической секреторной диарее температура тела повышена умеренно или понижена, поражается тонкий отдел кишечника (энтерит или гастроэнтерит без явлений метеоризма), возникает быстро прогрессирующее обезвоживание, гематологические и копрологические признаки воспаления отсутствуют.

Кроме того, возможно развитие диареи так называемого смешанного типа (инвазивно-секреторного или инвазивно-осмотического), вызванного возбудителями с разными патогенетическими механизмами или при микст-инфекциях.

По топике поражения различных отделов ЖКТ при ОКИ различают:

- ▶ гастрит — поражение желудка, сопровождающееся болями и ощущением тяжести в эпигастральной области, тошнотой и рвотой на фоне умеренной лихорадки и интоксикации. Возможно кратковременное разжижение стула со зловонным запахом;
- ▶ энтерит — воспаление тонкого кишечника, проявляется не локализованными (или вокруг пупка), постоянными или периодически повторяющимися, самостоятельными или при пальпации болями в животе; явлениями метеоризма (при «осмотическом» типе диареи); жидким обильным, водянистым, нередко пенистым стулом с неперевавленными комочками пищи, желтого или желто-зеленого цвета с резким кислым запахом и небольшим количеством прозрачной слизи (комочков или хлопьев);
- ▶ колит — поражение толстого кишечника, сопровождающееся самостоятельными (или при пальпации), постоянными (или периодически повторяющимися) болями по ходу толстого кишечника и жидким, необильным каловым стулом с неприятным запахом и патологическими примесями (мутная слизь, зелень, кровь);
- ▶ «дистальный колит» — вовлечение в патологический процесс сигмовидной и прямой кишки, что проявляется самостоятельными (или при пальпации) болями в левой подвздошной области. Боли могут носить постоянный характер, но усиливаются или возникают только перед актом дефекации (тенезмы). Сигмовидная кишка при пальпации болезненная и спазмирована, имеют место явления сфинктерита, податливость или зияние ануса. Стул жидкий, частый, скудный с большим количеством мутной слизи, нередко зелени и крови («гемоколит»). При тяжелых формах стул, как правило, теряет каловый характер, запах и может представлять собой «ректальный плевок» в виде мутной слизи с примесью зелени и крови;

- ▶ гастроэнтерит — сочетание гастрита с энтеритом;
- ▶ энтероколит — одновременное поражение тонкой и толстой кишки, клинически проявляющееся появлением обильного жидкого калового стула с примесью мутной слизи, иногда большого количества зелени и крови.

Гастроэнтероколит — поражение всех отделов пищеварительного тракта, сопровождается повторной рвотой, болями в животе и симптомами энтероколита.

Характерным проявлением ОКИ у детей, связанным с потерей жидкости и электролитов, является развитие *дегидратации (токсикоза с эксикозом)* (рис. 3.79–3.80, см. цв. вклейку). В зависимости от преимущественной потери воды или электролитов различают изо-, гипо- и гипертонический типы обезвоживания. Клинические проявления эксикоза зависят не только от типа, но и от степени обезвоживания. В клинике различают 3 степени токсикоза с эксикозом: I степень — потеря массы тела в результате обезвоживания не превышает 5%; II степень — 6–9%; III степень — 10% и более (табл. 3.19).

Таблица 3.19. Клинические проявления токсикоза с эксикозом

Симптомы	Степень эксикоза (% потери массы тела)		
	1-я (до 5%)	2-я (6-9%)	3-я (более 10%)
Общее состояние	Средней тяжести	Средней тяжести (до тяжелого)	Тяжелое (очень тяжелое)
Сознание	Не нарушено	Возбуждение (или вялость, сонливость)	Резко нарушено (вплоть до комы)
Реакция на боль	Выражена	Ослаблена	Отсутствует
Температура тела	Субфебрильная	Часто повышена	Часто понижена
Жажда	Умеренная	Резко выражена	Может отсутствовать
Цианоз	Нет	Умеренный	Резкий
Голос	Норма	Ослаблен	Часто афония
Дыхание	Норма	Умеренная одышка	Токсическое
Тургор тканей	Сохранен	Снижен	Снижен, складка кожи не расправляется
Слизистые	Влажные	Суховаты	Сухие, яркие
Большой родничок	Норма	Слегка запавший	Втянут или выбухает
Глазные яблоки	Норма	Мягкие	Западают
Тоны сердца	Громкие	Приглушены	Глухие
Тахикардия	Нет	Умеренная	Выражена
АД	Норма	Диастолическое снижено	Снижено
Рвота	1–2 раза	Повторная	Множественная
Стул	Не частый (до 3–5 раз)	Энтеритный (до 10–12 раз)	Водянистый (до 15 и более раз в сутки)
Диурез	Сохранен	Снижен	Значительно снижен

При отсутствии информации о массе тела ребенка до заболевания врач вынужден опираться лишь на клинические проявления синдрома дегидратации. Экспертами ESPGHAN для детей была рекомендована клиническая шкала дегидратации (Clinical Dehydration Scale), содержащая минимально необходимые данные без учета массы тела ребенка (табл. 3.20).

Таблица 3.20. Оценка степени дегидратации по шкале Clinical Dehydration Scale

Признак	Баллы		
	0	1	2
Внешний вид	Нормальный	Жажда, беспокойство, раздражительность	Вялость, сонливость
Глазные яблоки	Тургор нормальный	Слегка запавшие	Запавшие
Слизистые оболочки	Влажные	Липкие, суховатые	Сухие
Слезы	Слезотечение в норме	Слезотечение снижено	Слезы отсутствуют

Интерпретация: 0 баллов — дегидратация отсутствует; от 1 до 4 баллов — легкая дегидратация; 5–8 баллов соответствуют дегидратации средней и тяжелой степени тяжести.

Диагноз

Диагноз формулируется следующим образом: указывается этиология заболевания, топика поражения ЖКТ, форма тяжести, ведущий клинический синдром, осложнения (при наличии), характер течения.

Характер течения заболевания (например, острое или затяжное) определяют при выписке из стационара или к моменту исчезновения всех клинических проявлений.

Пример диагноза. Сальмонеллез, гастроэнтерит, среднетяжелая форма, токсикоз с эксикозом 2-й степени, острое течение.

Несмотря на совершенствование методов лабораторной диагностики, на сегодняшний день причина заболевания устанавливается не более чем у трети больных с ОКИ.

При отсутствии лабораторного подтверждения этиологического диагноза ОКИ (отрицательных результатах бактериологических, молекулярно-генетических, серологических и других исследований) устанавливается следующий диагноз: острый инфекционный (топика поражения, например — энтероколит), ведущий клинический синдром, осложнения (при наличии).

Госпитализация больных ОКИ (Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.3108–13 «Профилактика острых кишечных инфекций») проводится по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

► Клинические показания:

- все тяжелые и среднетяжелые формы болезни у детей в возрасте до 2 лет, а также у детей с отягощенным преморбидным фоном;
- случаи ОКИ у ослабленных и отягощенных сопутствующими заболеваниями лиц;
- затяжные и хронические (при обострении) формы болезни.

► Эпидемиологические показания:

- невозможность соблюдения противоэпидемического режима по месту жительства (выявления больного);
- работники отдельных профессий, производств и организаций;
- дети и взрослые больные и носители, находящиеся в учреждениях закрытого типа.

Принципы терапии острых кишечных инфекций

Диетотерапия. Лечебное питание является постоянным и ведущим компонентом терапии ОКИ на всех этапах болезни. Объем и состав питания зависят от возраста детей, тяжести и выраженности диарейного синдрома, характера предшествующих заболеваний (гипотрофия и др.). В остром периоде ОКИ из рациона должны быть исключены продукты питания, усиливающие перистальтику кишечника, бродильный процесс и содержащие грубую клетчатку: черный хлеб, сухари из черного хлеба; цельное молоко, йогурты, ряженка, сливки; каши на цельном молоке; овощи и фрукты, содержащие большое количество клетчатки; соки; мясные и рыбные бульоны, жирные сорта мяса, рыбы, птицы; острые, соленые, жирные, жареные и маринованные продукты. Пища должна быть механически обработана.

При нарушении всасывания углеводов и развитии «осмотического» типа диарей у грудных детей необходимо ограничить (либо в тяжелых случаях исключить) сладкие молочные смеси и цельное молоко. Назначают низколактозные или безлактозные детские смеси, смеси на основе гидролизата белка. В рацион рекомендуется вводить каши на воде или овощных отварах. Можно назначать печеные яблоки, кефир, творог.

В рацион питания больных ОКИ включаются: молочно-кислые продукты (кефир, творог); овощи и фрукты (картофель, яблоки, морковь, бананы); слизистые супы; каши (рисовая, гречневая, манная); мясо нежирных сортов, рыба, курица.

При легких формах ОКИ назначают питание, соответствующее возрасту ребенка. Общий объем пищи в первые 1–2 дня уменьшают на 15–20% физиологической потребности. Пищу дают в теплом виде в 5–6 приемов.

При среднетяжелых формах ОКИ назначают дробное кормление с уменьшением суточного объема пищи на 20–30% и повышением кратности кормлений до 6–8 раз в сутки в течение первых 2–3 дней. С улучшением общего состояния, исчезновением симптомов интоксикации и дисфункции кишечника объем питания быстро доводят до физиологической нормы, а диету расширяют.

При тяжелых формах (по возможности) сразу же переводят больного на дробное питание с уменьшением объема пищи до 50% с числом кормлений до 8–10 в первые 2–3 дня. В последующие дни суточный объем пищи увеличивают ежедневно на 10–15% и удлиняют интервалы между кормлениями.

Этиотропная терапия включает назначение пробиотиков, энтеросорбентов, антибактериальных препаратов, иммуноглобулинов, бактериофагов.

Пробиотики оказывают антагонистическое воздействие на патогенную микрофлору. Могут быть назначены Энтерол[®], лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (Аципол[®]), бифидобактерии бифидум (Пробифор[®], Бифидумбактерин форте[®]) и др.

Энтеросорбенты связывают микроорганизмы, метаболиты, токсины, оказывая противодиарейное и антитоксическое воздействие. Применяются полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель[®]), смектит диоктаэдрический (Смекта[®], Неосмектин[®]).

Антибактериальные и антипротозойные препараты целесообразно назначать при тяжелых и среднетяжелых формах кишечных инфекций. Используются пероральный и парентеральный пути введения. Рекомендуется применение с учетом чувствительности микрофлоры. Рекомендуемые препараты указаны в соответствующих разделах.

Иммуноглобулины при ОКИ могут назначаться в виде комплексного иммуноглобулинового препарата для энтерального применения или внутривенных иммуноглобулинов при тяжелых формах.

Бактериофаги (бактериофаг дизентерийный, бактериофаг сальмонеллезный, бактериофаг коли, бактериофаг протейный, бактериофаг клебсиелл, бактериофаг синегнойной палочки) могут быть использованы для санации бактерионосителей.

Регидратационная терапия. При начальных проявлениях диарей, эксикозе I–II степени проводится оральная регидратация, которая осуществляется в 2 этапа.

I этап (первые 6 ч) — ликвидация существующего дефицита массы тела ребенка за счет эксикоза. Объем жидкости, необходимый для этого этапа, равен дефициту массы тела в процентах и рассчитывается по формуле:

$$\text{мл/ч} = [M (\text{кг}) \times P \times 10] / 6,$$

где мл/ч — объем жидкости, вводимый больному за 1 ч; M — фактическая масса тела ребенка в кг; P — процент острой потери массы тела за счет эксикоза; 10 — коэффициент пропорциональности.

II этап — поддерживающая терапия, которая проводится в зависимости от продолжающихся потерь жидкости и солей со рвотой и испражнениями. Ориентировочный объем раствора для поддерживающей терапии в последующие 18 ч первых суток оральной регидратации равен 80–100 мл/кг в сутки. Общий объем жидкости в последующие дни (до прекращения жидкого стула) равен объему физиологической потребности ребенка данного возраста + объем патологических потерь со рвотой и стулом, который ориентировочно составляет 10 мл/кг на каждую рвоту и испражнение.

Для оральной регидратации в настоящее время, согласно рекомендациям ВОЗ и ESPGHAN, в детском возрасте оптимально использование гипосмолярных растворов с осмолярностью 220–245 мосм/л, содержащих до 60–75 ммоль/л натрия и до 75 ммоль/л глюкозы. Допускается назначение препарата Регидрона*, содержащего в 1 порошке: 3,5 г натрия хлорида, 2,9 г натрия цитрата, 2,5 г калия хлорида и 10,0 г декстрозы (Глюкозы*), а в готовом растворе осмолярностью 282 мосм/л — 59,9 ммоль/л натрия и 55,5 ммоль/л глюкозы. Перед употреблением порошок разводится в 1 л кипяченой воды и в разведенном виде может храниться не более суток. Декстрозу + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Регидрон*) необходимо сочетать с введением бессолевых растворов — чай, кипяченая вода, компот без сахара, а также с питанием ребенка.

Применение высокоосмолярных растворов с осмолярностью выше осмолярности плазмы крови (составляющей в зависимости от возраста

280–295 мОсм/л) не способствует уменьшению объема испражнений и потери жидкости с калом. Назначение гипоосмолярных растворов может приводить к снижению интенсивности диарейного синдрома без риска развития клинически значимой гипонатриемии у больных ОКИ нехолерной этиологии.

Рассчитанное количество жидкости на 1 ч наливают в специальную градуированную посуду и выпаивают ребенка по 5–10 мл из ложки, пипетки, шприца каждые 5–10 мин, а при невозможности глотания — капельно через назоглотательный зонд. В случае рвоты, после небольшой паузы (5–10 мин), оральное введение жидкости необходимо продолжать, так как со рвотой обычно теряется меньше воды и солей, чем вводится.

Эффективность проводимой оральной регидратации оценивается по снижению выраженности симптомов дегидратации, уменьшению патологических потерь со стулом и рвотой, достижению стабилизации массы тела, нормализации диуреза и улучшению состояния больного.

Парентеральная регидратация проводится при тяжелых формах обезвоживания (эксикоз 2–3-й степени), сочетании эксикоза любой степени с тяжелой интоксикацией, неукротимой рвоте, неэффективности оральной регидратации в течение суток.

Расчет жидкости для парентеральной регидратационной терапии осуществляется с учетом суточной физиологической потребности, текущих патологических потерь и имеющегося к началу инфузионной терапии дефицита жидкости или дефицита массы тела, т.е. $V = \text{физиологическая потребность} + \text{текущие патологические потери} + \text{дефицит массы тела}$. Количество жидкости, необходимое для компенсации ее дефицита, составляет при эксикозе I степени 30–50 мл/кг в сутки, при эксикозе II степени — 60–90 мл/кг в сутки, при эксикозе III степени — 100–150 мл/кг в сутки. Коррекция дефицита жидкости осуществляется постепенно, допустима полная коррекция в течение суток лишь при эксикозе I степени.

Для коррекции текущих патологических потерь рекомендован учет наружных потерь с жидким стулом и рвотой путем взвешивания или измерения объема каловых или рвотных масс. При невозможности оценки потерь указанным способом применяется использование ориентировочного объема жидкости: так, при рвоте необходимо восполнять 20–40 мл/кг в сутки, при патологическом стуле — 20–60 мл/кг в сутки, при профузной диарее — 100 мл/кг в сутки, при развитии пареза кишечника — от 20 мл/кг в сутки. Также применим расчет регидратационной терапии по Денису (табл. 3.21).

Таблица 3.21. Расчет регидратационной терапии по Денису

Возраст	Эксикоз I степени	Эксикоз II степени	Эксикоз III степени
1–12 мес	130–170 мл/кг в сутки	170–200 мл/кг в сутки	220 мл/кг в сутки
1–5 лет	100–125 мл/кг в сутки	130–170 мл/кг в сутки	175 мл/кг в сутки
6–10 лет	75–100 мл/кг в сутки	110 мл/кг в сутки	130 мл/кг в сутки

Внутривенно из расчетного объема вводится 20–30% при эксикозе I степени, 50% — при эксикозе II степени и 75% — при эксикозе III степени.

Стартовым инфузионным раствором при синдроме дегидратации должен быть сбалансированный изоосмолярный солевой раствор [изотонический раствор натрия хлорида, натрия хлорид или натрия хлорида раствор сложный (калия хлорид + кальция хлорид) (Раствор Рингера*) и др.], при необходимости далее могут подключаться коллоидные растворы, 10% раствор декстрозы (Глюкозы*). Дальнейший выбор инфузионных растворов зависит от типа регидратации (изо-, гипо- и гипертонический). В основном возмещение потерь жидкости должно проводиться инфузионной средой, аналогичной теряемой.

Не рекомендуется назначение низкоосмолярных растворов, особенно 5% раствора декстрозы (Глюкозы*), в качестве стартовой инфузионной среды из-за опасности развития отека головного мозга.

Ферментотерапия назначается при инвазивных и осмотических диареях при расширении диеты. При гастритах показано назначение протеолитических ферментов [сычужные ферменты (Абомин*) и др.], гастроэнтеритах — ферментов на основе панкреатина (креон, Эрмиталь* и др.), при колитах — ферментов с высокой амилолитической активностью (панзинорм и др.).

Посиндромная терапия включает также жаропонижающие, противорвотные (метоклопрамид, домперидон), спазмолитические (дротаверин, папаверин), противосудорожные (диазепам) средства и др.

Противоэпидемические мероприятия при кишечных инфекциях (Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций»).

Информация о выявленном случае ОКИ направляется из лечебно-профилактического учреждения в территориальный Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора по телефону в течение 2 ч с момента установления диагноза. В течение 12 ч передается экстренное извещение. Каждый случай ОКИ (носительства) фиксируется в журнале регистрации инфекционных заболеваний. Первичная информация о выявленном больном с ОКИ (носителе) должна содержать необходимые сведения о подозрительных в качестве факторов передачи возбудителей инфекции (факторах риска) пищевых продуктах и воде, употреблявшихся заболевшим в течение последних 3 дней до возникновения болезни. При выявлении активности пищевого пути передачи особое внимание обращается на случаи ОКИ, клинически протекающие по типу пищевой токсикоинфекции.

Работники отдельных профессий, производств и организаций, а также дети, посещающие детские образовательные учреждения, школы-интернаты, летние оздоровительные учреждения, взрослые и дети, находящиеся в других типах закрытых учреждений с круглосуточным пребыванием, выписываются после клинического выздоровления и однократного лабораторного обследования, которое проводится через 1–2 дня после окончания лечения в стационаре или на дому, с отрицательным результатом.

Остальные лица, перенесшие ОКИ, не относящиеся к вышеперечисленным контингентам, выписываются после клинического выздоровления. Необходимость их бактериологического обследования перед выпиской определяется

лечащим врачом с учетом особенностей клинического течения болезни и процесса выздоровления.

В случае положительного результата лабораторных обследований, проведенных перед выпиской, курс лечения повторяется.

За контактными устанавливается медицинское наблюдение (осмотр, опрос, термометрия) на период максимальной инкубации болезни. Длительность медицинского наблюдения при ОКИ установленной и не установленной этиологии соответствует максимальному инкубационному периоду и, как правило, не превышает 7 дней; проводятся опрос, осмотр, наблюдение за характером стула, термометрия.

В квартирных очагах однократному лабораторному обследованию подлежат работники отдельных профессий, производств и организаций, дети, посещающие детские образовательные учреждения, школы-интернаты, летние оздоровительные учреждения, а также неорганизованные дети в возрасте до 2 лет.

В лечебно-профилактических учреждениях, дошкольных образовательных, общеобразовательных учреждениях, школах-интернатах, летних оздоровительных учреждениях, учреждениях закрытого типа (для лиц с различной патологией), в пищевых организациях и приравненных к ним объектах, по месту работы и учебы проводится однократное лабораторное обследование общавшихся с больными при возникновении:

- ▶ случая(ев) заболевания ОКИ (носительства) на эпидемически значимых объектах;
- ▶ 2 и более заболеваний в организованных коллективах взрослых и детей; при единичных заболеваниях объем и кратность бактериологического (серологического) обследования определяется врачом-эпидемиологом с учетом сложившейся эпидемиологической ситуации.

На период проведения лабораторных обследований контактные лица не отстраняются от работы и посещения организованных коллективов при отсутствии клинических симптомов заболевания.

Таким образом, этиологическая структура кишечных инфекций у детей различных возрастных групп неодинакова. Ведущий путь передачи для детей раннего возраста — контактно-бытовой, для детей старшего возраста — пищевой или водный. У детей раннего возраста кишечные инфекции вызывают в основном ротавирус, норовирус, другие вирусные агенты, ЭПЭ, кампилобактер, стафилококк, сальмонеллы, клостридии и условно-патогенные энтеробактерии (клебсиелла, протей, цитробактер и др.). У детей старшего (школьного) возраста преобладают сальмонеллез, кампилобактериоз, шигеллез, энтероинвазивный эшерихиоз, иерсиниоз, реже встречаются брюшной тиф, паратифы, холера и др.

Кишечные инфекции бактериальной этиологии

Кишечные инфекции, вызванные патогенными энтеробактериями

Семейство энтеробактерий (*Enterobacteriaceae*) включает грамотрицательные палочки, являющиеся факультативными анаэробами и не образую-

шие спор. Большинство энтеробактерий имеют жгутики для передвижения. Энтеробактерии обитают в воде, почве, растениях, кишечнике человека и животных. Среди них есть как симбионты, являющиеся составной частью нормальной микрофлоры кишечника, так и условно-патогенные и патогенные организмы.

К патогенным и условно-патогенным для человека представителям энтеробактерий относят роды *Shigella*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Yersinia* и др.

Энтеробактерии обычно содержат соматический липополисахаридный О-антиген и жгутиковый Н-антиген, состоящий из белка флагелина. Название произошло от немецкого слова hauch — «дуновение», так как колонии жгутиковых вариантов микроорганизмов давали на агаре тонкий, расплывающийся рост (налет), а безжгутиковые микроорганизмы — нет (ohne hauch — «не образующие налета»). Впоследствии утвердилось сокращенное обозначение (О- и Н-антигены). Могут содержать в поверхностных слоях клеточной стенки (капсуле) К-антиген.

Факторы патогенности энтеробактерий обеспечивают адгезию и колонизацию клеток макроорганизма, оказывают то или иное токсическое и поражающее воздействие, формируют устойчивость к противомикробным препаратам.

Шигеллез

Шигеллез (устаревшее название «бактериальная дизентерия») — острое инфекционное заболевание человека с энтеральным механизмом заражения, вызываемое бактериями рода *Shigella*, проявляющееся симптомами общей интоксикации и колитическим синдромом.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A03. Шигеллез.

A03.0. Шигеллез, вызванный *Shigella dysenteriae* (шигеллез группы А — дизентерия Шига).

A03.1. Шигеллез, вызванный *Shigella flexneri* (шигеллез группы В).

A03.2. Шигеллез, вызванный *Shigella boydii* (шигеллез группы С).

A03.3. Шигеллез, вызванный *Shigella sonnei* (шигеллез группы D).

A03.8. Другой шигеллез.

A03.9. Шигеллез неуточненный.

Этиология

Шигеллы морфологически не отличаются друг от друга — это грамотрицательные неподвижные палочки, содержат соматический О-антиген, снабжены фимбриями (пилями), т.е. поверхностными ресничками, с помощью которых они прилипают к эпителиальным клеткам кишечника; спор, капсул и жгутиков не имеют. Легко размножаются на обычных питательных средах, относятся к факультативным анаэробам.

В зависимости от типа О-антигена и биохимических характеристик выделяют 4 вида шигелл.

Shigella dysenteriae (шигелла дизентерии) имеет по меньшей мере 16 серотипов. Первый серотип, который ранее называли шигеллой Григорьева—Шиги, вырабатывает экзотоксин — шига-токсин 1-го типа. Доказана способность

синтезировать шига-токсин также отдельными шигеллами дизентерии 4-го серотипа.

Shigella flexneri (шигелла Флекснера) подразделяется по меньшей мере на 19 серотипов. Отдельные штаммы шигелл Флекснера способны синтезировать шига-токсин 1-го типа. Особенно высока патогенность *S. flexneri* серогруппы 2a.

Shigella boydii (шигелла Бойда) делится по меньшей мере на 20 серотипов.

Shigella sonnei (шигелла Зонне), в отличие от других видов, серологически однородна. Отдельные штаммы шигелл Зонне способны синтезировать шига-токсин 1-го типа.

Перечень серотипов шигелл постоянно пополняется. Шигеллы всех видов генетически неоднородны и подразделяются на множество штаммов.

Шигеллы обладают выраженной инвазивностью — способностью проникать и размножаться в эпителиальных клетках толстой кишки; колициногенностью — способностью вырабатывать антибиотические вещества, подавляющие рост определенных штаммов бактерий кишечной группы.

Фактором патогенности шигелл является кодируемая вирулентной плазмидой система секреции III типа (type III secretion system), функция которой заключается в «инъекции» внутрь клеток хозяина эффекторных белков, обеспечивающих инвазию шигелл.

Некоторые шигеллы (см. выше) продуцируют шига-токсин 1-го типа. Последний состоит из 5 связывающих В-единиц и одной А-единицы, обладающей N-гликозидазной активностью, которая, воздействуя на 28S рРНК, нарушает синтез белка. Шига-токсин 1-го типа оказывает цитотоксический эффект на различные типы клеток, в том числе на эндотелий сосудов микроциркуляторного русла, что проявляется общепрофузорным синдромом, гемоколитом и гемолитико-уремическим синдромом.

Шигеллы продуцируют энтеротоксины (*shigella enterotoxin*) разных типов. *Shigella enterotoxin-1* кодируется хромосомными генами, состоит из одной субъединицы А и пяти субъединиц В, вырабатывается *S. flexneri* серогруппы 2a. *Shigella enterotoxin-2* кодируется генами вирулентных плазмид, синтезируется шигеллами разных видов и серотипов. Энтеротоксины вызывают повышенную секрецию электролитов и белка в просвет кишечника, что играет определенную роль в патогенезе начальной фазы шигеллезной инфекции.

Шигеллы синтезируют ряд протеинов, обладающих протеазной, муциназной активностью. Сидерофорин шигелл — аэробактин участвует в захвате железа бактериями. При гибели шигелл высвобождается липополисахаридный эндотоксин. Антибиотикорезистентность обеспечивают эффлюксные насосы, удаляющие антибактериальные препараты из бактериальных клеток, ферменты, разрушающие антибиотики, и др.

Наиболее устойчивы к действию факторов внешней среды шигеллы Зонне, наименее — шигеллы дизентерии. Промежуточное положение занимают шигеллы Флекснера и Бойда. В пищевых продуктах, особенно в молоке, шигеллы не только долго сохраняются, но и размножаются. В процессе размножения в пищевых продуктах шигеллы вырабатывают термостабильные токсичные вещества.

Эпидемиология

Шигеллез — одна из наиболее распространенных ОКИ у детей, обуславливающая как спорадические случаи, так и эпидемические вспышки. В конце XIX и начале XX в. ведущим был шигеллез Григорьева—Шиги (1-й серотип *S. dysenteriae*); чаще всего имели место эпидемические вспышки. К 1920 г. этот шигеллез почти исчез из стран Европы, Северной Америки и России. С 1937—1939 гг. возросла доля шигеллеза Флекснера, а в 1950-е гг. — шигеллеза Зонне. На сегодняшний день в развивающихся странах наиболее распространены *S. dysenteriae* и *S. flexneri*, что связано с их небольшой инфицирующей дозой и ведущей ролью контактного пути передачи в неудовлетворительных санитарно-бытовых условиях. В экономически развитых странах эндемичный шигеллез чаще вызывается шигеллами Зонне, передающимися в основном пищевым и водным путем. Шигеллез Бойда регистрируется редко.

Доля детей среди всех заболевших шигеллезами составляет 60—70%, в основном болеют дети в возрасте 2—7 лет, особенно посещающие детские дошкольные учреждения и школы. Дети 1-го года жизни болеют шигеллезами значительно реже.

Источник инфекции при шигеллезах — только человек, больной или бактериовыделитель, особенно опасны больные с легкими и стертыми формами шигеллеза. Больной как источник инфекции представляет угрозу для окружающих с первого дня болезни, так как выделяет с испражнениями в 30 раз больше возбудителя, чем бактериовыделитель или реконвалесцент. Шигеллы выделяются только с испражнениями, при этом в остром периоде заболевания 1 г испражнений содержит в среднем 10^7 — 10^8 микробных тел (минимальная инфицирующая доза для шигеллеза Зонне). Окончание заразного периода можно установить только лабораторным микробиологическим исследованием испражнений. Наибольшей контагиозностью обладают *S. dysenteriae* (минимальная инфицирующая доза — 10 микробных тел в 1 г инфицирующего материала) и *S. flexneri* (минимальная инфицирующая доза — 100 микробных тел в 1 г). Соответственно для заражения шигеллезом Флекснера через объекты внешней среды, в которых не происходит накопления возбудителя (предметы обихода, вода и др.), в организм ребенка должно попасть 0,00001 г, а для заражения шигеллезом Зонне — не менее 1 г инфицирующего материала, что определяет ведущий путь инфицирования у детей (пищевой — для *S. sonnei*, контактный и водный — для *S. flexneri* и *S. dysenteriae*).

В зависимости от факторов передачи (руки, вода, пищевые продукты, мухи и др.) различают контактный, пищевой, водный, молочный и другие пути инфицирования.

Контактно-бытовой путь инфицирования при шигеллезах не потерял значения до настоящего времени преимущественно для детей первых 3 лет жизни. Эпидемический процесс развивается по типу «эстафетной палочки». В детских дошкольных учреждениях ведущим фактором передачи являются руки и одежда обслуживающего персонала, посуда, а также мебель, игрушки, краны для мытья рук, дверные ручки и т.д. Разновидностью контактного пути является заражение при анальном половом акте. В странах Европы и Северной Амери-

ки подобным образом чаще передается *S. flexneri*, а хронический рецидивирующий шигеллез нередко сопутствует и осложняет течение ВИЧ-инфекции у гомосексуалистов.

Пищевой путь инфицирования в настоящее время определяет основную заболеваемость шигеллезами детей старшего возраста и взрослых, при этом заболевания нередко регистрируют в виде эпидемических вспышек. Чаще всего инфекция передается через молоко и молочные продукты, мясные изделия, ягоды, овощи и фрукты, а также через продукты, не подвергающиеся термической обработке (салаты, винегреты, колбасы и др.). Основная причина повышения роли пищевого пути инфицирования в последние годы — нарушение санитарно-эпидемиологических и гигиенических норм в процессе производства, транспортировки, хранения и реализации пищевых продуктов.

Водный путь инфицирования при шигеллезах имеет не меньшее значение, чем при брюшном тифе и паратифах, особенно для *S. flexneri* и *S. dysenteriae*. Мухи являются активными переносчиками инфекции, но не играют решающей роли в подъеме заболеваемости и сезонности шигеллезов у детей, особенно шигеллеза Зонне. Роль мух несомненна при пищевом пути инфицирования и наиболее велика в сельской местности.

Иммунитет

Иммунитет после перенесенного заболевания видоспецифический и антимикробный. Титры специфических антител бывают невысокими и быстро снижаются, почти полностью исчезая через 5–12 мес от начала заболевания. Гуморальный иммунитет практически не защищает от повторного заболевания, тем более другим видом шигелл. Наибольшее значение в защите от инфекций имеет местный, мукозный клеточно-тканевой иммунитет. Невосприимчивость эпителиоцитов кишечника к возбудителю возникает в результате усиленной продукции секреторных иммуноглобулинов (класса А), активации тканевых макрофагов, тучных клеток, гистиоцитов, лизоцима и др. Большое значение в выработке местного иммунитета имеют Т-лимфоциты.

Патогенез

Заболевание шигеллезом развивается только тогда, когда возбудитель попадает в ЖКТ через рот. Введение живой культуры шигелл непосредственно в прямую кишку не вызывает заболевания.

В желудке и на протяжении всего ЖКТ под действием ферментов и других факторов возбудитель погибает с освобождением эндотоксинов, которые, всасываясь в кровь, приводят к развитию общетоксического синдрома, а при массивной инвазии — к эндотоксинемии и нейротоксикозу и даже к эндотоксическому шоку. В фазе токсемии при шигеллезах в патологический процесс вовлечены все органы и системы, в первую очередь нервная система, эта фаза неспецифическая и генерализованная. Поражение ЦНС осуществляется как в результате действия экзо- или эндотоксинов (нейротоксинов) на интерорецепторы сосудов, питающих нервную ткань, так и раздражения ими нервных волокон, расположенных в слизистой оболочке кишечника. Нарушение функционального состояния вегетативной нервной системы играет ведущую роль в патологических изменениях сердечно-сосудистой системы и обмена

веществ. Поражение сердечно-сосудистой системы — результат действия токсинов (и других токсичных субстанций) на сердечную мышцу и интерорецепторы сосудов сердца, следствием чего при тяжелых формах могут быть падение АД и развитие коллаптоидного состояния.

Токсины шигелл повышают проницаемость сосудистой стенки, увеличивают ее ломкость и тем самым приводят к развитию местного геморрагического синдрома (гемоколита), а в тяжелых случаях — ДВС-синдрома и гемолитико-уремического синдрома.

Размножение шигелл начинается уже в тонкой кишке, но наиболее интенсивно этот процесс происходит в толстой кишке, главным образом в его дистальных отделах (сигмовидная, прямая кишка). В результате сложного каскада реакций система секреции III типа путем «инъекции» эффекторных белков обеспечивает перестройку цитоплазматических мембран и реорганизацию цитоскелета эукариотических клеток, формируя структуры входа шигелл в клетки хозяина. В месте контакта образуются крупные мембранные выступы, охватывающие бактерию, которая оказывается в вакуоли. Шигеллы проникают через слизистую кишечника посредством эпителиальных M-клеток (клеток с микроскладками), функция которых заключается в захвате и презентации чужеродных антигенов иммуночитам, и передаются макрофагам слизистой оболочки кишечника. Однако фагоцитоз оказывается незавершенным, шигеллы индуцируют апоптоз и, выходя из разрушенных макрофагов, внедряются в колоноциты с их базолатерального конца. При помощи системы внутриклеточного транспорта, основанной на полимеризации актина, шигеллы перемещаются в цитоплазме клеток, распространяются из клетки в клетку, разрушая последние.

Поступление шигелл в организм человека не всегда сопровождается клинически выраженным заболеванием. Если шигеллы полностью погибают в желудке, шигеллезная инфекция клинически может проявляться только симптомами интоксикации и гастрита, а на уровне тонкой кишки — энтерита. В ряде случаев возбудитель проходит все отделы ЖКТ, не вызывая каких-либо клинических проявлений (транзиторное бактериовыделение), и выделяется во внешнюю среду. Однако в большинстве случаев развиваются местный воспалительный процесс в толстой кишке и синдром «дистального колита» с соответствующими клиническими проявлениями.

При пищевом пути инфицирования возбудителем дизентерии в патологический процесс вовлекается тонкая кишка. Частый стул служит причиной развития у детей раннего возраста эксикоза, который утяжеляет заболевание и может привести к неблагоприятному исходу.

Патоморфология

При шигеллезах в патологический процесс закономерно вовлекаются все отделы ЖКТ, но наибольшие изменения возникают в дистальном отделе толстой кишки. Выраженность морфологических изменений весьма различна: от острого катарального воспаления до фиброзно-некротического, фолликулярно-язвенного процесса, переходящего на заключительном этапе заболевания в стадию рубцевания. Различают несколько форм морфологических изменений в толстой кишке.

Катаральный колит обуславливает гиперемию, легкую кровоточивость, набухание слизистой оболочки с точечными кровоизлияниями, иногда — мелкими эрозиями; часто обнаруживается мутная гнойная слизь. У детей первого года жизни на фоне катарального воспаления слизистой оболочки часто видны гиперплазированные солитарные фолликулы, окаймленные зоной гиперемии.

Фибринозный колит вызывает выраженный диффузный катар слизистой оболочки и довольно обширные рыхлые желтовато-серые пленчатые наложения в местах наибольшего поражения.

Дифтеритический колит — резкое уплотнение, утолщение и пропитывание кровью всей слизистой оболочки с обширными грязно-серыми тусклыми налетами фибрина.

Язвенный колит обычно возникает при тяжелом шигеллезе. Язвы чаще формируются в дистальных отделах толстой кишки, нередко покрыты фибринозным или некротическим налетом. В редких случаях образованию язв предшествует гиперплазия солитарных фолликулов с последующим центральным некрозом, расплавлением и образованием дефектов слизистой оболочки. Язвы заживают медленно. При этом эпителизация язв может опережать заполнение их грануляциями, вследствие чего возможно образование мешковидных полостей в подслизистом слое, которые могут стать депо для шигелл и способствовать возникновению рецидивов и затяжному течению шигеллеза.

Клинические проявления

Инкубационный период зависит главным образом от пути инфицирования и количества возбудителя. Обычно он колеблется от 6—8 ч до 7 сут, составляет в среднем 2—3 сут.

При заражении ребенка пищевым путем (продукты, содержащие большое количество шигелл и токсичных веществ) инкубационный период непродолжителен (несколько часов), а заболевание начинается бурно, с общетоксического синдрома и первичного нейротоксикоза. Заражение минимальным количеством возбудителя (при контактно-бытовом пути передачи) через 4—7 сут приводит к развитию заболевания, которое начинается обычно с кишечного синдрома и умеренно выраженных симптомов интоксикации.

Клинические проявления шигеллеза многообразны. В типичных случаях заболевание у детей проявляется симптомами общей интоксикации или нейротоксикоза и колитическим синдромом (боли в животе, тенезмы, спазмированная и болезненная при пальпации сигмовидная кишка, податливость или зияние ануса, явления сфинктерита, частый, жидкий, скудный стул с патологическими примесями в виде мутной слизи, зелени и прожилок крови).

Выраженность общетоксического синдрома, как и местных проявлений заболевания (частота и характер стула, патологические примеси, тенезмы и др.), сильно варьирует, что объясняется реактивностью организма ребенка, особенностями возбудителей, преморбидным фоном, возрастом и др.

Заболевание почти всегда начинается остро, с повышения температуры тела до 38—39 °С и выше; она держится не более 3—5 сут. Нередко в течение 1-х суток заболевания бывает однократная, а также повторная рвота, которая в последующие сутки обычно не наблюдается. Рвота, продолжающаяся 3 сут

и более, не характерна для шигеллезов. Ребенок становится беспокойным, отказывается от еды, плохо спит, нередко жалуется на головную боль и боли в животе, чаще схваткообразные, без четкой локализации или в левой подвздошной области. Стул учащается, становится жидким, появляются патологические примеси в виде мутной слизи, зелени, прожилков крови, реже — примеси алой крови — «гемоколитный» стул (рис. 3.81, см. цв. вклейку). В начале заболевания стул, как правило, обильный, каловый. Однако уже к концу 1-х суток, чаще на 2–3-й день болезни, стул становится скудным и представляет собой комочек мутной слизи (нередко гноя) с прожилками (или примесью) крови — «ректальный плевок» (рис. 3.82, см. цв. вклейку). В остром периоде заболевания появляются тенезмы — тянущие или острые боли в животе перед дефекацией. Болезненные позывы на дефекацию возникают в результате одновременного спазма сигмовидной кишки и сфинктеров заднего прохода. Иногда позывы бывают ложными — ребенок садится на горшок, тужится, жалуется на боли в животе, однако испражнения не появляются. Ложные позывы и натуживания во время дефекации обычно настолько выражены и часты, что могут привести к выпадению слизистой оболочки прямой кишки. В последние годы выпадение слизистой оболочки прямой кишки встречается редко, чаще отмечают податливость ануса с явлениями сфинктерита, реже — зияние ануса.

При осмотре больного обращают на себя внимание бледность и синева под глазами, иногда легкий цианоз носогубного треугольника. Клинически выраженные проявления токсикоза с эксикозом не свойственны шигеллезу, поскольку стул скудный. Исключение составляет шигеллез у детей раннего возраста, у которых стул чаще носит энтероколитный характер, и нередко развивается обезвоживание организма с потерей электролитов — токсикоз с эксикозом с соответствующими клиническими проявлениями (жажда, сухость кожи, слизистых оболочек и др.).

Клинические проявления шигеллеза (как общетоксического, так и местного синдрома) достигают максимальной выраженности уже к концу 1-х суток от начала заболевания. В большинстве случаев со 2–3-го дня болезни симптомы интоксикации уменьшаются, а к 5–7-му дню стул нормализуется.

В зависимости от вида возбудителя шигеллезы имеют некоторые **клинико-эпидемиологические особенности.**

Шигеллез Зонне в настоящее время преобладает на территориях с высоким уровнем санитарно-коммунального благоустройства, в частности водоснабжения населения. На таких территориях заражение чаще происходит пищевым путем (особенно через молоко). Заболевание обычно протекает в легкой или среднетяжелой форме. В последние годы отмечают тенденцию к утяжелению шигеллеза Зонне в результате увеличения числа среднетяжелых и тяжелых форм. Поскольку минимальная инфицирующая доза для шигеллеза Зонне — 10^7 микробных тел, инфицирование чаще всего происходит пищевым путем, заболевание нередко начинается с явлений гастрита или гастроэнтерита — остро, внезапно, с повторной рвоты, озноба, повышения температуры тела до высоких значений, болей по всему животу (или в эпигастральной области). Вскоре присоединяется учащенный, жидкий, обильный, нередко водянистый

стул без патологических примесей. Однако уже на 2–3-и сутки заболевания стул становится скудным, появляется много патологических примесей (мутная слизь, зелень, прожилки крови) и развивается характерный для шигеллеза колитический синдром (синдром «дистального колита»). Течение шигеллеза Зонне в большинстве случаев острое, с быстрой обратной динамикой клинических проявлений — ликвидацией симптомов инфекционного токсикоза и нормализацией стула (чаще всего уже к 5–7-му дню от начала заболевания).

Шигеллез Флекснера клинически мало отличается от шигеллеза Зонне. Однако течение заболевания более тяжелое, часто бывает выраженный колитический синдром с явлениями «гемоколита». Клиническое выздоровление наступает в более поздние сроки — на 7–10-й день болезни и позднее, затягивается и санация организма от возбудителя.

Шигеллез Бойда составляет около 3–5% всех шигеллезов и протекает чаще всего в легкой или стертой форме, при этом симптомы интоксикации и колитический синдром выражены слабо.

Шигеллез, вызванный S. dysenteriae, на территории России встречается в виде спорадических случаев (чаще завозных). Заболевание обычно протекает тяжело, с выраженным общетоксическим синдромом, тяжелыми поражениями толстой кишки, гипертермическим синдромом, судорожным синдромом, нарушением сознания. Быстро развивается и резко выражен колитический синдром — боли в животе, тенезмы, слизь и кровь в испражнениях, зияние ануса и др. Вследствие частой рвоты и непрерывных дефекаций, гипертермии, одышки возникают признаки обезвоживания (снижение тургора тканей, сухость кожи и слизистых оболочек, снижение диуреза, гиподинамические нарушения и др.). В крови отмечают высокий лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево (палочкоядерный сдвиг), повышение СОЭ. Болезнь протекает длительно, но может закончиться летальным исходом уже в 1-е сутки.

Классификация

В основу классификации положено деление шигеллеза по этиологии (шигеллез Зонне, шигеллез Флекснера и др.), топике поражения ЖКТ (колит, гастроэнтероколит, гастроэнтерит), тяжести и течению.

В типичных случаях шигеллеза четко выражены основные клинические проявления и в первую очередь колитический синдром с явлениями «дистального колита» и синдром инфекционного токсикоза. В зависимости от наличия и выраженности проявлений инфекционного токсикоза и глубины поражения ЖКТ выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы болезни.

Легкая форма шигеллеза встречается в 50–60% случаев. При легкой форме симптомы интоксикации отсутствуют или слабо выражены, а частота стула не превышает 5–8 раз в сутки, испражнения не теряют калового характера, они жидкие, с небольшой примесью мутной слизи, зелени или без такой примеси. Примесь крови в стуле и тенезмы отсутствуют или слабо выражены. Спазмированная или уплотненная сигмовидная кишка болезненна или чувствительна при пальпации. Боли в животе отсутствуют или возникают только при дефекации, есть явления сфинктерита и податливость ануса.

Среднетяжелая форма у детей составляет около 40% случаев и сопровождается умеренно выраженными симптомами интоксикации и развернутым колитическим синдромом. Температура тела повышается до 38–40 °С; повторная рвота; стул, теряя каловый характер, учащается до 10–15 раз в сутки, он скудный, с большим количеством мутной слизи, зелени и прожилками крови («гемоколитный»). Отмечают схваткообразные боли в животе, тенезмы, податливость или зияние ануса.

Тяжелые формы шигеллезов у детей встречаются в 5% случаев. При преобладании общетоксических симптомов заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 39,5–40 °С и выше, многократной, иногда неукротимой рвоты. Нередко возникают менингеальный и энцефалический синдромы (потеря сознания, бред, галлюцинации, судороги и др.), т.е. возникает клиническая картина инфекционного токсикоза или инфекционно-токсического шока. В этих случаях клинические проявления колитического синдрома (жидкий стул и др.) отмечают лишь через несколько часов или даже к концу 1-х суток от начала заболевания, что значительно затрудняет раннюю диагностику этой формы дизентерии. Симптоматика выраженного инфекционного токсикоза нередко сопровождается падением АД, гипотермией, бледностью кожных покровов, похолоданием конечностей, т.е. развитием острой надпочечниковой недостаточности и шокового состояния. Черты лица заостряются, тургор тканей падает, снижается масса тела. Колитический синдром слабо выражен и не определяет тяжести заболевания.

При тяжелой форме шигеллеза с преобладанием симптомов поражения кишечника появляется очень частый (иногда «без счета») жидкий стул, скудный, без каловых масс — одна мутная слизь, зелень, гной, кровь («ректальный плевок»). Отмечают постоянные схваткообразные боли в животе, выражены тенезмы — ребенок почти не слезает с горшка, плачет от болей и постоянных болезненных позывов на дефекацию. Нередко возникает паралич сфинктера заднего прохода, при этом характерно зияние ануса, из которого вытекает мутная слизь, окрашенная кровью. Сигмовидная кишка резко спазмирована, болезненна при пальпации, иногда в левой подвздошной области определяют симптомы раздражения брюшины («локальный перитонит»).

К атипичным формам шигеллеза относят стертую, субклиническую и гипертоксическую формы.

Стертая форма сопровождается слабовыраженными симптомами — температура тела остается в пределах нормы, общее состояние удовлетворительное. Из клинических проявлений шигеллеза отмечают кратковременный (1–2 дня) жидкий стул 1–2 раза в сутки, иногда с небольшими примесями слизи, зелени. Наблюдается незначительное уплотнение сигмовидной кишки, ослабление наружного сфинктера ануса.

Субклиническая форма характеризуется отсутствием клинических проявлений заболевания при наличии умеренных воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки. При копрологическом исследовании обнаруживается повышенное количество лейкоцитов и слизи, при серологическом исследовании — нарастание титра антител к шигеллам. При

бактериологическом обследовании кала выявляются шигеллы. Данная форма диагностируется, как правило, в очагах шигеллеза при обследовании контактных лиц.

Гипертоксическая форма шигеллеза встречается чрезвычайно редко. С первых часов заболевания возникает клиническая картина инфекционного токсикоза (гипертермия, судорожный синдром, выраженная одышка и др.), очень быстро присоединяются надпочечниковая и острая почечная недостаточность, геморрагический синдром, развивается инфекционно-токсический шок. Нередко смерть наступает раньше, чем успевают развиться симптомы дистального колита. Гипертоксическая форма возникает у предварительно сенсибилизированных детей как неспецифическая гиперергическая реакция на антигенный раздражитель. Клинические проявления этой формы ярко выражены и непатогномоничны для шигеллеза, поэтому ее следует относить к атипичным формам.

Течение

Течение шигеллезов может быть острым (до 1 мес), затяжным (до 3 мес), хроническим (свыше 3 мес), гладким или с осложнениями, с обострениями и рецидивами.

Острое течение шигеллеза с полным клиническим выздоровлением к 7–14-му дню — наиболее частый исход современного шигеллеза у детей. Полное морфологическое и функциональное восстановление кишечника наступает лишь к концу месяца от начала заболевания (иногда и через 2–3 мес), что необходимо учитывать при назначении диеты в периоде реконвалесценции, особенно у детей раннего возраста и перенесших тяжелую форму болезни.

Затяжное течение бывает у ослабленных детей, у детей с неблагоприятным преморбидным фоном (рахит, гипотрофия, анемия, экссудативный диатез и др.), при сопутствующих заболеваниях ЖКТ (ферментопатии, гастроудоденит, спастический колит и др.), при нерациональном использовании антибиотиков, а также при наложении на основное заболевание вирусных (ОРВИ и др.), бактериальных инфекций и развитии дисбактериоза кишечника. Затяжное течение шигеллеза обусловлено главным образом недостаточным ответом в первую очередь местного, мукозного иммунитета и невозможностью быстрой элиминации возбудителя из организма. В последние годы затяжное течение шигеллезов у детей чаще приобретает вид упорного бактериовыделения с непостоянными явлениями дисфункции кишечника.

Хронический шигеллез проявляется непрерывно текущим или рецидивирующим колитом. В настоящее время встречается достаточно редко, обычно — у иммунокомпromетированных лиц, в том числе ВИЧ-инфицированных.

Так называемое здоровое носительство шигелл у детей встречается редко. При упорном бактериовыделении шигелл тщательное клинико-лабораторное обследование выявляет чаще стертую или легкую форму шигеллеза в анамнезе.

Особенности шигеллезов у детей раннего возраста

У детей 1-го года жизни и новорожденных клинические проявления шигеллезов в основном сохраняют типичные черты. Однако в связи с анатомо-физиологическими особенностями и своеобразием иммунного реагирования

шигеллез у этих детей имеет некоторые особенности. Заболевание обычно начинается остро, но весь симптомокомплекс развивается постепенно, в течение 3–4 сут. Возможно нарастание общей симптоматики, при этом колитический синдром слабо выражен. Стул чаще всего энтероколитный, примесь крови в испражнениях обнаруживается нечасто, не в каждой порции, появляется не сразу, а спустя 2–3 дня. Испражнения остаются каловыми и редко бывают скудными, но в них всегда обнаруживаются примеси (мутная слизь, зелень). Живот чаще всего вздут, урчит при пальпации, иногда увеличены печень и селезенка. Вместо выраженных тенезмов наблюдают их эквиваленты (беспокойство, плач и покраснение лица во время дефекации), почти всегда отмечают податливость и нередко зияние ануса, явления сфинктерита. Частые срыгивания (или рвота), энтероколитный стул нередко приводят к развитию токсикоза с эксикозом.

Течение шигеллезов у детей раннего возраста в большинстве случаев бывает острым, но манифестный период болезни более продолжительный, и репарация кишечника наступает медленнее. Затягиванию болезни у детей 1-го года жизни в большинстве случаев способствуют присоединение ОРВИ с осложнениями (отит, пневмония и др.), нерациональная антибиотикотерапия, развитие дисбактериоза кишечника, супер- или реинфекция в стационаре или смешанная коинфекция, чаще всего бактериально-бактериальная (шигеллез + сальмонеллез, шигеллез + протеоз, шигеллез + клебсиеллез и др.).

Осложнения

Различают специфические осложнения, связанные с шигеллезом, и неспецифические, обусловленные наложением вирусной или вирусно-бактериальной инфекции. К специфическим для шигеллеза осложнениям относят выпадение слизистой оболочки прямой кишки вследствие пареза сфинктера заднего прохода, динамическую кишечную непроходимость, инвагинацию, реактивный панкреатит, аппендицит у детей старшего возраста, гемолитико-уремический синдром (возникает чрезвычайно редко у лиц, пораженных шигеллами, синтезирующими шига-токсин). Другие специфические осложнения — прободение кишечника и развитие перитонита, а также кишечное кровотечение — у детей практически не встречаются.

Среди неспецифических осложнений, особенно у детей раннего возраста, встречаются отит и пневмония (чаще как осложнения наложившейся ОРВИ), инфекция мочевых путей, дисбактериоз кишечника.

Диагностика

Диагноз шигеллеза устанавливают на основании клинико-эпидемиологических данных с обязательным лабораторным подтверждением. Устанавливать окончательный диагноз шигеллеза на основании только типичной клинической симптоматики не следует, так как в клинической практике нередко встречаются «дизентериеподобные формы» ОКИ (энтероинвазивный эшерихиоз, сальмонеллез, протеоз, кампилобактериоз и др.). Без лабораторного подтверждения диагноз шигеллеза можно установить на основании клинико-эпидемиологических данных только в случае поступления больного из эпидемического очага шигеллеза с доказанной этиологией заболевания.

В гемограмме при шигеллезе отмечается лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ.

Для окончательной диагностики шигеллеза используют бактериологический метод, обнаружение антигенов и ДНК шигелл, определение антител к шигеллам. Копрологический метод, как и результаты ректороманоскопии, имеет вспомогательное значение.

Бактериологический метод наиболее распространен. Материалом для исследования могут служить фекалии, рвотные массы, промывные воды желудка, крови (гемокультура — при шигеллезе, вызванном *S. dysenteriae*). Лучшие результаты дает посев испражнений непосредственно у постели больного, до назначения антибактериальной терапии и с доставкой материала в бактериологическую лабораторию в первые 2 ч с момента взятия. Для исследования выбирают частицы испражнений, содержащие патологические примеси (слизисто-гнойные комочки), но не кровь. Посев биоматериала производят на селективные среды (Плоскирева, Левина и др.). Предварительный результат бактериологического исследования испражнений можно получить на 2-й, а окончательный — на 4–5-й день с момента доставки материала в бактериологическую лабораторию. Частота положительных результатов (высев и идентификация возбудителя) даже при типичных клинических проявлениях шигеллеза не превышает 60–70%.

Экспресс-методы диагностики включают определение антигенов шигелл методами реакции латекс-агглютинации, ИФА, РИФ, а также ДНК шигелл методом ПЦР в фекалиях.

Серологические методы диагностики, как правило, используют при отрицательных результатах бактериологического исследования испражнений и при эпидемиологических исследованиях. Определяют специфические противошигеллезные антитела в крови больного (суммарные, IgM, IgG к различным видам шигелл) при помощи РНГА, РПГА или ИФА. Более достоверным считается 4- и более кратное нарастание титров антител в динамике. 1-ю пробу крови берут в конце 1-й — начале 2-й недели заболевания, 2-ю — через 10 дней после 1-й пробы.

Шигеллез у детей необходимо дифференцировать с энтероинвазивным эшерихиозом, кампилобактериозом, сальмонеллезом, стафилококковым энтероколитом, кишечным амебиазом, балантидиазом, хирургической патологией органов брюшной полости и др.

Лечение

Лечение шигеллезов у детей должно быть комплексным и поэтапным, соответствовать тяжести заболевания, возрасту и фазе инфекционного процесса.

Этиотропную терапию следует назначать с учетом чувствительности циркулирующих в данной местности (регионе) шигелл. Применяют цефалоспорины 3-го поколения, ампициллин, налидиксовую кислоту. У взрослых больных с успехом применяются фторхинолоны. ВОЗ в качестве альтернативного препарата рекомендует азитромицин.

При легких формах шигеллеза могут быть назначены кишечные антисептики — налидиксовая кислота, нифуроксазид. Курс лечения не должен превышать 7 дней.

При среднетяжелых и тяжелых формах шигеллеза у детей предпочтительно назначать цефалоспорины 3-го поколения (цефиксим, цефтриаксон).

Может быть назначен иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM] (комплексный иммуноглобулиновый препарат для энтерального применения) внутрь по 1–2 дозы в течение 5 дней.

В случае выделения шигелл после курса антибактериальной терапии повторное назначение антибиотиков и химиопрепаратов даже с учетом чувствительности выделенного штамма не рекомендовано. В этих случаях целесообразнее назначать 7–10-дневным курсом бактериофаг дизентерийный. При сохраняющейся дисфункции кишечника показаны пробиотики, ферментные препараты, фито- и физиотерапия.

Стертые, легкие, а также среднетяжелые формы шигеллезов у детей старшего возраста без иммунодефицитных состояний можно лечить без назначения антибиотиков и химиопрепаратов.

Наиболее рациональными и патогенетически обоснованными препаратами стартовой терапии независимо от тяжести заболевания следует считать энтеросорбенты — полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель[®]), смектит диоктаэдрический (Смекта[®], Неосмектин[®]), а также пробиотики — энтерол, лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (Аципол[®]), бифидобактерии бифидум (Пробифор[®], Бифидумбактерин форте[®]) и др.

Назначаются ферментные препараты [Фестал[®], сычужные ферменты (Абомин[®]), панкреатин (креон, Эрмиталь[®]) и т.п.] и другое симптоматическое лечение [дезинтоксикация, жаропонижающие, спазмолитические (дротаверин, папаверин), противосудорожные средства]. При развитии эксикоза показана регидратация.

Профилактика

Профилактика шигеллезов у детей в современных условиях должна быть основана в первую очередь на строгом соблюдении технологии приготовления, хранения и сроков реализации пищи и противоэпидемического режима в детских дошкольных и школьных учреждениях. Необходимо соблюдение правил личной гигиены и формирование гигиенических навыков у детей. Большое значение имеют ранняя диагностика и изоляция больного (или бактериовыделителя шигелл) в условиях стационара или на дому. На всех больных шигеллезом и бактериовыделителей заполняют экстренное извещение в территориальный орган, осуществляющий государственный санитарно-эпидемиологический надзор. Дети, перенесшие шигеллез, могут быть выписаны из стационара после клинического выздоровления, но посещать детские образовательные и другие учреждения могут только после однократного бактериологического анализа кала с отрицательным результатом, проведенного через 1–2 дня после окончания лечения в стационаре или на дому.

В очаге инфекции после изоляции больного проводят заключительную дезинфекцию. За контактными детьми устанавливают медицинское наблюдение на 7 сут, карантин не объявляют. Проводится однократное бактериологическое исследование кала у организованных детей и неорганизованных детей до 2 лет жизни. В очаге инфекции в период наблюдения проводят текущую дезинфекцию, осуществляют строгий контроль за стулом детей, в ясельных группах детского

сада ведут табель стула. Каждого ребенка с дисфункцией кишечника необходимо изолировать и обследовать бактериологическим методом.

Бактериовыделителей шигелл не допускают в детские дошкольные учреждения вплоть до полной санации организма от возбудителя, за ними устанавливаются диспансерное наблюдение. Назначение антибиотиков и химиопрепаратов с целью санации, как правило, малоэффективно и не способствует сокращению сроков бактериовыделения.

Для активной иммунизации предлагается вакцина для профилактики дизентерии [Шигеллвак (Вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная), Россия]. Вакцину вводят однократно, глубоко подкожно или внутримышечно, начиная с 3 лет. Плановая вакцинация рекомендуется для работников инфекционных стационаров и бактериологических лабораторий; лиц, занятых в сфере общественного питания, предприятий по производству пищевых продуктов и коммунального хозяйства. По эпидемическим показаниям вакцинация проводится при осложнении эпидемиологической ситуации (стихийные бедствия, крупные аварии на коммунальных сетях и т.д.); лицам в эпидемических очагах шигеллеза Зонне; лицам, отъезжающим в регионы с высоким уровнем заболеваемости шигеллезом Зонне. Повторную вакцинацию проводят по необходимости ежегодно.

Эшерихиозы

Эшерихиозы — острые инфекционные заболевания, вызываемые различными сероварами патогенной кишечной палочки (*Escherichia coli*) с локализацией патологического процесса в ЖКТ, развитием инфекционно-токсического и диарейного синдромов, реже — с поражением других органов или генерализацией процесса вплоть до сепсиса.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
A04. Другие бактериальные кишечные инфекции.

A04.0. Энтеропатогенная инфекция, вызванная *Escherichia coli*.

A04.1. Энтеротоксигенная инфекция, вызванная *Escherichia coli*.

A04.2. Энтероинвазивная инфекция, вызванная *Escherichia coli*.

A04.3. Энтерогеморрагическая инфекция, вызванная *Escherichia coli*.

A04.4. Другие кишечные инфекции, вызванные *Escherichia coli*.

Этиология

Эшерихии — подвижные (имеют перитрихально расположенные жгутики) грамотрицательные палочки, не образуют спор, факультативные анаэробы, хорошо растут на обычных питательных средах. По морфологическим и культуральным свойствам патогенные и непатогенные эшерихии не различаются. Патогенные штаммы отличаются от «обычных» лишь по способности продуцировать различные факторы патогенности, ферментативным свойствам, антигенному составу, чувствительности к бактериофагам и колицинам.

У эшерихий сложное антигенное строение, но основное значение имеют 3 антигена: соматический термостабильный O-антиген, капсульный поверхностный K-антиген (относится к полисахаридам и связан с тяжестью заболевания) и жгутиковый термолабильный H-антиген. По сочетанию O- или ОК-антигенов эшерихии делятся на серологические группы, а по сочетанию ОКН или ОН-антигенов — на серовары.

O-антигены связаны с липополисахаридами клеточной стенки и являются основными антигенами, определяющими серологическую группу эшерихий. В настоящее время описано не менее 186 O-серогрупп эшерихий. Большинство *E. coli*, принадлежащих к разным O-серогруппам, связаны перекрестными антигенными связями друг с другом, а также с шигеллами, сальмонеллами и другими энтеробактериями. K-антигены представлены тремя вариантами (A, B и L), отличающимися чувствительностью к нагреванию и химическим веществам. K-антигены обладают способностью маскировать O-антигены, которые можно выявить только после разрушения первых кипячением культуры. Эшерихии содержат не менее 97 разных K-антигенов, преимущественно B-типа. H-антигены имеются только у жгутиковых форм и состоят из белка флагеллина. У эшерихий описано не менее 53 разных H-антигенов.

Антигены эшерихий обозначают антигенными формулами, указывающими на серогруппу. Патогенность для людей связана с определенными серогруппами. Однако даже непатогенная кишечная палочка становится потенциально опасной при ее попадании, росте и размножении в нетипичных для нее условиях, что может быть объяснено переходом участков генома, содержащих гены, ответственные за образование факторов патогенности, от патогенных эшерихий или других энтеробактерий. По соматическому O- и жгутиковому H-антигену выделяют более 380 серотипов. Типирование по K-антигену не нашло распространения. В зависимости от наличия тех или иных факторов патогенности (адгезивность, колициногенность, инвазивность, способность к экзотоксинообразованию и др.) и антигенного строения патогенные эшерихии, вызывающие заболевания у человека, делятся на следующие группы: диареегенные кишечные палочки (diarrhoeagenic *E. coli*) и экстраинтестинальные кишечные палочки (extraintestinal *E. coli*).

▶ Диареегенные кишечные палочки включают:

- ЭПЭ (enteropathogenic *E. coli*);
- ЭИЭ (enteroinvasive *E. coli*);
- ЭТЭ (enterotoxigenic *E. coli*);
- ЭГЭ (enterohemorrhagic *E. coli*, shigatoxigenic *E. coli*);
- энтероаггегативные эшерихии (ЭАЭ) (enteroaggregative *E. coli*);
- диффузно-адгерентные эшерихии (diffusively adherent *E. coli*);
- адгерентно-инвазивные эшерихии (adherent invasive *E. coli*);
- энтероаггегативные геморрагические (шигатоксигенные) эшерихии [enteroaggregative hemorrhagic (shigatoxigenic) *E. coli*].

▶ Экстраинтестинальные кишечные палочки делятся на:

- уропатогенные эшерихии (uropathogenic *E. coli*);
- неонатальные менингитные эшерихии (neonatal meningitidis *E. coli*);
- сепсис-ассоциированные эшерихии (sepsis-associated *E. coli*).

Заболевания, вызываемые каждой группой эшерихий, имеют существенные клинико-эпидемиологические особенности и должны рассматриваться отдельно как энтеропатогенный, энтероинвазивный, энтеротоксигенный, энтерогеморрагический, энтероаггегативный и другие эшерихиозы.

Энтеропатогенный эшерихиоз

Кишечные инфекции, обусловленные ЭПЭ, встречаются преимущественно у детей раннего возраста и новорожденных.

Этиология

ЭПЭ (enteropathogenic *E. coli*) характеризуются наличием геномного «острова» патогенности (локус «сглаживания» энтероцитов — locus of enterocyte effacement) — участка ДНК, контролирующего синтез факторов патогенности: интимина — адгезивного белка наружной мембраны, белка Tir (translocated intimin receptor — транслоцирующегося рецептора для интимина), системы секреции III типа (type III secretion system). Плазмиды энтеропатогенного адгезивного фактора (enteropathogenic adherence factor) отвечают за синтез пилей, формирующих пучок (bundle-forming pilus).

Атипичные ЭПЭ — это ЭПЭ, утратившие плазмиду энтеропатогенного адгезивного фактора. Атипичные ЭПЭ часто экспрессируют энтероагрегационный стабильный токсин (enteroaggregative stable toxin), похожий на STa ЭТЭ, и другие потенциальные факторы вирулентности, не кодируемые в области локуса «сглаживания» энтероцитов. Атипичные штаммы ЭПЭ, вероятно, могут быть менее вирулентными, чем типичные, но также приводят к развитию диареи.

К ЭПЭ относят серотипы O26, O39, O55, O86, O88, O103, O111, O114, O119, O125ac, O126, O127, O128ab, O142, O145, O157 и O158.

Эпидемиология

Энтеропатогенный эшерихиоз широко распространен среди детей раннего возраста, особенно 3–12 мес с неблагоприятным преморбидным фоном, ослабленных различными интеркуррентными заболеваниями, находящихся на искусственном вскармливании. Болеют и новорожденные, чаще недоношенные, и дети из групп риска. Возможны как спорадические случаи, так и эпидемические вспышки, обычно возникающие в соматических стационарах, родильных домах, отделениях для новорожденных, ясельных группах детского сада, домах ребенка.

Источник инфекции — главным образом дети в остром периоде заболевания, когда они выделяют в окружающую среду огромное количество ЭПЭ. Возбудитель может длительно (до 2–5 мес) сохраняться на предметах обихода, игрушках, белье, посуде. В распространении инфекции решающая роль принадлежит взрослым при несоблюдении ими правил личной гигиены (мытьё рук) и противоэпидемического режима в детских учреждениях.

Заражение происходит преимущественно контактно-бытовым путем. Реже отмечают пищевой путь инфицирования через продукты детского питания (молочные смеси, соки и др.). В этих случаях возникают эпидемические вспышки и тяжелые формы болезни, особенно в соматических и инфекционных отделениях стационаров, реже — в родильных домах, яслях, домах ребенка и др. Доказана возможность воздушно-пылевого пути передачи, не исключены заражения через воду, а также при проведении различных медицинских манипуляций (через катетеры, трубки и др.). При инфекции мочевых путей или бессимптомном носительстве ЭПЭ у матери возможно заражение ребенка и в процессе родов.

Энтеропатогенный эшерихиоз встречается в течение всего года и не имеет четко выраженной сезонности, свойственной другим ОКИ. Возбудитель высококонтагиозен и быстро распространяется при несоблюдении мер профилактики. Часто возникают тяжелые формы болезни, особенно вызванные сероваром O111:H2, с которым в предыдущие годы было связано большинство вспышек энтеропатогенного эшерихиоза у детей раннего возраста.

ОКИ, вызванная ЭПЭ, практически не встречается у детей старше 3 лет и у взрослых. Высокая восприимчивость к ЭПЭ у детей 1-го года жизни объясняется отсутствием пассивного иммунитета к ЭПЭ (антитела к ЭПЭ относятся к IgM, которые не проходят через плаценту), анатомо-физиологическими особенностями ЖКТ (пониженная активность и бактерицидность ферментов желудка, поджелудочной железы, кишечника, повышенная проницаемость и ранимость кишечной стенки), состоянием микрофлоры кишечника. К инфицированию предрасполагают неблагоприятный преморбидный фон (гипотрофия, рахит, анемия), искусственное или раннее смешанное вскармливание, незрелость иммунной системы и иммунореактивности.

Эффективное средство защиты от ЭПЭ — естественное вскармливание. Женское молоко содержит секреторные IgA, которые устойчивы к действию ферментов ЖКТ и препятствуют адгезии ЭПЭ к поверхности энтероцитов тонкой кишки. Кроме того, в женском молоке имеются факторы неспецифической защиты — лактоферрин (препятствующий росту патогенных эшерихий), лизоцим (обладающий бактерицидными свойствами), бифидогенные факторы (способствующие колонизации кишечника ребенка бифидобактериями, активными антагонистами патогенных эшерихий), а также В-лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги и др.

Патогенез

Входные ворота инфекции — ЖКТ. ЭПЭ попадают в организм через рот, затем почти без потерь преодолевают желудок и оказываются в тонкой кишке.

Взаимодействие ЭПЭ с энтероцитами включает адгезию эшерихий на эпителии, «сглаживание» микроворсинок каемчатого эпителия кишечника, повреждение цитоскелета энтероцитов. Первичное взаимодействие ЭПЭ с энтероцитами обеспечивают пили, формирующие пучок, устанавливающие достаточно прочную связь с рецепторами клеток кишечника и между эшерихиями, что ведет к образованию бактериальных агрегаций (микроколоний) на поверхности эпителия. Прикрепление бактерий к энтероцитам индуцирует образование секреторного комплекса III типа, который формирует «поры» в клеточной мембране, через которые внедряется белок Tig. К нему прикрепляется интимин — поверхностный адгезин ЭПЭ. Адгезия эшерихий на эпителиальных клетках кишечника обуславливает развитие специфических повреждений цитоскелета энтероцитов с формированием характерных чашеобразных пьедесталов, на которых помещаются эшерихии. Транслоцированные эффекторные молекулы нарушают метаболические процессы в клетках макроорганизма. Обладая цитотоксичностью и ограниченной инвазивностью, ЭПЭ вызывают повреждение и отторжение участков апикальной цитоплазмы, слущивание отдельных эпителиоцитов и их групп с развитием эрозий и умеренного воспаления.

Развивающийся воспалительный процесс приводит к нарушению как внутрипалочного, так и мембранного пищеварения, нарушению всасывания пищевых ингредиентов, воды и электролитов. В конечном итоге возникает диарейный синдром. Потеря воды и электролитов при выраженном диарейном синдроме и рвоте приводит к обезвоживанию организма — токсикозу с экзикозом, чаще всего соледефицитному (гипотонический тип).

Обычно колонизация и размножение ЭПЭ осуществляются на поверхности энтероцитов, а проникшие в клетку возбудители разрушаются. Наиболее цитотоксичные (эпидемические) штаммы могут транспортироваться фагосомоподобными вакуолями через эпителиальную клетку в подлежащую ткань (подобно сальмонеллам), приводя к транзиторной бактериемии и даже сепсису.

Патоморфология

Наибольшие морфологические изменения обнаруживают в тонкой кишке. Макроскопически желудок и тонкая кишка растянуты водянистым содержимым, стенка кишечника полнокровна, умеренно отечна, с единичными мелкими кровоизлияниями. Иногда эти изменения очаговые, в редких случаях кишечник макроскопически не изменен. С большим постоянством обнаруживают дистрофию энтероцитов, гиперсекрецию желез и гиперплазию фолликулов с явлениями некроза. Строма слизистой оболочки воспалительно инфильтрирована. Возникает катарально-десквамативный, реже — геморрагический и некротический энтерит с тромбозом сосудов брыжейки и кишки.

В подслизистом слое, реже — под серозным покровом тонкой кишки развивается пневматоз (образование пузырей газа), который объясняется способностью эшерихий к газообразованию при размножении.

Иммунитет

После перенесенного энтеропатогенного эшерихиоза формируется иммунитет к тому серовару эшерихий, который вызвал заболевание. Поскольку специфические антитела к ЭПЭ принадлежат к IgM, иммунитет непрочен, антитела сохраняются всего несколько месяцев. Среди других факторов иммунитета имеют значение продуцируемые в кишечнике секреторные IgA, лактоферрин, лизоцим, комплемент, а также макрофаги, лимфоциты, лейкоциты и др.

Клинические проявления

Инкубационный период длится около 5–8 сут. У новорожденных и ослабленных детей, а также при массивном инфицировании он может укорачиваться до 1–2 сут.

Заболевание может начинаться как остро (при массивной инвазии и пищевом пути инфицирования), так и постепенно, с явлений энтерита (чаще всего при контактно-бытовом пути инфицирования). Испражнения обычно водянистые, желтого или оранжевого цвета, с примесью небольшого количества прозрачной слизи, обильные, перемешанные с водой («жидкая кашлица»), иногда брызжущие, смачивают всю пеленку. На пеленке после выпитывания воды стул часто кажется нормальным, слизь исчезает. Испражнения могут быть кашлицеобразными, пенными, с примесью небольшого количества зелени.

Наиболее постоянный симптом — рвота 1–2 раза в сутки или упорные срыгивания, которые появляются уже с 1-го дня болезни. Все клинические симптомы обычно нарастают постепенно и максимально выражены на 5–7-й день болезни — ухудшается состояние, усиливается адинамия, аппетит снижается вплоть до анорексии, увеличивается частота срыгиваний (или рвоты). Температура тела (субфебрильная или фебрильная) держится до 1–2 нед и более, стул учащается до 10–15 раз в сутки и более, нарастают симптомы обезвоживания.

Дегидратация развивается у большинства детей, нередко достигая II–III степени (с дефицитом массы тела более 10%), чаще всего соледефицитного типа. У этих детей температура тела субнормальная, конечности холодные, акроцианоз, токсическое дыхание, тахикардия и глухость сердечных тонов, нередко помрачение или потеря сознания, судороги. Слизистые оболочки сухие, яркие, кожная складка не расправляется, большой родничок западает. Возможны острая почечная, надпочечниковая недостаточность, ДВС-синдром и инфекционно-токсический шок.

При внешнем осмотре обращает на себя внимание вздутие живота (метеоризм), урчание по ходу тонкой кишки, бледность кожного покрова. Печень и селезенка увеличиваются только при тяжелых, токсико-септических формах болезни или при развитии сепсиса. Анус сомкнут, кожа вокруг ануса и на ягодницах раздражена вплоть до мацерации. Выраженность симптомов интоксикации, эксикоза и диарейного синдрома существенно варьирует: от легчайших до очень тяжелых, приводящих к смерти.

Течение и исходы

Энтеропатогенный эшерихиоз имеет острое течение. Клиническая симптоматика сохраняется от нескольких дней до 2–3 нед и более. В тяжелых случаях выздоровление затягивается. Повторные волны и обострения обычно связаны с наложением интеркуррентных заболеваний (ОРВИ, пневмония, отит и др.) или другой бактериальной или вирусной кишечной инфекции. Затяжное течение без суперинфекции встречается у ослабленных, часто болеющих детей, страдающих гипотрофией и иммунной недостаточностью. О затяжном течении энтеропатогенного эшерихиоза можно говорить лишь тогда, когда он длится более 1 мес, и при этом полностью исключается супер- или реинфицирование другими патогенными штаммами эшерихий, либо наложение других возбудителей кишечных инфекций. Затяжному течению способствует и развивающийся дисбактериоз кишечника как результат нерационального использования антибиотиков в лечении эшерихиоза.

Реконвалесцентное бактериовыделение, как правило, непродолжительно. У детей старшего возраста и взрослых чаще отмечают бессимптомное бактерионосительство без развития инфекционного воспалительного процесса в кишечнике.

При тяжелых формах заболевания, особенно у детей первых месяцев жизни и новорожденных, возможна генерализация процесса, распространение его из кишечника (первичного очага) на другие органы, вплоть до развития в них сепсиса с очагами воспаления (менингит, энцефалит, пневмония, инфекция мочевых путей и др.). Причиной смерти могут стать тяжелый токсикоз с экси-

козом, нарушение межклеточного обмена и весьма часто — наложение другой кишечной или вирусной инфекции (шигеллез, сальмонеллез, грипп и др.).

Особенности энтеропатогенного эшерихиоза у новорожденных и недоношенных детей

Энтеропатогенный эшерихиоз чаще всего возникает как внутрибольничная инфекция в родильных домах и в отделениях для выхаживания недоношенных. В этих случаях заболевание вызывают антибиотикорезистентные («госпитальные») штаммы эшерихий; болезнь имеет склонность к генерализации с частым развитием гнойного менингита и сепсиса, а диарейный синдром наблюдают редко. Эшерихиозные менингиты протекают тяжело, с высокой летальностью и большим количеством остаточных явлений, вплоть до гидроцефалии.

Септические и токсико-септические формы эшерихиоза проявляются частой рвотой или срыгиваниями, высокой лихорадкой с большими размахами температуры тела в течение суток, частым стулом с обильными испражнениями и небольшой примесью слизи. При обследовании выявляют гнойные очаги инфекции (гнойный менингит, абсцессы, пневмония, отит, пиелонефрит, нефрит и др.), в посевах гноя из воспалительных очагов, спинномозговой жидкости, из крови обнаруживают ЭПЭ и нередко другую микробную флору (стафилококк, синегнойную палочку, клебсиеллу, энтерококки).

Диагностика

Диагноз энтеропатогенного эшерихиоза устанавливают на основании клинико-эпидемиологических данных с обязательным лабораторным подтверждением. Заподозрить энтеропатогенный эшерихиоз можно лишь при типичных формах болезни на основании постепенно нарастающего эксикоза, выраженной бледности кожных покровов, не частой, но упорной рвоты (или срыгиваний), вздутия живота (метеоризм), частого, обильного, водянистого стула с небольшой примесью прозрачной слизи, испражнений желтого или оранжевого цвета. Диагностика легких, стертых и нередко даже среднетяжелых форм болезни возможна только на основании результатов лабораторного исследования.

Ведущий метод диагностики — бактериологический. Для исследования берут испражнения больного, рвотные массы, промывные воды желудка, спинномозговую жидкость и т.п. Материал забирают стерильным тампоном с пеленок или из горшка. Посев производят на обычные питательные среды (Эндо, Левина и др.). Положительные результаты при бактериологическом исследовании не превышают 50–60%. Используется метод ПЦР для выявления ДНК ЭПЭ в фекалиях и другом биоматериале.

Лечение

Терапия больных с энтеропатогенным эшерихиозом строится по тем же принципам, что и при других ОКИ. Обязательной госпитализации подлежат больные с тяжелыми, а иногда и со среднетяжелыми формами, требующими инфузионной терапии. Детей с легкими формами лечат в домашних условиях. Госпитализируют также детей по эпидпоказаниям, новорожденных и имеющих тяжелые сопутствующие заболевания или осложнения.

В качестве этиотропной терапии при тяжелых формах заболевания, особенно при осложнениях бактериальной природы (отит, пневмония и др.), назначают антибиотики или химиопрепараты. Антибиотикотерапия показана также и при среднетяжелых формах у новорожденных и детей первых месяцев жизни из-за опасности генерализации процесса. Назначают цефалоспорины 3-го (цефотаксим, цефтриаксон) и 4-го (цефепим) поколения, рифаксимин, карбапенемы (меропенем), аминогликозиды (амикацин, неоминин), а также химиопрепарат нифуроксазид (Эрсефурил[®]). У взрослых эффективны фторхинолоны (ципрофлоксацин). При легких формах заболевания назначение антибиотиков нецелесообразно.

Диету назначают с учетом возраста ребенка, его вскармливания до заболевания, тяжести и периода инфекционного процесса. Общие принципы диеты такие же, как и при других ОКИ. Следует лишь учитывать, что ЭПЭ поражают преимущественно тонкую кишку, поэтому нарушения процессов пищеварения и усвоения пищевых продуктов особенно тяжелые. Тем не менее при энтеропатогенном эшерихиозе следует достаточно энергично увеличивать объем питания (после соответствующей разгрузки) и вводить в рацион новые продукты питания, но по мере восстановления функционального состояния ЖКТ, не допуская срыва пищеварения.

Назначаются бактериальные препараты: Энтерол[®], лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (Аципол[®]), лактобактерии ацидофильные (Лактобактерин[®]), споробактерин, Биоспорин[®] и др.

Патогенетическая терапия предполагает срочную детоксикацию с проведением энтеросорбции [полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель[®]), повидон (Энтеродез[®]), смектит диоктаэдрический (Смекта[®], Неосмектин[®]) и др.], при тяжелых формах заболевания энтеросорбционную терапию дополняют мерами, направленными на восстановление гемодинамики путем оральной регидратации или внутривенной инфузии недостающих количеств жидкости, электролитов и других компонентов. Энтеросорбционную терапию нужно проводить на всех этапах лечения и при любой тяжести. От своевременности этих лечебных мероприятий при тяжелых формах заболевания нередко зависит исход болезни.

Регидратационную терапию необходимо проводить с учетом вида токсикоза и степени обезвоживания. В зависимости от этого выбирают путь регидратации (оральная или внутривенная) и рассчитывают объем и состав вводимых растворов.

Общее количество вводимой жидкости и электролитов (включая и объем питания за сутки) для регидратационной терапии определяют, исходя из суточной физиологической потребности в жидкости, дефицита массы тела в результате обезвоживания, продолжающихся потерь ввиду рвоты, жидкого стула и др. В большинстве случаев для компенсации обезвоживания достаточно оральной регидратации. При тяжелых формах заболевания, эксикозе III степени и шоковых состояниях проводят инфузионную терапию как с регидратационной, так и с дезинтоксикационной целью. При правильной оральной регидратации [декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Регидрон[®]) и др.]

симптомы эксккоза быстро исчезают, общее состояние больного улучшается. Осложнений при оральной регидратации, как правило, не бывает. Инфузионная регидратационная терапия обычно показана при соледефицитной дегидратации, сопровождающейся гипокальциемией и метаболическим ацидозом.

Применяются ферментные препараты [Фестал^{*}, сычужные ферменты (Абомин^{*}), панкреатин (креон, Эрмیتال^{*}) и т.п.]. При тяжелых формах болезни патогенетически оправдано назначение преднизолона из расчета 2–3 мг/кг в сутки или гидрокортизона по 5–10 мг/кг в сутки на период токсикоза, т.е. в течение 3–5 сут. Проводят также посиндромную терапию, назначают витамины, антигистаминные препараты, сердечнососудистые средства и др. Если дисфункция кишечника сохраняется и после 5–7-дневного курса антибактериальной терапии, для восстановления нормальной кишечной флоры (как и при подтвержденном дисбактериозе кишечника) показано применение эубиотиков [бифидобактерии бифидум (Бифидумбактерин^{*}), лактобактерии ацидофильные (Лактобактерин^{*}) и др.] в течение 1–2 нед. ферментов и стимулирующей терапии.

Профилактика

Профилактика должна быть направлена на строжайшее соблюдение санитарно-гигиенического и противоэпидемического режима в родильных домах, отделениях для новорожденных и недоношенных детей, ясельных группах детского сада, домах ребенка. Следует шире использовать одноразовое белье при уходе за детьми 1-го года жизни и особенно за новорожденными. Необходимо всемерно добиваться естественного вскармливания детей 1-го полугодия жизни и соблюдения технологических и санитарно-гигиенических требований при изготовлении продуктов детского питания.

Решающее значение имеют раннее выявление источника инфекции, его изоляция и санирование.

Дети, перенесшие эшерихиоз, выписываются из стационара после клинического выздоровления, однако посещать детские учреждения они могут после однократного бактериологического анализа кала с отрицательным результатом, проведенного через 1–2 дня после окончания лечения в стационаре или на дому. В случае положительного результата лабораторных обследований, проведенных перед выпиской, курс лечения повторяется.

В очаге инфекции осуществляют текущую и заключительную дезинфекцию. За контактными устанавливается медицинское наблюдение на период максимальной инкубации болезни. Длительность медицинского наблюдения при эшерихиозе не превышает 7 дней; проводится опрос, осмотр, наблюдение за характером стула, термометрия и однократное бактериологическое исследование кала у организованных детей и неорганизованных детей до 2 лет жизни.

Специфическая профилактика не разработана.

Энтеротоксигенный эшерихиоз

ЭТЭ встречаются у детей и взрослых любого возраста. ЭТЭ являются одной из основных причин желудочно-кишечных расстройств у детей в развивающихся странах и так называемой «диарее путешественников».

Этиология

За прикрепление к энтероцитам отвечают так называемые факторы колонизации (colonization factors — CFs), число которых превышает два десятка. Их образование контролируют плазмиды. Большинство CFs являются фимбриальными или фибриллярными белками, есть нефимбриальные и спиральные антигены. Название CF сохранил за собой CFA/I, в то время как другие стали обозначать CS (1-22) (coli surface — поверхностные коли-антигены). В диарейных штаммах наиболее часто представлены факторы колонизации CFA/I, CS1, CS2, CS3, CS4, CS5, CS6, CS7, CS14, CS17 и CS21. Факторами адгезии служат также EirA, высокомолекулярный гликопротеин, который связывает дистальные концы жгутиков эшерихий и поверхность энтероцитов, фимбрин I-го типа и интиминоподобный адгезин. Другим фактором патогенности служит внеклеточная протеаза EatA10.

Патогенность ЭТЭ определяется способностью продуцировать один или несколько энтеротоксинов. Специфическими энтеротоксинами ЭТЭ являются термолабильные и термостабильные энтеротоксины (LT и ST) различных подтипов. Двумя основными подтипами ST являются STa (также известный как ST1), подразделяющийся на типы STa1, STa2 и STb (STII). LT также подразделяется на типы: LT1 (плазмидный) и LTII (LT-IIa, LT-IIb, LT-IIc) (хромосомный). Большинство штаммов ЭТЭ, выделенных от людей с диареей, продуцируют STa, часто вместе с LT. Результатом действия всех типов энтеротоксинов является возникновение секреторной водянистой диареи. ЭТЭ принадлежат к серогруппам 06, 08, 020, 025, 043, 078, 0119, 0128, 0153, 0159.

Эпидемиология

Энтеротоксигенный эшерихиоз имеет широкое распространение во всем мире, особенно в странах Азии, Африки и Латинской Америки — как среди местных жителей, так и среди приезжих («диарея путешественников»). В последние годы этот эшерихиоз регистрируют и в нашей стране.

Заболевание встречается в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек. Такие серотипы ЭТЭ, как 06, 078, 0119 и 0159, вырабатывающие преимущественно термостабильный экзотоксин, вызывают вспышки тяжелых гастроэнтеритов среди новорожденных и детей грудного возраста в медицинских учреждениях. Основной путь инфицирования — пищевой. Возможна также передача инфекции через воду и контактным путем. В пищевых продуктах происходит накопление возбудителя и его энтеротоксинов. Иногда заболевание может вызывать только экзотоксин без присутствия возбудителя. Обычно это бывает тогда, когда в продукте накопилось много экзоэнтеротоксина, а продукт не подвергли тщательной термической обработке.

Заболевание чаще регистрируют летом и осенью.

Патогенез

ЭТЭ живут и размножаются только в тонкой кишке, поэтому заболевание протекает по типу энтерита или гастроэнтерита, а по клиническим проявлениям напоминает холеру. ЭТЭ не обладают инвазивностью (как и холерный вибрион), а размножаются на поверхности микроворсинок без развития воспалитель-

ного процесса. Патогенез энтеротоксигенного эшерихиоза включает адгезию к эпителиальным клеткам с помощью структурно и антигенно различных специфических факторов колонизации и синтез энтеротоксинов (ST, LT), которые вызывают повышенную секрецию электролитов и воды в тонкой кишке.

Термолабильный энтеротоксин (LT) является крупной иммуногенной белковой частицей молекулярной массой 84 000 Да, схожей по строению и механизму действия с холерным токсином. Состоит из одной субъединицы А и пяти субъединиц В. Субъединица А является собственно токсином, а субъединицы В — рецептором. Пентамерный комплекс субъединиц В связывается с мембранами клеток, после чего субъединица А транспортируется в энтероциты, где посредством активации аденилатциклазы вызывает накопление циклического аденозинмонофосфата. Это в свою очередь активизирует мембранные каналы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), участвующие в активном транспорте ионов хлора, что приводит к секреции последних и воды в просвет кишечника.

Термостабильный энтеротоксин (ST) является небольшой неиммуногенной белковой частицей молекулярной массой 2000 Да, вызывающей через каскад реакций активацию гуанилатциклазы энтероцитов, что через накопление циклического гуанозинмонофосфата приводит к снижению поглощения ионов натрия и хлора, а также повышению секреции ионов хлора и бикарбонатных ионов в просвет кишечника.

В результате действия энтеротоксинов развивается «холероподобная» диарея без температурной реакции и выраженной интоксикации, но со значительными нарушениями водно-электролитного баланса и быстрым развитием токсикоза с эксикозом, что и определяет тяжесть заболевания.

Клинические проявления

Инкубационный период короткий — от нескольких часов до 1–2 сут. Клинические проявления энтеротоксигенного эшерихиоза варьируют от легких форм с умеренной диареей до тяжелого холероподобного заболевания с возможностью летального исхода уже на 1–2-е сутки от начала. Начинается болезнь, как правило, остро, с повторной рвоты, неприятных ощущений в животе и «водянистой» диарей. Диарейный синдром появляется одновременно со рвотой или несколько часов спустя. Заболевание может сопровождаться только проявлениями энтерита, без рвоты. Интоксикация, судороги, тенезмы отсутствуют. Температура тела чаще всего субфебрильная или нормальная, что сближает заболевание с холерой. При пальпации живота можно отметить урчание по ходу тонкой кишки (по всему животу). Сигмовидная кишка не спазмирована, анус сомкнут, явлений сфинктерита нет. Испражнения лишены специфического калового запаха. В тяжелых случаях частота стула достигает 15–20 раз в сутки и более. Патологические примеси (кровь, слизь, гной) в испражнениях отсутствуют. Частая рвота и обильный водянистый стул быстро приводят к обезвоживанию и утяжелению состояния больного. Общая продолжительность заболевания обычно не превышает 5–10 сут, и в большинстве случаев наступает выздоровление даже без лечения. Однако у детей первых 2 лет жизни с эксикозом II–III степени возможен летальный исход.

По данным ВОЗ, в эндемичных районах летальность от энтеротоксигенного эшерихиоза не превышает 0,5%. Следовательно, в отличие от холеры, болезнь имеет доброкачественное течение.

Диагностика

Диагноз энтеротоксигенного эшерихиоза устанавливают только на основании результатов исследования лабораторными методами: выделение ЭТЭ при бактериологическом исследовании кала с их генотипированием или определением способности к продукции энтеротоксина. Используется метод ПЦР для выявления ДНК ЭТЭ в фекалиях.

Лечение

Проводят в соответствии с тяжестью состояния больного. Лечение включает диетотерапию, оральную, а при тяжелых формах — парентеральную регидратацию. Антибактериальные препараты используются, в основном, при тяжелых формах, реже — при среднетяжелых формах инфекции. При энтеротоксигенном эшерихиозе обычно эффективны рифаксимин, азитромицин, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) (Ко-тримоксазол*), цефалоспорины 3-го поколения (цефиксим), налидиксовая кислота (Невиграмон**). У взрослых с успехом применяются фторхинолоны (ципрофлоксацин). Как и при других ОКИ, проводят посиндромную, патогенетическую и симптоматическую терапию, в том числе показаны энтеросорбенты [лигнин гидролизный (Фильтрум-СТИ*), смектит диоктаэдрический (Смекта*, Неосмектин*), повидон (Энтеродез*) и др.], симптоматические антидиарейные препараты [лоперамид (Имодиум*, Лопедиум* и т.п.)], пробиотики и др.

Профилактика

Проводится как при других эшерихиозах.

Энтероинвазивный эшерихиоз

Энтероинвазивный эшерихиоз — кишечные инфекции, обусловленные эшерихиями из группы ЭИЭ, встречаются преимущественно у детей старше 3 лет и у взрослых.

Этиология

ЭИЭ (enteroinvasive *E. coli*) обладают однотипным с шигеллами ключевым фактором вирулентности — плазмидой pINV, отвечающей за синтез секреторной системы 3-го типа, которая позволяет эшерихиям проникать в энтероциты, перемещаться в клетках и между клетками. Кроме того, ЭИЭ продуцируют ряд адгезинов и секретируемых токсинов, таких как *shigella enterotoxin* двух типов (1-го и 2-го). Поскольку жгутики не требуются ЭИЭ для внутриклеточного существования, многие штаммы ЭИЭ их не имеют.

К ЭИЭ относят серотипы O28ac:H-, O29:H-, O112ac:H-, O115:H-, O121:H-, O124:H-, O124:H7, O124:H30, O124:H32, O135:H-, O136:H-, O143:H-, O144:H-, O144:H25, O152:H-, O159:H-, O159:H2, O164:H-, O167:H-, O167:H4, O167:H5, O173:H-, O96:H19.

Эшерихии этой группы инвазивны, т.е. способны проникать в эпителиоциты толстой кишки и размножаться в них (внутриклеточно). Многие серовары ЭИЭ имеют антигенное родство с шигеллами по O-антигену и с клебсиеллой пневмонии по K-антигену.

Эпидемиология

Источник инфекции — человек, больной или бактериовыделитель. Заражение чаще происходит пищевым путем, но возможен и водный путь инфицирования. Заболевание встречается в виде как спорадических случаев, так и групповых эпидемических вспышек (как при шигеллезах). Заболеваемость имеет летне-осенний подъем. По эпидемиологической характеристике этот эшерихиоз практически не отличается от шигеллеза, но заболеваемость им в последние годы значительно снизилась.

Патогенез

ЭИЭ, живущие и размножающиеся преимущественно в толстой кишке, вызывают «дизентериеподобную» инфекцию с аналогичным патогенезом и взаимодействием с кишечным эпителием. Подобно шигеллам, ЭИЭ вызывают набухание и отторжение микроворсинок в местах адгезии, повреждение эпителия толстой кишки, в том числе и его дистальных отделов. В результате инвазии в колоноциты и лизиса мембран фагосомоподобных вакуолей ЭИЭ размножаются в матриксе цитоплазмы, переходят в соседние эпителиоциты, вызывая прогрессирующее слушивание и разрушение эпителия, катаральное или фибринозно-некротическое воспаление с эрозиями и язвами, что и становится основной причиной развития диарейного синдрома. Токсичные продукты и эндотоксины, выделяющиеся при гибели бактерий, всасываются в кровь и обуславливают умеренно выраженные клинические проявления интоксикации (лихорадка, вялость, слабость, снижение аппетита и др.).

Клинические проявления

Инкубационный период чаще всего составляет 1–3 сут. У детей старшего возраста заболевание начинается, как правило, остро, с подъема температуры тела, головной боли, тошноты, нередко — рвоты, умеренных болей в животе. Одновременно или через несколько часов появляется жидкий стул с патологическими примесями. Симптомы интоксикации есть лишь в первые 1–2, максимум 3 дня болезни. Общее состояние больного нарушено незначительно, гипертермического синдрома (как при шигеллезах) не бывает. Умеренная лихорадка кратковременна, не более 1–3 сут. При пальпации живота выявляют урчание и болезненность сначала по всему животу, а затем преимущественно по ходу толстой кишки. Сигмовидная кишка пальпируется в виде спазмированного, умеренно инфильтрированного и болезненного тяжа. Анус сомкнут, тенезмов, как правило, не бывает. Стул чаще всего каловый, до 3–5 раз в сутки, реже — до 7–10 раз, с примесью мутной слизи, иногда зелени и прожилок крови, но примеси гноя (как при шигеллезах) обычно не бывает, испражнения не скудные. Заболевание быстро заканчивается: температура тела снижается до нормы через 2–3 сут, исчезают клинические проявления интоксикации, на 3–5-й день нормализуется стул. По течению энтероинвазивный эшерихиоз практически не отличается от легких и среднетяжелых форм шигеллеза.

Энтероинвазивный эшерихиоз у детей раннего возраста встречается редко и имеет некоторые клинические особенности. Начало заболевания чаще всего постепенное, симптомы интоксикации (лихорадка, рвота и др.) выражены. Стул чаще энтеритный (или энтероколитный), нередко развивается обезво-

живание организма (токсикоз с эксикозом). В отличие от такового у детей старшего возраста заболевание протекает в основном в среднетяжелой или тяжелой форме. Лихорадочный период составляет 3–7 сут, иногда затягивается до 2 нед. Симптомы интоксикации и обезвоживания нарастают в динамике заболевания и могут сохраняться до 5–7 сут и более. Рвота или срыгивания в первые 1–2 дня болезни наблюдаются у большинства больных. Жидкий, водянистый стул с примесью слизи, иногда зелени, появляется уже с первых дней болезни (до 3–5 раз в сутки), затем учащается и становится энтероколитным. Нормализация стула затягивается до 1–2 нед.

По течению и клинической симптоматике энтероинвазивный эшерихиоз у детей раннего возраста практически неотличим от энтеропатогенного эшерихиоза и желудочно-кишечных форм сальмонеллеза.

Диагностика

Этиологический диагноз можно установить лишь на основании результатов лабораторных методов исследования: бактериологического исследования с типированием выросших эшерихий и обнаружения ДНК ЭИЭ в фекалиях.

Лечение и профилактика

Лечение и профилактика энтероинвазивного эшерихиоза такие же, как и шигеллезов.

Энтерогеморрагический эшерихиоз

Энтерогеморрагический эшерихиоз — кишечные инфекции, вызванные эшерихиями из группы ЭГЭ, нередко проявляющиеся гемоколитом и осложняющиеся гемолитико-уремическим синдромом.

Этиология

ЭГЭ фиксируются к энтероцитам при помощи различных факторов адгезии, таких как интимин. В местах прикрепления эшерихий происходит «сглаживание» и разрушение микроворсинок энтероцитов. Определяющим фактором вирулентности ЭГЭ, приводящим к развитию геморрагического колита и гемолитико-уремического синдрома, является кодируемый фагом шига-токсин (также известный как веротоксин или вероцитотоксин) различных типов: 1-го и 2-го, причем последний характеризуется более выраженной патогенностью. Шига-токсин состоит из субъединицы А и пяти субъединиц В. Субъединицы В связываются с рецептором глоботриаосилцерамидом-3 (globotriaosylceramide-3), после чего субъединица А проникает в клетку, где проявляет активность РНК N-гликозидазы против 28S рРНК, ингибирует синтез белка и вызывает апоптоз клеток.

Не все штаммы шигатоксигенной кишечной палочки (шигатоксигенные эшерихии) вызывают геморрагический колит или гемолитико-уремический синдром, а термин «ЭГЭ» обычно используется для тех, которые вызывают. Таким образом, хотя все ЭГЭ являются шигатоксигенными эшерихиями, не все шигатоксигенные эшерихии являются ЭГЭ. ЭГЭ отличаются от шигатоксигенных эшерихий, не вызывающих геморрагический колит или гемолитико-уремический синдром, наличием дополнительных факторов вирулентности, типа локуса «сглаживания» энтероцитов, которые позволяют бактериям прилипать к кишечному эпителию. Типичные штаммы ЭГЭ серотипа O157:H7 обычно

несут плазмиду, известную как рO157, которая кодирует ряд детерминант вирулентности, таких как энтерогемолизин (ЭГЭ-гемолизин). Подобные плазмиды встречаются у ЭГЭ других серогрупп, включая O26, O103, O111 и O145.

К серогруппам ЭГЭ относят O157, O26, O55, O91, O103, O111, O121, O145; дополнительные серогруппы — O45, O80, O104, O113, O117, O118, O128.

Ведущим сероваром ЭГЭ является O157:H7/O157:H- (жгутиковый/безжгутиковый варианты). Серовар O104:H4, вызывающий развитие клиники энтерогеморрагического эшерихиоза, некоторые авторы предлагают вынести в отдельную группу энтероаггративных геморрагических (шигатоксигенных) эшерихий.

Эпидемиология

Жвачные животные, особенно крупный рогатый скот, овцы и, возможно, козы, являются основными резервуарами энтерогеморрагических эшерихий, у которых последние не приводят к развитию заболевания. Также ЭГЭ выделяли у других млекопитающих (олени, лоси, свиньи, верблюды, кролики, лошади, собаки, кошки, еноты, крысы и др.), диких и домашних птиц (куры, индейки, гуси, страусы, голуби, чайки и др.). Человек заражается в основном пищевым и водным путем, а также при контакте с инфицированными животными или загрязненной фекалиями почвой. Инфицирующая доза составляет от 10 до 100 микроорганизмов. Энтерогеморрагический эшерихиоз встречается в виде как спорадических заболеваний, так и эпидемических вспышек. Вспышки пищевого происхождения, вызванные ЭГЭ O157:H7, часто связаны с употреблением недостаточно термически обработанных продуктов животного происхождения, особенно говяжьего фарша, различного мяса, колбас, непастеризованного молока и сыра. Описаны вспышки, вызванные употреблением в пищу немытого и термически необработанного салата, шпината, различных других овощей, орехов. Овощи нередко загрязняются контаминированной поливной водой. При благоприятных условиях окружающей среды эшерихии могут размножаться в пищевых продуктах, и даже небольшое количество бактерий, оставшихся, например, на плохо помытых овощах, через несколько дней хранения может значительно увеличиться. Попадая на некоторые растения, в том числе салат, эшерихии способны проникать вглубь тканей и не удаляться при мытье.

Возможна передача инфекции от зараженного человека. Инфицированные люди выделяют возбудитель в течение 7–9 дней, однако возможно сохранение бактериовыделения в течение нескольких недель и даже месяцев.

Болеют преимущественно дети дошкольного возраста.

Патогенез

ЭГЭ колонизируют толстую кишку. Высвободившийся шига-токсин попадает в кровоток и распространяется по организму, поражая эндотелий сосудов почек, ЦНС и других органов. Наибольшие поражения отмечаются в клетках, экспрессирующих максимальное количество рецепторов глоботриаосилце-рамида-3, таких как эндотелий почечных клубочков. У больного возникают тромбоцитопения, гемолитическая анемия и острое почечное повреждение, что обозначается как гемолитико-уремический синдром.

Патоморфология

В кишечнике отмечается повреждение и слущивание энтероцитов, особенно толстой кишки, вплоть до некротических изменений. В результате повреждения эндотелия сосудов, усиления агрегации тромбоцитов в микроциркуляторном русле образуются тромбы. Разрушение эндотелиоцитов кровеносных сосудов кишечника приводит к нарушению кровоснабжения, ишемии, выделению крови в просвет кишки. В результате окклюзии сосудов мелкого калибра почек тромбами развивается острая почечная недостаточность.

Клиническая картина

Инкубационный период при ЭГЭ составляет от 1 до 16 дней, в среднем — 3–4 дня. Клиническая картина заболевания полиморфна — от бессимптомной инфекции и легкой диареи до тяжелого патологического процесса с развитием геморрагического колита («гемоколит») и гемолитико-уремического синдрома. Полиморфизм клинических проявлений и разнообразие вариантов энтерогеморрагического эшерихиоза объясняются различными типами и количеством продуцируемого шига-токсина. Манифестные варианты энтерогеморрагического эшерихиоза, как правило, начинаются с дисфункции ЖКТ по типу энтерита или энтероколита. В начале заболевания стул не частый (3–5 раз в сутки), кашицеобразный или водянистый, без патологических примесей, симптомы интоксикации выражены слабо или умеренно (вялость, снижение аппетита, субфебрилитет и др.). Рвоты чаще всего нет. На 3–5-й день болезни состояние ребенка может ухудшиться из-за нарастания вялости, слабости, присоединения рвоты. Обращают на себя внимание резкая бледность кожного покрова, появление в испражнениях большого количества крови и снижение диуреза. Если заболевание прогрессирует, то наблюдаются клинические и лабораторные признаки гемолитико-уремического синдрома (гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острое почечное повреждение).

В ряде случаев начало заболевания (первые 3–5 сут) сопровождается клиническими симптомами кишечной инфекции с явлениями колита, в том числе и дистального. В этих случаях клиническая симптоматика напоминает легкую или среднетяжелую форму шигеллеза — умеренно выраженные симптомы интоксикации и колитический синдром. При прогрессировании патологического процесса, чаще всего на 3–5-й день болезни, увеличивается количество крови в испражнениях (алая кровь или сгустки), появляются бледность кожного покрова, олигурия и развивается клиническая картина гемолитико-уремического синдрома.

Геморрагический колит (или «ишемический колит») при энтерогеморрагическом эшерихиозе проявляется сначала болевым синдромом и водянистой диареей без существенного повышения температуры тела и признаков интоксикации. На 3–5-й день болезни состояние ребенка ухудшается, в испражнениях появляется большое количество крови и развивается клиника, напоминающая кишечное кровотечение. Патологические примеси в стуле в виде мутной слизи, зелени, как правило, отсутствуют. Без адекватной терапии заболевание может закончиться смертью.

Частота развития гемолитико-уремического синдрома при эпидемических вспышках энтерогеморрагического эшерихиоза может достигать 100%. У больных через 2–14 (в среднем 6 дней) от начала кишечной инфекции появляются бледность, общее недомогание, слабость, небольшая желтушность кожных покровов, пастозность, отеки, уменьшение количества мочи вплоть до анурии. Экстаренальная симптоматика включает развитие поражения ЦНС, проявляющееся судорогами, гемипарестезией или гемиплегией, корковой слепотой, комой, иногда децеребрацией с вовлечением ствола головного мозга. Реже возникают поражение поджелудочной железы вплоть до некротического панкреатита, сердца (ишемия миокарда с сердечной недостаточностью, миокардит), инвагинация, перфорация толстой кишки и др.

Диагностика

В клиническом анализе крови при развитии гемолитико-уремического синдрома определяются снижение уровня гемоглобина <80 г/л, шизоциты (обломки эритроцитов), тромбоцитопения $50\,000\text{--}70\,000 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз, в биохимическом анализе крови повышен уровень сывороточного креатинина, мочевины и лактатдегидрогеназы.

Диагноз энтерогеморрагического эшерихиоза подтверждается выявлением ЭГЭ при бактериологическом исследовании кала, рвотных масс, употреблявшихся в пищу инфицированных продуктов. В выросших культурах эшерихий методом ПЦР определяют характерные гены, отвечающие за синтез факторов патогенности [гены шига-токсинов 1-го и 2-го типа, eae (кодирует интимин), hly (кодирует гемолизин), fliC (кодирует жгутиковый антиген), fliB (ответствен за синтез О-антигена)], а при иммунохроматографическом исследовании или в реакции латексной агглютинации выявляют характерные серогруппы (например, O157) выросших эшерихий.

ДНК ЭГЭ обнаруживается в фекалиях методом ПЦР. Антигены ЭГЭ могут определяться в кале иммунохроматографическим методом (экспресс-тест). Разработаны диагностические тесты, которые выявляют антитела к актуальным серогруппам эшерихий, включая O157:H7. В некоторых случаях антитела могут сохраняться в течение нескольких месяцев после перенесенной инфекции.

Лечение

Лечение проводится по общим принципам терапии эшерихиозов.

Убедительные доказательства влияния антибактериальных препаратов на предупреждение развития и купирование симптомов гемолитико-уремического синдрома отсутствуют. Более того, не рекомендуется назначение антибиотиков для лечения ЭГЭ при гемолитико-уремическом синдроме из-за опасности усиления поступления в циркуляцию шига-токсина из разрушенных микробных клеток.

При развитии гемолитико-уремического синдрома посиндромная терапия включает дезинтоксикационную, регидратационную терапию (при сопутствующем эксикозе) и, наоборот, ограничение вводимой воды и электролитов при гипергидратации, что достигается обязательным учетом потерянной и введенной жидкости. Проводится коррекция электролитных нарушений. При раз-

витии олигоанурии показан гемодиализ. При уровне гемоглобина ниже 70 г/л проводится переливание эритроцитарной массы. В тяжелых случаях, особенно при поражении ЦНС, рекомендуется проводить заменное переливание плазмы.

Профилактика

Профилактика включает соблюдение правил личной гигиены, в том числе тщательное мытье рук. Необходимо придерживаться правил приготовления мясной пищи (отдельные разделочные приборы и доски, термическая обработка мяса и мясных продуктов). Овощи должны тщательно мыться проточной водой или уксусной кислотой, или термически обрабатываться, что более надежно, так как эшерихии способны проникать вглубь тканей растений. Следует избегать употребления для питья сырой воды из ручьев, озер, прудов, рек, а также не заглатывать воду во время купания в открытых водоемах.

Противоэпидемические мероприятия

Противоэпидемические мероприятия проводятся так же, как и при других кишечных инфекциях.

Энтероаггративный эшерихиоз

Энтероаггративный эшерихиоз — кишечные инфекции, вызванные эшерихиями из группы ЭАЭ, отличительным признаком которых является образование агрегаций особого типа с эпителиальными клетками.

Этиология

ЭАЭ (enteroaggregative *E. coli*) свое название получили из-за образования характерных агрегаций с эпителиальными клетками по типу «кирпичной кладки» или «кирпичной стены» («stacked-brick»), когда эшерихии образуют узор, в котором видно, где заканчивается одна и начинается другая бактерия. Факторами патогенности ЭАЭ служат кодируемые плазмидой рАА и подобными ей плазмидами гидрофобные агрегационные фимбрии ААF/I, ААF/II, ААF/III и ААF/IV. Другие факторы вирулентности ЭАЭ включают рАА-кодируемый белок дисперсин, модулирующий фимбриальную адгезию и облегчающий проникновение микроорганизма через кишечную слизь, рАА-кодируемый цитотоксин (Pet — рАА-encoded cytotoxin), рАА-кодируемый термостабильный энтеротоксин, известный как энтероаггративный стабильный токсин (enteroaggregative stable toxin), похожий на STa ЭТЭ, и ShETI — энтеротоксин, подобный таковому у *S. flexneri*. ЭАЭ способны образовывать биопленки. Характерные серогруппы не выделены.

Эпидемиология

Источник инфекции — человек. Хотя ЭАЭ выявлялись у телят, поросят и лошадей, животные, вероятно, не имеют большого значения в качестве источника и резервуара инфекции. Заболевают в основном дети до 2 лет жизни как в развивающихся, так и экономически развитых странах. В последних ЭАЭ нередко служит причиной диарей у лиц, возвращающихся из поездок в жаркие страны («диарея путешественников»). Ведущим путем заражения является пищевой, связанный с употреблением термически необработанных пищевых продуктов, таких как десерты, соусы, непастеризованный сыр и т.п.

Патогенез

Эшерихии попадают в тонкий и толстый кишечник, где благодаря фимбриям и факторам адгезии прилипают к энтероцитам тонкой и толстой кишки. Увеличивается продукция слизи на поверхности энтероцитов, в которой удерживаются эшерихии, высвобождаются токсины, развивается воспалительная реакция и усиливается кишечная секреция. Образующиеся на поверхности кишечного эпителия биопленки защищают бактерии и снижают усвоение питательных веществ макроорганизмом. Инвазия внутрь энтероцитов не характерна. Недостаточное снабжение белками и другими питательными веществами у недоедающих детей из развивающихся стран приводит к задержке репаративных процессов в кишечнике и развитию хронической диареи, что, в свою очередь, увеличивает дефицит массы тела и вызывает задержку роста. Также хронизация процесса может происходить у лиц с иммунодефицитными состояниями, такими как ВИЧ-инфекция.

Патоморфология

При микроскопии эшерихии выявляются в слизи, покрывающей энтероциты. В кишечнике развиваются воспалительные изменения, включающие гиперемию слизистой оболочки, отек, вакуолизацию, укорочение, геморрагические некрозы концов ворсинок энтероцитов, отшелушивание энтероцитов, моноклеарную инфильтрацию подслизистой оболочки кишечника. При аутопсии выявлялись некрозы слизистой подвздошной кишки.

Клинические проявления

Характер клинических проявлений зависит от иммуногенетической восприимчивости макроорганизма, вирулентных характеристик конкретного штамма ЭАЭ, а также от интенсивности инвазии. В клинически выраженных случаях инкубационный период составляет от 8 ч до 2 и более дней. Отмечается повышение температуры тела обычно до субфебрильных цифр, возникают тошнота, рвота, боли в животе, появляется водянистый жидкий стул, нередко с патологическими примесями (слизью и, возможно, кровью). Диарейный синдром даже в случае острого заболевания сохраняется в течение достаточно продолжительного времени — до 14 и более дней, после чего происходит выздоровление или при наличии предрасполагающих факторов может развиваться хронический процесс. Дискутируется возможность развития после перенесенного ЭАЭ синдрома раздраженного кишечника. Нередко отмечается бессимптомное течение.

Диагностика

Верификация ЭАЭ в качестве причины кишечной инфекции представляет значительные трудности и возможна в исследовательских (специализированных) лабораториях. Ключевым элементом отличия ЭАЭ от других эшерихий является образование при их инкубации с клеточными культурами (типа HEp2) характерных агрегаций бактерий с эпителиальными клетками по типу «кирпичной кладки». Специфичные для энтероаггративного эшерихиоза O-серогруппы не выявлены, что делает серотипирование бессмысленным. Существуют молекулярно-биологические тесты (ПЦР) для обнаружения характерных генов (pAA-кодируемые гены *aaiA* и *aggR*, которые ответственны

за синтез транспортера белка вирулентности и регулятора вирулентности, соответственно, хромосомный ген *aaiC*, также связанный с вирулентностью); однако положительные результаты ПЦР не всегда совпадают с характерным агрегационным фенотипом. Созданы тест-системы для определения анти-Pet антител.

Лечение

Показания к этиотропной терапии такие же, как при других эшерихиозах. ЭАЭ чувствительны к налидиксовой кислоте, амоксициллину, азитромицину. У взрослых больных применяют фторхинолоны. Патогенетическая и посиндромная терапия проводится так же, как и при других кишечных инфекциях. ВИЧ-инфицированным пациентам должна быть назначена или скорректирована АРВТ.

Другие эшерихиозы

Диффузно-адгерентные эшерихии (diffusively adherent *E. coli*) характеризуются диффузным характером адгезии к клеткам эпителиальных тканей на клеточных культурах типа HeLa или HEp-2. Факторами патогенности являются адгезины Afa/Dg и адгезин, ответственный за диффузную адгеренцию (AIDA-I — Adhesin Involved in Diffuse Adherence). Диффузно-адгерентные эшерихии могут продуцировать секретируемый самотранспортирующийся токсин (secreted autotransporter toxin), который вызывает поражения в зоне плотных контактов эпителиальных клеток, что увеличивает проницаемость эпителия. Кроме того, диффузно-адгерентные эшерихии способны образовывать биопленки, являющиеся независимым фактором вирулентности микроорганизмов. Вместе с тем, штаммы *E. coli*, которые экспрессируют AIDA-I, обычно содержат другие детерминанты вирулентности, такие как STb, что делает их ЭТЭ, или локус «сглаживания» энтероцитов, что делает их ЭПЭ. Соответственно, немногие из этих штаммов считаются диффузно-адгерентными эшерихиями, несмотря на их фенотип.

AIDA-I-негативные штаммы диффузно-адгерентных эшерихий, экспрессирующие адгезины Afa/Dg, вызывают инфекции мочевыводящих путей, относясь тем самым к группе экстраинтестинальных уропатогенных эшерихий. Это (в совокупности с тем, что отдельные эталонные штаммы диффузно-адгерентных эшерихий не смогли вызвать диарею в эксперименте у добровольцев) ставит под сомнение способность диффузно-адгерентных эшерихий вызывать кишечную инфекцию, несмотря на явный цитопатический эффект на эпителиальные клетки кишечника *in vitro*.

Адгерентно-инвазивные эшерихии (adherent invasive *E. coli*) обычно не вызывают острую диарею. Считается, что адгерентно-инвазивные эшерихии могут играть роль в развитии болезни Крона. Штаммы адгерентно-инвазивных эшерихий способны как прилипать, так и проникать внутрь эпителиальных клеток и макрофагов и реплицироваться в них. Вместе с тем какие-то особенные факторы патогенности адгерентно-инвазивных эшерихий, отличающие их от других патогенных эшерихий, пока не обнаружены. Неясно также, действительно ли адгерентно-инвазивные эшерихии способствуют развитию болезни Крона или просто заселяют пораженные ткани.

Энтероагрегативные геморрагические (шигатоксигенные) эшерихии [enteroaggregative hemorragic (shigatoxigenic) *E. coli*] являются гибридами, которые несут вирулентные гены шигатоксигенных эшерихий и ЭАЭ. К энтероагрегативным геморрагическим (шигатоксигенным) эшерихиям относят серотип O104:H4, ответственный за крупную вспышку (3800 заболевших, 54 умерших) энтерогеморрагического эшерихиоза в Германии в 2011 г., который представляет собой ЭАЭ, интегрировавшую фаг, несущий ген, ответственный за синтез шига-токсина.

Экстраинтестинальные кишечные палочки обычно вызывают заболевания при функциональных и органических поражениях мочеполовой системы у иммунокомпromетированных лиц (например, при нейтропениях), у новорожденных и пожилых людей. К экстраинтестинальным кишечным палочкам относят уропатогенные эшерихии, неонатальные менингитные эшерихии и сепсис-ассоциированные эшерихии.

Уропатогенные эшерихии (uropathogenic *E. coli*) обладают особыми свойствами, которые позволяют им существовать в мочевыводящих путях. Мочевой тракт человека обычно представляет собой стерильную среду, защищенную от патогенных микроорганизмов с помощью тока мочи, секретиромых и связанных с тканями антибактериальных факторов и бактерицидной активности эффекторных иммунных клеток. Тем не менее уропатогенная кишечная палочка способна проникать, выживать, размножаться в клетках и тканях мочевыводящих путей. Факторами патогенности уропатогенных эшерихий являются пилонефрит-ассоциированные пили (pyelonephritis-associated pili) и адгезин AfA/Dг, которые помогают колонизировать эпителий мочевой системы, а также цитотоксические некротизирующие факторы (cytotoxic necrotizing factors). Считается, что большинство уропатогенных эшерихий первоначально находится в кишечнике, а затем попадает через мочеиспускательный канал в мочевой пузырь и почечные лоханки, вызывая инфекции мочевыводящих путей.

Неонатальные менингитные эшерихии (neonatal meningitidis *E. coli*) и *сепсис-ассоциированные эшерихии* (sepsis-associated *E. coli*) обладают способностью образовывать содержащую K1-антиген полисахаридную капсулу, защищающую их от комплемент-зависимого цитолиза. Вызывают развитие гнойно-септических заболеваний.

Сальмонеллез

Сальмонеллез — острое инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое многочисленными сероварами сальмонелл и протекающее у детей чаще всего в гастроинтестинальных (A02), реже в тифоподобных и септических формах (A01).

Заболевания, вызываемые сальмонеллами у человека, разделяют на брюшной тиф и паратифы А, В, С — антропонозные инфекции с четко очерченными клинико-эпидемиологическими особенностями, и «собственно» сальмонеллезы, возбудители которых патогенны как для человека, так и для животных. Термин «сальмонеллез» употребляется только для обозначения 2-й группы заболеваний.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A01. Тиф и паратиф.

A02. Другие сальмонеллезные инфекции.

A02.0. Сальмонеллезный энтерит.

A02.1. Сальмонеллезная септицемия.

A02.2. Локализованная сальмонеллезная инфекция: артрит, менингит, остеомиелит, пневмония, тубулоинтерстициальная болезнь почек.

A02.8. Другая уточненная сальмонеллезная инфекция.

A02.9. Сальмонеллезная инфекция неуточненная.

Этиология

Сальмонеллы — мелкие палочки с закругленными концами, грамотрицательные, спор и капсул не образуют. Большинство из них подвижны и имеют перитрихально расположенные жгутики. Они хорошо растут на обычных питательных средах, являются факультативными анаэробами.

Сальмонеллы содержат термостабильный соматический O-антиген и термолабильный жгутиковый H-антиген. Сальмонеллы *S. dublin*, *S. paratyphi C* и *S. typhi* имеют микрокапсулярный полисахаридный Vi-антиген. Отдельные сальмонеллы содержат еще один соматический антиген, названный T-антигеном (от слова transient). Первый T-антиген (T1) был обнаружен у *S. paratyphi B* и *S. typhimurium*, второй T-антиген (T2) — у *S. boreilly*. У некоторых сальмонелл (*S. paratyphi B*, *S. choleraesuis*, *S. anatum*, *S. dublin* и др.) имеется полисахаридный M-антиген (слизистый), обладающий слабыми антигенными свойствами.

Род *Salmonella* включает виды: *S. bongori* (серовар *S. bongori*, подвида *bongori*, вид V) и *S. enterica*.

Вид *S. enterica* разделен на 6 подвигов: *enterica* (подвид I), *salamae* (подвид II), *arizonae* (подвид IIIa), *diarizonae* (подвид IIIb), *houtenae* (подвид IV) и *indica* (подвид VI). Каждый из подвигов подразделяется на серотипы (серовары).

Наибольшую актуальность для человека представляет подвид *enterica*. Все серотипы (серовары) *S. enterica* подвида *enterica* объединяют в две группы: тифоидные (включают *S. typhi* и *S. paratyphi A, B, C*) и нетифоидные (включают *S. anatum*, *S. choleraesuis*, *S. derby*, *S. dublin*, *S. enteritidis*, *S. gallinarum*, *S. hadar*, *S. heidelberg*, *S. infantis*, *S. javiana*, *S. london*, *S. newport*, *S. panama*, *S. typhimurium*, *S. virchow* и др.).

Всего же на основе O-, H-, Vi-антигенов различают более 2500 серотипов (сероваров) всех видов и подвигов сальмонелл; более 50% серотипов принадлежит *S. enterica* подвида *enterica*; от человека выделено более 700; в нашей стране зарегистрировано более 500 серотипов. По классификации Кауфмана—Уайта сальмонеллы разделяют на серогруппы A, B, C1-3, D1-3 и др. Таким образом, название конкретной сальмонеллы должно включать родовое, видовое имя и обозначение серотипа (например, *S. enterica*, подвид *enterica*, серотип *enteritidis*); часто видовое имя опускают, оставляя название серотипа (например, *S. enteritidis*).

Нозологическая форма, обозначаемая термином «сальмонеллез», касается заболевания, вызванного нетифоидными сальмонеллами.

Факторы патогенности сальмонелл кодируются «островами» патогенности сальмонелл (SPI — *Salmonella pathogenicity islands*), которые имеют хромосомное или плазмидное расположение. На сегодняшний день описано не менее 23 SPI; разные серовары обладают разными наборами SPI. SPI-1-SPI-5 являются общими для всех сероваров *S. enterica*. SPI кодируют синтез факторов патогенности сальмонелл, включая системы секреции. Система секреции III типа (type III secretion systems — T3SS-1 и T3SS-2) отвечает за перемещение эффекторных белков в клетки макроорганизма, которые ремоделируют актин, нарушают целостность мембран клеток макроорганизма, что в конечном счете позволяет сальмонеллам внедряться внутрь клеток. Многочисленные эффекторные белки включают факторы, предотвращающие никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазозависимое уничтожение макрофагами; шапероны SscA, SscB, SseA; транслоцирующие белки SseB, SseC и SseD; белки SopB (инозитолфосфатаза), SopE и SopE2 (активируют гуанозинтрифосфатазу), белок выживания в макрофаге (macrophage survival protein) MgtC, который ингибирует слияние между лизосомами и содержащей сальмонеллу вакуолю; системы поглощения ионов Mg^{2+} (системы CofA, MglA и MglB), ионов Zn^{2+} (ZnuABC high-affinity Zn^{2+} uptake system — система высокоаффинного поглощения Zn^{2+}), ионов K^+ (Trk system — система транспортировки K^+), необходимых для протекания обменных процессов сальмонелл.

Система секреции типа I (type I secretion system) участвует в адгезии к эпителиальным клеткам, в том числе с помощью нефимбриального адгезина SiiE, в благоприятных для сальмонелл условиях секретирующегося на поверхность бактериальной клетки и обеспечивающего контакт с липополисахаридом апикальной мембраны клетки-хозяина.

Фимбриальный адгезин I-го типа (type I fimbrial adhesin) FimH опосредует T3SSI-независимое поглощение сальмонелл дендритными (фагоцитирующими) клетками.

Резистентность к антибактериальным препаратам контролируется большим количеством плазмидных и хромосомных генов, например *bla*, кодирующим синтез бета-лактамазы семейства TEM-1 (устойчивость к ампициллину), *catI* (устойчивость к хлорамфениколу), *dhfr Ib/dhfrv VII* (устойчивость к триметоприму), *suII* (устойчивость к сульфаниламидам), *str AB* (устойчивость к стрептомицину), CTX-M, CMY-2, AmpC (*blaCMY-2*) комплекс (бета-лактамазы расширенного спектра) и многими другими. Детерминанты резистентности способны передаваться между сальмонеллами и от других видов микроорганизмов, что приводит к быстрому распространению сальмонелл, резистентных к антибактериальным препаратам.

Сальмонеллы могут длительно сохраняться во внешней среде. Большинство штаммов сальмонелл не только долго выживают в пищевых продуктах (в молоке — 2–40 сут, кефире — около 30 сут, в копченостях — от 4 до 6 мес и т.д.), но и размножаются с накоплением в них токсических субстанций и в первую очередь эндотоксинов.

Сальмонеллы устойчивы к большинству антибактериальных препаратов, но высокочувствительны к обычным дезинфицирующим растворам.

Эпидемиология

Сальмонеллез имеет широкое распространение во всем мире и на всей территории нашей страны. Среди кишечных инфекций установленной этиологии сальмонеллез занимает одно из первых мест. В основном болеют дети дошкольного возраста (65%), ведущий возбудитель — *Salmonella enteritidis*. Важную роль играют также *S. typhimurium*, *S. heidelberg*, *S. derby*, *S. infantis* и др.

Основным резервуаром *S. enterica* подвидов I и II служат теплокровные животные, а подвидов IIIa, IIIb, IV, VI и вида *S. bongori* (вид V) — млекопитающие и окружающая среда. Источником инфекции обычно являются домашние животные (коровы, овцы, свиньи, собаки, кошки, птицы и др.). Заболевание у животных может протекать в выраженной форме или стерто, но чаще встречается бессимптомное носительство сальмонелл. Заражение человека может произойти как при непосредственном контакте с больным животным, так и при употреблении в пищу продуктов животного происхождения (молоко, мясо, творог, сметана, яйца и др.). Человек как источник инфекции имеет наибольшее значение в распространении сальмонеллеза, главным образом среди детей раннего возраста и новорожденных. Инфицирование детей обычно происходит от взрослых носителей сальмонелл или от больных со стертыми формами заболевания, в детских дошкольных учреждениях — чаще всего от обслуживающего персонала. Источником инфекции для новорожденных нередко бывает мать.

Факторы и пути передачи при сальмонеллезе многообразны. Дети старшего возраста заражаются преимущественно алиментарным путем через мясные, молочные и другие продукты животного происхождения, а также через овощи и фрукты (салаты из капусты, огурцов, помидоров, морковные соки, фрукты и др.), инфицирование которых возможно во время хранения, транспортировки и реализации. Важно, что сальмонеллы не изменяют ни вкуса, ни запаха, ни внешнего вида пищевых продуктов. Вспышки сальмонеллеза, связанные с пищевым путем инфицирования, возникают в основном в детских учреждениях, где нарушаются правила приготовления пищи и хранения продуктов.

Контактно-бытовой путь заражения отмечают главным образом у детей раннего возраста, особенно у новорожденных, недоношенных и ослабленных другими заболеваниями. Инфицирование нередко происходит в стационарах через предметы ухода, руки персонала, полотенца, пыль, пеленальные столики, горшки.

Описаны водные вспышки сальмонеллеза в связи с употреблением инфицированной воды колодцев, водоемов и хлорированной водопроводной воды. Возможно инфицирование ребенка в процессе родов, допускается и трансплацентарная передача инфекции. Вспышки внутрибольничного сальмонеллеза чаще всего вызывает особая биологическая разновидность сальмонелл с множественной устойчивостью к антибиотикам и отсутствием чувствительности к типовым бактериофагам. Наиболее восприимчивы к сальмонеллезу дети первых 2 лет жизни. В этом возрасте заболеваемость в 5–10 раз выше, чем в других возрастных группах. Сальмонеллез регистрируют в течение всего года с максимальным подъемом заболеваемости летом и осенью. Заболеваемость неодинакова на разных территориях и изменяется по годам.

Патогенез

Развитие инфекционного процесса во многом зависит от механизма заражения (пищевой, контактный и др.), величины инфицирующей дозы и степени патогенности возбудителя, иммунной защиты макроорганизма, возраста и др. В одних случаях кишечная инфекция протекает бурно, с развитием эндотоксического шока, выраженного токсикоза с эксикозом или генерализованного инфекционного процесса (септические формы) и со значительной бактериемией (тифоподобные формы), а в других случаях возникают стертые, субклинические формы или бактерионосительство. Независимо от формы болезни основной патологический процесс протекает в ЖКТ, главным образом в тонкой кишке.

Живые бактерии разрушаются в верхних отделах ЖКТ (в желудке, тонкой кишке), в результате чего высвобождается большое количество эндотоксинов, которые, всасываясь в кровь, обуславливают токсический синдром («фаза токсемии»), определяющий клиническую картину начального периода болезни.

Если бактериолиз недостаточен, а факторы неспецифической защиты ЖКТ несовершенны (дети раннего возраста, новорожденные, ослабленные и др.), сальмонеллы беспрепятственно поступают в тонкую кишку, а затем в толстую, где и отмечается первичная локализация патологического процесса («энтеральная фаза»).

Обладая выраженной инвазивностью и цитотоксичностью для эпителия кишечника и в большей степени для подлежащей ткани, сальмонеллы не только способны к начальной колонизации поверхности эпителия, но и проникают в различные клетки. Попадание сальмонелл в клетки макроорганизма может происходить минимум двумя путями: через фагоцитоз и путем активного вторжения в фагоцитирующие и нефагоцитирующие клетки. Фагоцитоз включает распознавание фагоцитируемыми клетками сальмонелл, связывание с бактериальными структурами, включающими флагеллин и липополисахарид, образование модифицированной фагосомы, известной как сальмонелла-содержащая вакуоль (*Salmonella-containing vacuole*), перемещение сальмонелл в клетку и по клетке хозяина, транслокация эффекторов (факторов патогенности) через мембрану содержащей сальмонеллу вакуоли в клетку хозяина, выживание и размножение сальмонелл. Активная инвазия включает прикрепление с помощью фимбриальных и нефимбриальных адгезинов, перестройку мембран и актинового цитоскелета клеток макроорганизма при помощи систем секреции с последующим проникновением сальмонелл в клетки макроорганизма.

После попадания в кишечник сальмонеллы внедряются в энтероциты, М-клетки и дендритные клетки кишечного эпителия. Сальмонеллы, которые достигают подслизистой оболочки, могут усваиваться резидентными (тканевыми) макрофагами. Колонизация эпителия как тонкой, так и толстой кишки, размножение сальмонелл в эпителиоцитах и макрофагах приводят к истончению, фрагментации и отторжению микроворсинок, разрушению энтероцитов. Развивается выраженное катаральное и гранулематозное воспаление — основной патогенетический механизм развития диарейного синдрома (энтерита или энтероколита).

В зависимости от состояния иммунной системы организма и в первую очередь клеточного звена иммунитета, других факторов неспецифической защиты возникает либо только местный воспалительный процесс, либо происходит прорыв кишечного и лимфатического барьеров и наступает следующий этап инфекционного процесса («фаза бактериемии»). С током крови сальмонеллы попадают в различные органы и ткани, где также могут размножаться («вторичная локализация») с развитием лимфоцитозных и эпителлоидных гранул в клетках и формированием септических очагов (менингит, эндокардит, остеомиелит, перитонит и др.) — септическая форма сальмонеллеза.

Следствием выраженного диарейного синдрома, повторной рвоты и других факторов становится развитие синдрома токсикоза с эксикозом, нарушениями гемодинамики, функций сердечно-сосудистой, ЦНС и вегетативной нервной системы, обмена веществ, с угнетением функции почек, печени и нередко коры надпочечников. Развитие эксикоза утяжеляет основной инфекционный процесс и нередко может быть причиной неблагоприятного исхода.

Внутриклеточное паразитирование сальмонелл в эпителиоцитах кишечника (в том числе и макрофагах) определяет возможность их длительного персистирования в организме, возникновения обострений и рецидивов, а также формирования долгосрочного бактериовыделения и низкой эффективности антибиотикотерапии.

Патоморфология

При желудочно-кишечных формах сальмонеллеза макроскопически желудок и тонкая кишка расширены, с зеленоватым слизистым содержимым, имеющим гнилостный запах. Слизистая оболочка тонкой кишки отечна, гиперемирована, с мелкими кровоизлияниями. Нередко обнаруживают гиперплазию единичных лимфатических фолликулов, макрофагальную реакцию собственного слоя. В толстой кишке нарушена структура слизистой оболочки, нередко отмечают глубокие воспалительные изменения, достигающие до подслизистого слоя, сосудистые расстройства, отек, клеточную инфильтрацию с выраженной пролиферацией макрофагов.

При микроскопическом исследовании биоптатов слизистой оболочки обнаруживают дистрофические изменения поверхностного и железистого эпителия. Типичны сосудистые расстройства, гиперплазия клеток ретикулоэндотелия, лимфоидной ткани и слизистой оболочки. Изменения в кишечнике варьируют от легкого воспаления до выраженного, распространенного энтерита и энтероколита с пленчатыми или отрубевидными наложениями, образованием эрозий, язв.

При генерализованных формах увеличиваются печень, селезенка, лимфатические узлы. Возникают множественные гнойно-воспалительные метастатические очаги во внутренних органах, дистрофические изменения в мышце сердца, почках, печени, надпочечниках. В ткани и оболочках мозга отмечают полнокровие сосудов, мелкие кровоизлияния, стазы, клеточную инфильтрацию. Возможно развитие гнойного менингита, очаговой пневмонии, эндокардита, пиелонефрита и т.д. При септическом процессе выявляют пролиферацию и гиперплазию лимфоидной ткани внекишечной локализации, очаговые ско-

пления ретикулоцитов, пистиоцитов, лимфоцитов и плазмоцитов во многих органах и прежде всего в печени и селезенке.

Иммунитет

Иммунитет при сальмонеллезе, как и при других кишечных инфекциях бактериальной природы, антибактериальный, типоспецифический, непродолжительный (около 5–6 мес). Повторное заражение детей по истечении этого срока приводит к возникновению нового заболевания, но клинические проявления бывают менее выраженными.

В ходе инфекционного процесса в крови больных накапливаются специфические антитела с преобладанием в раннем периоде болезни IgM, а затем IgA и IgG. Гуморальные антитела обеспечивают нейтрализацию эндотоксина, но недостаточно нейтрализуют действие микробных тел, особенно если сальмонеллы локализируются в нейтрофилах и макрофагах. При сальмонеллезе, как и при других кишечных инфекциях бактериальной природы, большое значение имеет местный (мукозный) иммунитет.

Клинические проявления

Инкубационный период колеблется от нескольких часов (при массивном инфицировании пищевым путем) до 5–6 сут (при контактном пути инфицирования или малой дозе возбудителя). Клинические симптомы, их выраженность, последовательность появления и длительность течения заболевания зависят от клинической формы. Различают типичные (желудочно-кишечная, тифоподобная и септическая) и атипичные (стертая, субклиническая) формы сальмонеллеза, а также бактерионосительство.

Желудочно-кишечная форма сальмонеллеза у детей наиболее распространена. В зависимости от преимущественного поражения того или иного отдела ЖКТ ведущими могут быть гастрит, энтерит, колит, гастроэнтерит, энтероколит и т.д.

Гастрит и гастроэнтерит как клинический синдром сальмонеллеза встречаются преимущественно у детей старшего возраста и, как правило, при пищевом пути инфицирования (массивная инвазия). Инкубационный период короткий, до 1 сут. Заболевание начинается остро, с болей в эпигастральной области, повторной рвоты, повышения температуры тела до 38–40 °С, общей слабости. Язык густо обложен, суховат, живот умеренно вздут. Заболевание может закончиться в течение 2–3 сут без появления жидкого стула (гастритическая форма). В ряде случаев эта форма сальмонеллеза начинается остро, с болей в животе, повторной рвоты, но имеются резкая слабость, гипотермия, похолодание конечностей и падение АД по типу коллапса.

Чаще всего вслед за симптомами гастрита появляется диарейный синдром — гастроэнтеритический вариант течения. Стул при этом обычно нечастый (до 3–5 раз в сутки), кашицеобразный или жидкий, обильный, непереваренный, иногда водянистый или пенистый с примесью небольшого количества слизи и зелени. В различной степени выражены симптомы интоксикации или токсикоза с эксикозом.

Энтеритная форма чаще развивается при контактном пути инфицирования у детей раннего возраста, имеющих сопутствующие заболевания (рахит, анемия, гипотрофия и др.). Инфекция начинается с болей в животе. Возмож-

ны тошнота, однократная рвота, стул учащается до 5–10 раз в сутки и более, бывает кашицеобразным или жидким, водянистым, обильным, непереваренным с белыми комочками, небольшой примесью прозрачной слизи, зелени и резким кислым запахом. Живот умеренно вздут, при пальпации отмечается урчание по всему животу. Температура тела повышается до субфебрильных значений. Возможно развитие токсикоза с эксикозом. Течение болезни более длительное, диспепсический синдром может сохраняться до 2–3 нед, сопровождаясь повторным, иногда длительным бактериовыделением.

Колитическая форма сальмонеллеза изолированно встречается редко и по клиническим проявлениям напоминает шигеллез. Как и шигеллез, начинается заболевание остро, с повышения температуры тела, появления симптомов интоксикации и колитического синдрома: боли по ходу толстой кишки, жидкого, необильного калового стула с большим количеством мутной слизи, нередко зелени и прожилок крови. В отличие от таковых при шигеллезе проявления токсического синдрома более продолжительные, симптомы дистального колита (тенезмы, спазм сигмовидной кишки, податливость ануса и др.) отсутствуют или появляются не с первых дней болезни, а на 3–5-й день. Стул, как правило, остается каловым.

Гастроэнтероколит и энтероколит — наиболее частые проявления сальмонеллезной инфекции у детей любого возраста, составляющие более половины (53,2–67%) всех клинических вариантов болезни. Заболевание начинается остро, выраженность основных симптомов постепенно нарастает в течение 3–5 сут. С первых дней болезни появляется учащенный, обильный жидкий стул, содержащий каловые массы, перемешанные с водой, нередко стул зловонный, с большим количеством мутной слизи и зелени. Цвет и консистенция испражнений нередко напоминают «болотную тину» или «лягушачью икру» (темно-зеленая пенная масса, состоящая из сгустков слизи) (рис. 3.83, см. цв. вклейку). В редких случаях отмечаются и симптомы дистального колита в виде спазмированной сигмовидной кишки, податливости ануса, тенезмов или их эквивалентов (у детей раннего возраста — натуживание и покраснение лица, беспокойство перед дефекацией).

Рвота при гастроэнтероколитической форме сальмонеллеза нечастая, но упорная, появляется периодически, не каждый день, не связана с приемом пищи, воды и лекарств («немотивированная»). Рвота сохраняется на протяжении всего острого периода заболевания.

При осмотре детей обращают на себя внимание густо обложенный, иногда утолщенный язык со следами зубов, умеренно вздутый живот («полный живот»), у детей раннего возраста — гепатоспленомегалия. Дети при сальмонеллезной инфекции, как правило, вялые, сонливые, заторможенные, адинамичные, аппетит значительно снижен.

Температура тела повышается с 1-го дня болезни, достигает максимума к 3–4-му дню и держится в среднем 5–7 сут. Иногда лихорадочный период затягивается до 2–3 нед и более. Несмотря на проводимую адекватную терапию явления интоксикации сохраняются, стул нормализуется медленно (к 7–10-му дню и позднее), часто отмечается длительное бактериовыделение.

Тифоподобная форма составляет в последние годы не более 1–2% всех форм сальмонеллеза и встречается преимущественно у детей старшего возраста. При этой форме отмечаются выраженная бактериемия и токсический синдром (рис. 84, см. цв. вклейку). По клиническим проявлениям заболевание напоминает паратиф. Болезнь начинается остро, с повышения температуры тела до высоких значений (39–40 °С), головной боли, рвоты, потери аппетита, адинамии, оглушенности. Ранние и довольно постоянные симптомы — бред, помрачение сознания, явления менингизма. Язык густо обложен налетом, утолщен (нередко со следами зубов), суховат («тифозный язык»). Живот умеренно вздут, пальпаторно определяются урчание и разлитая болезненность в правой подвздошной области. С 4–6-го дня болезни у большинства больных увеличиваются печень и селезенка. На высоте заболевания возможно появление не обильной розеолезно-папулезной сыпи. Кишечных расстройств может не быть, но у большинства детей с первых дней болезни наблюдают энтеритный стул. У детей раннего возраста часто присоединяются пневмония, отит, что затрудняет дифференциальную диагностику с брюшным тифом.

Продолжительность лихорадочного периода обычно до 2 нед, нормализация температуры тела происходит чаще всего по типу укороченного лизиса. В отдельных случаях возникают рецидивы болезни.

Септическая форма сальмонеллеза встречается у новорожденных, недоношенных и грудных детей, находящихся на искусственном вскармливании, ослабленных предшествующими заболеваниями. Эта форма сальмонеллезной инфекции может развиваться вследствие генерализации процесса при желудочно-кишечных формах (или без предшествующего поражения ЖКТ) как первичный сальмонеллезный сепсис. Нередко она бывает микст-инфекцией. Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела, которая остается высокой до 3–4 нед с большими размахами в течение суток. Появляются гнойные очаги в различных органах с формированием клиники гнойного менингита, пневмонии, отита, пиелонефрита и др. Иногда возникают артриты, остеомиелиты. Известны случаи сальмонеллезного перитонита, эндокардита, абсцесса легкого.

Специфических симптомов, свойственных сальмонеллезному сепсису, нет, но все же заболевание чаще сопровождается учащенным стулом с патологическими примесями. Специфичность множественных очагов воспаления подтверждается обнаружением сальмонелл бактериологическим методом в спинномозговой жидкости (при гнойном менингите), в мокроте (при пневмонии), моче (при инфекции мочевых путей), синовиальной жидкости (при артритах) и т.д.

Типичные формы сальмонеллеза в зависимости от выраженности симптомов инфекционного токсикоза и кишечных расстройств делят на легкие, среднетяжелые и тяжелые. Разграничительные критерии такие же, как и при других кишечных инфекциях.

Течение

Течение может быть острым (до 1 мес), затяжным (до 3 мес) и хроническим, гладким, с осложнениями, с рецидивами. При рецидивах и осложнениях необ-

ходимо прежде всего исключить супер- или реинфицирование, для чего следует провести бактериологическое, молекулярно-генетическое, серологическое обследование на присутствие другой бактериальной или вирусной инфекции (в первую очередь ротавирусной, норовирусной инфекции или условно-патогенной флоры).

Острое течение сальмонеллезной инфекции у детей наблюдают в 90–95% случаев. При этом симптомы интоксикации исчезают уже через 5–7 сут, а полное клиническое выздоровление с освобождением организма от возбудителя наступает не позднее чем через 2–3 нед. При тяжелых формах, особенно при тифоподобных и септических, клиническое выздоровление обычно задерживается — симптомы инфекционного токсикоза сохраняются до 2–3 нед, а нормализация стула наступает лишь на 4–5-й неделе. У детей раннего возраста нормализация частоты и характера стула может задерживаться до 1,5–2 мес, но это чаще связано не с сальмонеллезной инфекцией, а с развитием дисбактериоза кишечника и вторичной ферментопатией.

Затяжное и хроническое течение отмечают у детей с подавленной функцией завершеного фагоцитоза; оно сопровождается длительным бактериовыделением, периодически наступающими обострениями и рецидивами. Стул долго не нормализуется, в испражнениях постоянно обнаруживают сальмонеллы того же вида, имеются выраженные изменения микробиоценоза кишечника (дисбактериоз), развиваются вторичная ферментопатия, гипотрофия, анемия, т.е. токсико-дистрофическое состояние.

Особенности сальмонеллеза у детей в последние годы

Спорадические случаи составляют до 90% всех сальмонеллезов у детей. Болеют преимущественно дети первых 2 лет жизни. Устойчиво сохраняется преобладание желудочно-кишечных форм, значительно выросла доля бактериовыделителей после перенесенного заболевания, что можно связать с нерациональной антибиотикотерапией и множественной лекарственной устойчивостью сальмонелл, особенно «госпитальных» штаммов. Клинические наблюдения и исследования показывают, что антибиотики при сальмонеллезной инфекции существенно не укорачивают острого периода заболевания, не дают санлирующего эффекта и даже удлиняют период бактериовыделения после перенесенного заболевания. Произошли изменения и в тяжести заболевания. Ведущее место занимают легкие, стертые и среднетяжелые формы сальмонеллеза. Однако у новорожденных и детей первых месяцев жизни с неблагоприятным преморбидным фоном и иммунодефицитным состоянием (особенно в экологически неблагоприятных районах) сальмонеллезная инфекция и в настоящее время протекает тяжело и может заканчиваться смертью.

Сальмонеллез у новорожденных и детей грудного возраста

Сальмонеллезная инфекция у детей этой возрастной группы чаще имеет тяжелое течение по типу генерализованной инфекции с нередким летальным исходом. Среди всех бактериальных кишечных инфекций сальмонеллез у детей в возрасте до 1 года занимает первое место. Основным источником заражения — взрослые (матери, персонал стационаров и др.). Путь распространения преимущественно контактный, через предметы ухода (соски, белье, пеленаль-

ные столки и т.д.), но возможно заражение и через сцеженное молоко, молочные смеси и продукты, инфицированные руками персонала или матери. При грубых нарушениях санитарно-гигиенических норм и технологических правил при производстве детского питания возможны групповые вспышки сальмонеллеза в детских учреждениях и стационарах — «госпитальный» сальмонеллез.

Внутрибольничный сальмонеллез вызывают чаще всего антибиотико-резистентные штаммы сальмонелл (*S. typhimurium* и др.). Заболевание обычно начинается постепенно, с медленным нарастанием клинических проявлений и более поздним поражением органов и систем. Отмечают выраженную и длительную интоксикацию, распространенное и глубокое поражение кишечника с постоянным вовлечением в патологический процесс толстой кишки и нередким развитием гемоколита. Госпитальному сальмонеллезу свойственны затяжное течение, развитие септических форм, токсико-дистрофическое состояние и высокая летальность.

Сальмонеллез у новорожденных обычно начинается остро, но дальнейшее его течение зависит от преморбидного состояния ребенка (недоношенность, гипотрофия и др.). При благоприятном исходном состоянии клинические проявления могут быть ограничены только ЖКТ — синдромом энтероколита или гастроэнтероколита. Почти у всех детей выражены симптомы интоксикации (лихорадка, вялость, адинамия, снижение аппетита) и очень быстро развивается обезвоживание организма с потерей электролитов, что резко ухудшает состояние больного. У новорожденных местный воспалительный процесс в кишечнике более выражен, в испражнениях очень часто обнаруживается кровь. Примесь крови может быть столь значительной, что приходится дифференцировать сальмонеллез с кишечным кровотечением или инвагинацией.

Сальмонеллез у детей грудного возраста нередко протекает как микст-инфекция в сочетании с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами (шигеллы, протей, стафилококки, клебсиеллы и др.). Смешанные формы сальмонеллеза могут быть как первичными (бактериально-бактериальная или вирусно-бактериальная кишечная коинфекция), так и вторичными — при наслоении на сальмонеллез другой бактериальной кишечной инфекции (суперинфекция). Одновременное инфицирование двумя бактериальными инфекционными агентами (коинфекция), как и присоединение другой бактериальной кишечной инфекции к текущему инфекционному процессу, утяжеляет течение заболевания и затягивает острый период. При сочетании сальмонеллезной кишечной инфекции с шигеллезом и стафилококковой инфекцией усиливаются местные проявления с развитием выраженного колита и гемоколита. При сочетании с энтеропатогенным эшерихиозом усиливаются явления обезвоживания, чаще развивается или утяжеляется токсикоз с эксикозом.

Диагностика

Типичные формы сальмонеллеза начинаются остро, с нарастанием тяжести общего состояния; лихорадка относительно длительная, отмечают нечастую, но продолжительную «немотивированную» рвоту, болезненность и урчание

в правой подвздошной области, густо обложенный язык, явления метеоризма («полный живот»), энтеритный или энтероколитный стул типа «болотной пны» с неприятным, зловонным запахом. При среднетяжелых и тяжелых формах возникают гепатоспленомегалия, особенно у детей раннего возраста, изменения ЦНС в виде вялости, оглушенности, сонливости, в периферической крови — выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево (палочкоядерный сдвиг), повышение СОЭ.

Решающими в установлении диагноза являются результаты бактериологического и серологического исследования.

Бактериологический метод имеет наибольшее значение. Сальмонеллы можно обнаружить в испражнениях, рвотных массах, промывных водах желудка, моче, крови, спинномозговой жидкости, секционном материале. Пробы высевают на питательные среды так же, как и при других бактериальных кишечных инфекциях. Рекомендуются питательные среды обогащения делятся на неселективные первичные (забуференная пептонная вода) и среды селективного обогащения (магниевая, селенитовая, Мюллера—Кауфмана, Раппапорта—Вассилиадиса, селенит-цистиновая). После инкубирования посевов на средах обогащения делается повторный высеv на дифференциально-диагностические среды. Дифференциально-диагностические среды делятся на слабо селективные (Эндо агар, Мак-Конки агар, бриллиант-грюн агар) и высоко селективные (Плоскирева агар, SS-агар, ксилозо-лизин деоксихолат агар, висмут-сульфит агар). Выращенные колонии идентифицируют по ферментативным и серологическим свойствам с определением сероваров. Испражнения для бактериологического исследования собирают сразу после дефекации с помощью стерильной стеклянной палочки или деревянного шпателя. При наличии патологических примесей (слизь, кровь, гной и т.п.) их включают в отбираемую пробу. Посев крови следует делать при генерализации процесса на протяжении всего лихорадочного периода: в начале заболевания, а также при отрицательном результате повторно на 3-и, 5-е, 8-е сутки или в разгар рецидивов. Доля положительных результатов при бактериологическом исследовании колеблется от 40 до 80%. Наибольшее число положительных результатов отмечают в 1-ю неделю заболевания.

Молекулярно-генетические методы (ПЦР) позволяют обнаруживать ДНК сальмонелл, включая и возбудителей тифо-паратифозных заболеваний, в биологическом материале. Для обнаружения антигенов сальмонелл в фекалиях разработаны методы ИФА, реакции латекс-агглютинации, РИФ.

Серологические методы исследования носят вспомогательный характер и направлены на обнаружение специфических антител в крови больного методами РПГА, ИФА, РИФ. Наиболее распространен метод РПГА с эритроцитарными диагностикумами, в случаях необходимости с отдельным определением IgM и IgG антител (РПГА с цистеином, когда после обработки сыворотки крови цистеином разрушаются IgM-антитела). Антитела начинают выявляться не ранее конца 1-й — начала 2-й недели, у детей до года — не ранее 3-й недели болезни, а у детей до 1 года при тяжелых формах сальмонеллеза — на 4—6-й неделе от начала болезни. Положительным результатом является выявление

антител в заявленном условно-диагностическом титре или при более чем 4-кратном нарастании титра антител в парных сыворотках. Отрицательные результаты серологического исследования бывают при легчайших, стертых формах болезни, а также у детей раннего возраста и новорожденных при тяжелых формах заболевания.

Лечение

Лечение больных сальмонеллезом, как и другими кишечными инфекциями бактериальной природы, должно быть комплексным, с обеспечением рационального питания, этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. При этом учитывают клиническую форму заболевания, топик поражения ЖКТ, тяжесть и период болезни, возраст, преморбидный фон, сопутствующую патологию.

Госпитализацию больных сальмонеллезом проводят по клиническим (тяжелые формы у детей любого возраста, новорожденные и дети 1-го года жизни, ослабленные сопутствующей патологией) и эпидемиологическим показаниям (дети из закрытых детских учреждений, общежитий, коммунальных квартир и др.). Больных помещают в специализированные стационары или отдельные палаты инфекционных больниц с отдельным медицинским обслуживанием или в боксированные отделения.

Дети с легкими и среднетяжелыми формами заболевания могут лечиться на дому, поскольку они, как правило, не нуждаются в инфузионной терапии и парентеральном введении антибиотиков. В этих случаях как при лечении в стационаре, так и на дому показаны регидратация, энтеросорбция, диетотерапия. При этом энтеросорбенты — лигнин гидролизный (Фильтрум-СТИ*), повидон (Энтеродез*), смектит диоктаэдрический (Смекта*, Неосмектин*) — можно рассматривать как средства этиотропной терапии, так как они связывают и выводят из ЖКТ микроорганизмы, токсины, антигены.

В острый период болезни назначают постельный режим. Диета при сальмонеллезе основана на тех же принципах, что и при других кишечных инфекциях.

Для уменьшения степени выраженности эндотоксиновой агрессии и снижения вероятности развития эндотоксинового шока показано применение гидрофобного селективного сорбента с органической поверхностью, который не только эффективно связывает эндотоксин, но адгезирует и разрушает на своей поверхности патогенную микрофлору, в том числе и сальмонелл.

При легких и среднетяжелых формах сальмонеллеза с эксикозом проводят оральную регидратацию глюкозо-солевыми растворами [декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат (Регидрон*) и др.], назначают ферментные препараты с учетом топик поражения ЖКТ [сычужные ферменты (Абомин*), Фестал*, панкреатин (креон, Эрмиталь*, панзинорм и др.)]. Детям раннего возраста целесообразно с первых дней болезни давать бактериальные препараты — бифидобактерии бифидум (Бифидумбактерин*) по 10–20 доз в сутки, лактобактерии ацидофильные (Лактобактерин*), лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (Аципол*), Энтерол*. При выраженном болевом синдроме назначают спазмолитики [папаверин, дротаверин (Но-шпа*)]

и др.], при частой рвоте и срыгиваниях — дробное питание, из медикаментозных средств показан метоклопрамид (Церукал®).

При тяжелых формах, особенно при выраженном токсикозе (II–III степени), проводят инфузионную терапию с целью дезинтоксикации и регидратации, посиндромную терапию (противосудорожную, гипотермическую и др.). При этом важно выделить ведущий синдром, обуславливающий тяжесть состояния больного (инфекционный токсикоз, токсикоз с экскезом, инфекционно-токсический шок).

Назначение антибактериальных препаратов показано при среднетяжелых, тяжелых и генерализованных формах сальмонеллеза, а также всем детям 1-го года жизни с отягощенным преморбидным фоном и при микст-инфекции. Препаратами выбора при сальмонеллезе считают цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон), пенициллины (ампициллин), азитромицин, ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм (Ко-тримоксазол®)], налидиксовую кислоту (Невиграмон®). У взрослых назначаются фторхинолоны. Важно учитывать чувствительность к антибиотикам циркулирующих в данной местности штаммов сальмонелл.

Антибиотикотерапия не рекомендована детям с легкими, стертыми формами сальмонеллеза, а также больным, поступающим в стационар в период реконвалесценции (только с патологическим стулом или повторным бактериовыделением). В этих случаях можно ограничиваться назначением рационального питания, ферментных препаратов, бифидобактерий бифидум (Бифидумбактерин®), бактериофага сальмонеллезного, а также иммуноглобулина человека нормального (IgG+IgA+IgM) (комплексного иммуноглобулинового препарата), содержащего повышенные титры антител, в том числе к сальмонеллам, 5-дневным курсом.

Профилактика

Меры профилактики сальмонеллеза у детей должны быть направлены в первую очередь на источник инфекции и осуществляются медицинской и ветеринарной службами. Мероприятия включают оздоровление домашних животных, предупреждение распространения среди них сальмонеллеза, соблюдение санитарного режима на мясокомбинатах, птицефабриках и молочных предприятиях с целью исключить инфицирование сырья в процессе забоя животных и птиц, разделки туш, хранения, транспортировки и реализации. Продажа и употребление в пищу сырых утиных и гусиных яиц запрещены в связи с их высокой обсемененностью сальмонеллами.

Мероприятия по предупреждению распространения сальмонеллеза в детских коллективах практически не отличаются от таковых при других ОКИ. Решающее значение имеют раннее выявление и изоляция источника инфекции (больных сальмонеллезом или бактериовыделителей). Проводят однократное бактериологическое исследование испражнений всех больных с дисфункцией кишечника, детей — при поступлении в организованные детские коллективы, а также рожениц, поступающих в родовспомогательные учреждения. При бактериовыделении повара, санитарки, медсестры, врача их отстраняют от основной работы до санации организма от сальмонелл.

Работники отдельных профессий, производств и организаций, а также дети, посещающие детские общеобразовательные учреждения, школы-интернаты, летние оздоровительные учреждения, взрослые и дети, находящиеся в других типах закрытых учреждений с круглосуточным пребыванием, должны выписываться после клинического выздоровления и однократного лабораторного обследования с отрицательным результатом, проведенного через 1–2 дня после окончания лечения в стационаре или на дому. При положительном результате лабораторных исследований, проведенных перед выпиской, курс лечения повторяется. Остальные лица, переболевшие сальмонеллезом и не относящиеся к вышеперечисленным контингентам, выписываются после клинического выздоровления. При возникновении групповых вспышек сальмонеллеза бактериологическому обследованию подлежат все дети и обслуживающий персонал, а также остатки продуктов, подозреваемых в качестве фактора передачи возбудителей инфекции; проверяют места их хранения, технологию приготовления пищи и ее реализации.

Карантин при сальмонеллезе не объявляют, устанавливают лишь медицинское наблюдение за контактными (опрос, осмотр, наблюдение за характером стула, термометрия) в течение 7 сут с момента изоляции больного. Проводят заключительную и текущую дезинфекцию. Специфическую профилактику сальмонеллеза не проводят. Лицам, подвергшимся риску заражения, проводят экстренную профилактику бактериофагом.

Брюшной тиф

Брюшной тиф — острое инфекционное заболевание, типичный антропоноз с энтеральным механизмом заражения. Болезнь вызывают брюшнотифозные палочки; она характеризуется преимущественным поражением лимфатического аппарата тонкой кишки, высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией и бактериемией, розеолезной сыпью, гепатоспленомегалией, нередко с волнообразным течением и длительным бактериовыделением.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A01. Тиф и паратиф.

A01.0. Брюшной тиф.

A01.1. Паратиф А.

A01.2. Паратиф В.

A01.3. Паратиф С.

A01.4. Паратиф неуточненный.

Этиология

Возбудителем является *Salmonella enterica*, подвид *enterica*, серовар *S. typhi* (брюшнотифозная палочка). Грамотрицательная, спор и капсул не образует, подвижна (имеет 8–14 перитрихально расположенных жгутиков), хорошо растет на обычных питательных средах, особенно при добавлении желчи, факультативный анаэроб.

Брюшнотифозные палочки содержат соматический термостабильный О-антиген (сложный мукополисахаридный комплекс), термолабильный жгутиковый Н-антиген и Vi-антиген (антиген вирулентности) — полисахарид.

расположенный на бактериальной поверхности (в микрокапсуле), являющийся разновидностью К-антигена (встречается только у 3 патогенных серотипов: *S. dublin*, *S. paratyphi C* и *S. typhi*). По классификации Кауфмана–Уайта *Salmonella typhi* относится к группе D.

Многие из факторов патогенности сальмонелл, ответственные за адгезию, инвазию, а также обладающие токсическим действием, кодируются хромосомными или плазмидными генами, сгруппированными в определенных областях, известных как «Острова патогенности сальмонеллы» (SPI — *Salmonella pathogenicity islands*). У *S. typhi* выявлено не менее 15 SPI, два из них — SPI-1 и SPI-2 — кодируют T3SS (систему секреции III типа — type III secretion system). T3SS представляет собой белковую систему для переноса факторов патогенности из бактериальной цитоплазмы в клетку хозяина (инъекция «молекулярного шприца»). Благодаря T3SS в клетки макроорганизма переносится по меньшей мере 20–30 структурных и регуляторных белков (SipA-C, SopA-E, SptP, SifA, SifB, SseJ, SseF, SseG, PipB и др.), принимающих участие в цитотоксическом воздействии, инвазии и противодействии фагоцитозу. Выделяемые сальмонеллами эффекторы воздействуют на обменные процессы в клетках хозяина, меняют актиновый цитоскелет клеточных мембран, увеличивая его эластичность, вызывают инвагинации мембраны в месте проникновения сальмонеллы, образование сальмонелла-содержащей вакуоли (*Salmonella-containing vacuole*) и восстановление относительно нормального строения клеточной мембраны после инвазии сальмонелл (поглощение или интернализация сальмонеллы). Содержащая сальмонеллу вакуоль мигрирует к базальной мембране клетки, через которую сальмонелла способна проникать в макрофаги. Апоптоз в макрофагах вызывается белками инвазии сальмонеллы (Sip — *Salmonella invasion protein*) типов A, B, C, D и E.

Белок SopB, входящий в состав T3SS, повышает секрецию электролитов и жидкости в просвет кишечника через активацию ионных хлоридных каналов, а также усиливает воспалительный ответ, привлекая нейтрофилы в очаг воспаления. В развитии гастроэнтеритических проявлений участвуют и другие белки: SipA, SopA, SopD, SopE2 и т.п. Патогенность брюшнотифозных бактерий определяют также эндотоксин и «ферменты агрессии» (гиалуронидаза, фибринолизин, гемолизин, каталаза и др.), выделяемые бактериями в процессе колонизации и гибели.

Возбудитель брюшного тифа устойчив во внешней среде: в воде он сохраняется до 90 сут, в почве — около 2 нед, на овощах и фруктах — 5–10 сут, в мясе, сыре, хлебе, молоке, масле — 1–3 мес, во льду — до 60 сут. В водной среде при температуре 50 °C возбудитель брюшного тифа выдерживает до 1 ч, при кипячении (100 °C) погибает мгновенно. Обычные дезинфицирующие растворы убивают микроорганизм за несколько секунд. Большинство штаммов *S. typhi* сохраняют чувствительность к фторхинолонам (ципрофлоксацину, офлоксацину), цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксиму, цефтриаксону, цефиксиму), хлорамфениколу (Левомецетину*), амоксициллину, ампициллину, азитромицину, ко-тримоксазолу [сульфаметоксазолу + триметоприму].

Эпидемиология

Источник инфекции — больной или бактериовыделитель, от которого возбудитель попадает во внешнюю среду с испражнениями и мочой. Особенно велика роль выделяющих возбудитель детей дошкольного и школьного возраста, так как они легче инфицируют окружающие предметы и среду, а также взрослых, работающих на предприятиях и учреждениях общественного питания, торговли, водообеспечения, в детских учреждениях и других эпидемически значимых объектах. Механизм заражения — фекально-оральный. Передача возбудителя осуществляется контактным, водным, пищевым путем, а также мухами. Инфицирующая доза при брюшном тифе в опытах на добровольцах составляла от 1000 до 1 млн бактерий. Основное значение для детей раннего возраста имеет контактно-бытовой путь передачи инфекции. Заражение может происходить как при прямом контакте с больным, так и через инфицированные предметы обихода, игрушки, белье, посуду и др. Такое заражение обычно приводит к единичным случаям заболевания, но возможны и контактно-бытовые вспышки или семейные очаги инфекции. Число заболеваний медленно нарастает, очаг инфекции также медленно угасает с так называемым «эпидемическим хвостом». Факторами передачи инфекции у детей любого возраста могут быть вода и пищевые продукты, особенно молочные.

Водный путь инфицирования при брюшном тифе сохраняет значение главным образом в сельской местности. Дети могут заразиться при купании в загрязненных водоемах, при питье недоброкачественной воды, особенно если имеются нарушения в системе водоснабжения и канализации (попадание сточных вод в реки, закрытые водоемы, колодцы и др.). Водные вспышки протекают легче, чем пищевые, характерен продолжительный инкубационный период, кривая заболеваемости имеет крутой подъем и быстрый спад после принятия соответствующих мер на водопроводе, канализации и т.п.

Пищевые вспышки брюшного тифа возникают главным образом при употреблении инфицированного молока и молочных продуктов — в пищевых продуктах *S. typhi* способна размножаться и накапливаться в больших количествах (особенно в молоке). Иногда вспышки брюшного тифа возникают при употреблении кондитерских изделий, мороженого, салатов, паштетов, морских моллюсков. Дети раннего возраста болеют брюшным тифом исключительно редко, что объясняется их большей изоляцией, более строгим гигиеническим режимом, контролем питания и др.

Брюшным тифом и паратифами в мире ежегодно переболевает более 20 млн человек, не менее 200 тыс. из них умирает. В настоящее время брюшной тиф регистрируется преимущественно в развивающихся странах с неудовлетворительным водоснабжением и канализацией. Высокий уровень заболеваемости (более 100 случаев на 100 тыс. населения) отмечается в странах Африки, Азии (Пакистан, Индия, Непал и др.). Средний уровень заболеваемости (от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения) регистрируется в Центральной и Южной Америке, Вест-Индии, островах Тихого океана, некоторых странах Африки и Азии. В развитых странах с уровнем заболеваемости менее 10 случаев на 100 тыс. населения (Европа, Северная Америка, Австралия, Новая Зеландия)

дня) брюшной тиф обычно встречается у туристов, вернувшихся из неблагоприятных регионов. РФ относится к странам с низким уровнем заболеваемости и низким риском инфицирования. В последние годы заболеваемость брюшным тифом в России составляет 0,01–0,05 на 100 тыс. населения; большинство заболевших — взрослые.

Патогенез

Входные ворота инфекции — ЖКТ. Попав в ЖКТ через рот, сальмонеллы должны преодолеть желудок, где важным фактором защиты макроорганизма служит низкий рН желудочного содержимого, губительный для *S. typhi*. В нижних отделах тонкой кишки происходит первичная колонизация. *S. typhi* достигают специализированных эпителиальных М-клеток слизистой оболочки, которые инициируют мукозальный иммунный ответ. М-клетки передают их фагоцитирующим клеткам. Незавершенность фагоцитоза, которому *S. typhi* способны успешно противостоять, приводит к распространению бактерий по тканям в составе мигрирующих фагоцитов — дендритных клеток. Внедряясь в лимфоидные образования кишечника — солитарные фолликулы и пейеровы бляшки, а затем в составе макрофагов в мезентериальные и забрюшинные лимфатические узлы, палочки брюшного тифа размножаются, что соответствует инкубационному периоду заболевания. В конце инкубационного периода возбудитель из регионарных лимфатических узлов в большом количестве прорывается в кровеносную систему, развиваются бактериемия, массовое разрушение *S. typhi* под действием бактерицидных систем крови и эндотоксинемия, что становится началом клинических проявлений заболевания. Возникают лихорадка и инфекционно-токсический синдром. При бактериемии происходит гематогенный занос возбудителя в разные органы, в первую очередь в печень, селезенку, костный мозг, где формируются вторичные очаги воспаления с образованием брюшнотифозных гранул. В пораженных клетках сальмонеллы вызывают развитие патологических реакций, приводящих к апоптозу и некрозам клеток (некроапоптоз). Из тканевых очагов возбудитель повторно проникает в ток крови, усиливая и поддерживая бактериемию, а при гибели — эндотоксинемию. В печени и желчном пузыре микроорганизмы находят благоприятные условия для своего существования и размножения. Выделяясь с желчью в кишечник, они повторно внедряются в ранее сенсibilизированные лимфатические образования и вызывают в них гиперергическое воспаление с характерными фазами морфологических изменений и нарушением функции ЖКТ (метеоризм, запоры, диарейный синдром, нарушение полостного и мембранного пищеварения, всасывания и т.д.).

Массовая гибель брюшнотифозных бактерий в организме и накопление эндотоксина приводят к развитию общетоксического синдрома. Эндотоксин воздействует в первую очередь на сердечно-сосудистую и нервную системы. Токсическое воздействие на ЦНС проявляется «тифозным статусом», а на сердечно-сосудистую систему — выраженными гемодинамическими нарушениями в различных органах и тканях.

Бактериемия и гемодинамические нарушения в органах брюшной полости способствуют возникновению гепатолиенального синдрома. В результате

взаимодействия брюшнотифозных бактерий, занесенных гематогенно в лимфатические щели кожного покрова, с образовавшимися специфическими антителами (8–10-й день болезни) появляется типичная для брюшного тифа розеолезная сыпь. Продолжительное и неравномерное поступление микроорганизмов и эндотоксина из первичного (кишечник) и вторичных очагов воспаления в кровь обуславливает длительную и волнообразную лихорадку. Токсическое воздействие на костный мозг эндотоксина, возникновение множественных очагов воспаления и некроза проявляются лейкопенией, нейтропенией, анэозинофилией, относительным лимфоцитозом или ядерным сдвигом влево в периферической крови.

В развитии диарейного синдрома (энтерита), возникающего с первых дней болезни у детей раннего возраста, определенное значение имеют местный воспалительный процесс в кишечнике, образование сальмонеллами эффекторных белков, повышающих секрецию электролитов и жидкости в просвет кишечника через систему циклических нуклеотидов и активацию ионных каналов, гемодинамические нарушения, токсическое поражение солнечного и чревных нервов, что ведет к циркуляторному коллапсу, нарушению моторики кишечника, процессов пищеварения и всасывания не только пищевых ингредиентов, но и воды и электролитов.

В ответ на циркуляцию возбудителя брюшного тифа и его токсинов в крови вырабатываются специфические антитела, которые наряду с фиксацией микроорганизмов ретикулоэндотелиальными клетками осуществляют элиминацию брюшнотифозных бактерий и обеспечивают выздоровление. При внутриклеточном паразитировании возбудителя (в том числе и при брюшном тифе) важная роль принадлежит клеточному иммунитету, т.е. повышению функциональной активности Т-лимфоцитов и макрофагов. Однако у ряда больных формирование гуморального и клеточного иммунитета при брюшном тифе ослаблено либо генетически дефектно, и полной элиминации возбудителя не происходит. В этих случаях брюшнотифозные бактерии долго сохраняются в желчном пузыре, почках, лимфатических узлах, костном мозге — развивается хроническое носительство. При определенных условиях, способствующих резкому снижению факторов компенсации и специфической защиты, не исключена повторная генерализация инфекции из локализованных очагов, что и приводит к рецидивам брюшного тифа. Повторные заболевания встречаются крайне редко; после перенесенного брюшного тифа у большинства больных формируется стойкий иммунитет.

Патоморфология

Наибольшие изменения обнаруживаются в лимфоидных образованиях тонкой кишки. Развитие морфологических изменений проходит несколько стадий (рис. 3.86, см. цв. вклейку).

На I стадии возникают гранулы, состоящие из пролиферирующих ретикулярных клеток и гистиоцитов. Это стадия мозговидного набухания, она соответствует 1-й неделе болезни.

II стадия (2-я неделя болезни) включает в себя некроз гранулем солитарных фолликулов и пейеровых бляшек. У детей раннего возраста эта и последующие

стадии могут отсутствовать, болезнь заканчивается как бы на стадии мозгового набухания, или образуется лишь поверхностный некроз. У детей старшего возраста обычно отмечают более глубокий и распространенный некроз пейеровых бляшек и солитарных фолликулов.

III стадия (3-я неделя болезни) — отторжение участков некроза с образованием язв, достигающих до мышечного слоя (IV стадия — чистых язв). Они располагаются по длиннику кишки (преимущественно в подвздошной кишке) и повторяют форму пейеровых бляшек. В этом периоде могут возникать наиболее тяжелые осложнения брюшного тифа — перфорация с развитием перитонита и кишечное кровотечение (3—4-я недели болезни).

При благоприятном течении в конце 4-й — начале 5-й недели наступает стадия заживления язв (V стадия). При этом эпителизация происходит без образования рубцов и стеноза. Следует отметить, что приведенные стадии морфологических изменений в кишечнике весьма условны как по содержанию, так и по срокам.

При гистологическом исследовании в пораженных органах обнаруживают крупноклеточную пролиферацию ретикулоэндотелиальных элементов с образованием тифозных гранул, состоящих из крупных, так называемых тифозных клеток со светлыми ядрами. Гранулемы формируются главным образом в групповых лимфатических фолликулах тонкой кишки, мезентериальных лимфатических узлах, а также в печени, селезенке, реже — в костном мозге, легких, почках, миокарде, коже. В тяжелых случаях наряду со специфическими изменениями в органах находят явления белковой дистрофии, очаговые некрозы, кровенаполнение и кровоизлияния. Иногда обнаруживают морфологические изменения, свойственные брюшнотифозному энцефалиту, миокардиту, пневмонии, очаговому нефриту.

Клинические проявления

Инкубационный период колеблется от 3 до 30 сут, в редких случаях продолжается до 50 сут (в среднем 10—14 сут). В клиническом течении болезни условно можно выделить период нарастания клинических симптомов (5—7-й день), период разгара (8—14-й день), угасания (14—21-й день) и период реконвалесценции (после 21—28-го дня болезни).

Динамика клинических проявлений существенно зависит от возраста детей.

В типичных случаях у детей старшего возраста (7—14 лет), как и у взрослых, брюшной тиф начинается с постепенного повышения температуры тела. С первых дней болезни отмечают общую слабость, апатию, адинамию, головную боль, бессонницу, анорексию. Развивается специфическая тифозная интоксикация — тифозный статус (оглушенность, сонливость, заторможенность, нередко галлюцинации и бред, а в тяжелых случаях и потеря сознания). Изменения сердечно-сосудистой системы проявляются приглушением или глухостью сердечных тонов, снижением АД и брадикардией. В редких случаях могут развиваться явления миокардита.

На высоте заболевания (8—10-й день болезни, у детей — раньше) на коже появляется типичная розеолезная сыпь (рис. 3.85, см. цв. вклейку). Это отдельные круглые пятнышки розового цвета, диаметром около 3 мм, на блед-

ном фоне на коже живота, реже — на коже груди и плеч. Патогномоничным для брюшного тифа считают желтушное окрашивание кожи ладоней и стоп (симптом Филлиповича) вследствие развития эндогенной каротинемии.

На высоте заболевания язык сухой, в центре обложен густым грязно-серым (или коричневым) налетом, кончик языка и его края остаются чистыми, имеют красный цвет, нередко язык отечен, по его краям видны отпечатки зубов (рис. 3.87, см. цв. вклейку). У большинства больных живот умеренно вздут, болезнен в правой подвздошной области, там же часто определяются урчание и укорочение перкуторного звука в результате гиперплазии лимфатических узлов брыжейки (симптом Падалки). На высоте заболевания (с 4–5-го дня) увеличиваются печень и селезенка.

При брюшном тифе есть изменения периферической крови. В первые 2–3 дня болезни количество лейкоцитов может быть нормальным или слегка повышенным. На высоте заболевания развиваются лейкопения и нейтропения со сдвигом формулы крови влево до юных форм и даже до миелоцитов. Анэозинофилия, лимфоцитоз, повышение СОЭ связаны с поражением костного мозга. Лейкопения выражена тем больше, чем тяжелее заболевание.

У детей раннего возраста (до 3–5 лет) брюшной тиф в большинстве случаев (до 80%) начинается остро, с подъема температуры тела до 39–40 °С. С первых часов заболевания ярко выражены симптомы интоксикации. Дети становятся раздражительными, вялыми, бледными, отказываются от груди, вскрикивают, плачут. Отмечают беспокойство, сонливость, адинамию, инверсию сна (сонливость днем и бессонница ночью). В тяжелых случаях с первых дней возникают повторная рвота, судороги, нарушение сознания. Наблюдаются сухость слизистых оболочек полости рта, губ, в большинстве случаев уже с первых дней болезни — диарейный синдром (энтерит). Стул становится жидким, обильным, непереваренным, с примесью прозрачной слизи и зелени, частотой до 10–15 раз в сутки и более. Реже бывают запор и парез кишечника. Вследствие выраженных желудочно-кишечных расстройств (рвота и жидкий стул) легко развивается обезвоживание организма с токсикозом и эксикозом, что утяжеляет состояние больного.

У детей раннего возраста (особенно 1-го года жизни) наблюдают тахикардию, падение АД, приглушение тонов сердца. В отличие от таковой у детей старшего возраста, гепатоспленомегалия более выражена. Розеолезная сыпь отмечается редко и более скудная. У большинства больных имеют место нейтропения с ядерным сдвигом лейкоцитов, гипозозинофилия и повышение СОЭ. Лейкопения встречается редко, чаще бывает лейкоцитоз.

У детей первых месяцев жизни заболевание имеет острое, бурное начало с гипертермическим синдромом, могут появиться менингеальные симптомы и симптомы энцефалита, но без существенных изменений в спинномозговой жидкости. Реже брюшной тиф у детей первых месяцев жизни и новорожденных протекает по типу сепсиса. Кишечные кровотечения и перфорация кишечника практически не встречаются. Редко возникает и миокардит.

Классификация

Заболевание классифицируют по типу, тяжести и течению. К типичным относятся формы с характерными клиническими симптомами (лихорадка, тифозный статус, сыпь, гепатоспленомегалия и др.). Отдельные клинические проявления могут и выпадать, но общая картина болезни остается типичной. К атипичному брюшному тифу относят стертые и субклинические формы, а также формы с преимущественным поражением отдельных органов — пневмотиф, менинготиф, нефротиф и др. Эти формы встречаются у детей крайне редко, их диагностика особенно затруднена. По тяжести клинических проявлений различают легкие, среднетяжелые и тяжелые формы брюшного тифа.

При легкой форме симптомы интоксикации выражены слабо, температура тела не превышает 38 °С. У ребенка повышенная утомляемость, быстро проходящая головная боль, снижение аппетита. Сыпь на коже скудная, в виде единичных слабо заметных розеол, или отсутствует. Печень и селезенка не увеличены или увеличены незначительно. Течение болезни обычно гладкое, лихорадочный период непродолжительный (до 7–10 сут). Рецидивы и обострения редки.

При среднетяжелой форме все симптомы, свойственные брюшному тифу, отчетливо выражены. Высокая лихорадка (до 39–40 °С) сохраняется 2–4 нед (рис. 3.88, см. цв. вклейку). Имеются симптомы интоксикации: мучительная головная боль, бессонница, заторможенность, анорексия, гепатолиенальный синдром, типичные изменения языка, выраженный метеоризм или диарейный синдром. Розеолезная сыпь присутствует чаще. Возможны рецидивы и обострения.

Тяжелые формы брюшного тифа сопровождаются отчетливым тифозным статусом, менингоэнцефалитическим синдромом, геморрагические проявления (петехии, экхимозы, полостные кровотечения и др.). При тяжелых формах наблюдаются изменения сердечно-сосудистой системы (миокардит, падение АД, коллапс и др.), органов дыхания (бронхит, пневмония), почек (протеинурия, альбуминурия и др.), надпочечников. Течение болезни продолжительное, часто развиваются специфические осложнения и рецидивы.

Стертую форму не сопровождают симптомы интоксикации, обычно есть субфебрилитет, иногда — легкие диспептические проявления. Диагностика этой формы возможна только на основании эпидемиологических данных, результатов лабораторного обследования, а также появления таких типичных для брюшного тифа осложнений, как кишечное кровотечение или перфорация кишечника.

Субклиническая форма не имеет клинических проявлений. Диагноз устанавливают на основании обнаружения брюшнотифозных бактерий в кале, моче, желчи, нарастания титров специфических антител в крови больного. Такую форму обычно выявляют в очагах инфекции.

Течение

Течение брюшного тифа у детей бывает острым, гладким, с обострениями, рецидивами, осложнениями и формированием хронического брюшнотифозного носительства.

При остром течении период полного развития болезни продолжается 7–14 сут, а затем все симптомы начинают постепенно ослабевать: проясняется сознание, восстанавливается сон, улучшается аппетит, нормализуется температура тела, исчезают диспептические расстройства. После нормализации температуры тела следует период реконвалесценции — постепенно очищается от налета язык, сокращаются печень и селезенка, нормализуется периферическая кровь. Полное восстановление физического состояния ребенка после перенесенного брюшного тифа наступает на 4–6-й неделе от начала заболевания. В отдельных случаях возможна и более продолжительная постинфекционная астения (повышенная утомляемость, снижение аппетита, потливость и другие изменения вегетативной нервной системы).

При негладком течении (у 5–10% больных) имеются рецидивы или обострения.

Обострения брюшного тифа наступают на спаде болезни, но еще до полной нормализации температуры тела. Нарастают лихорадка и интоксикация, появляются свежие розеолы на коже, увеличиваются печень и селезенка, возникают другие проявления заболевания. Обострения бывают одиночными, иногда повторными, и связаны с активацией инфекционного процесса в условиях еще не сформировавшегося специфического иммунитета.

Рецидивы возникают после нормализации температуры тела на 2–3-й неделе болезни, а иногда и в более поздние сроки. Клиническими предвестниками рецидива бывают длительный субфебрилитет, тахикардия или, наоборот, брадикардия, медленное сокращение печени и селезенки, стойкий метеоризм, обложенность языка, олигурия. Клинически рецидив проявляется такими же симптомами, как и первоначальная фаза болезни. Чаще отмечают один рецидив, но могут быть и повторные. Как правило, рецидивы легче и короче, чем первичное заболевание. Чем тяжелее форма болезни, тем чаще бывают рецидивы.

Лечение антибиотиками, особенно поздно начатое, коротким курсом, не способствует уменьшению частоты обострений и рецидивов. Это объясняется быстрым, но недостаточно полным освобождением организма от возбудителя и недостаточной выработкой специфического иммунитета (главным образом клеточного). Причиной развития рецидивов может быть образование L-форм брюшнотифозных бактерий под влиянием антибиотиков и других лечебных препаратов. С образованием L-форм брюшнотифозных бактерий наступает ремиссия, состояние больного улучшается, что нередко становится основанием для отмены антибиотиков, но тем самым создаются условия для реверсии микроорганизма в исходные вирулентные формы, вызывающие рецидив или обострение заболевания. Существует мнение, что рецидивы возникают вследствие длительного сохранения брюшнотифозных бактерий в костном мозге, при ослаблении защитных сил организма они проникают в ток крови, размножаются и вызывают рецидив заболевания.

Бактерионосительство

Большая часть детей освобождается от возбудителя спустя 2–3 нед после нормализации температуры тела. Однако у части детей (около 4%) возбудитель

брюшного тифа продолжает обнаруживаться в течение нескольких месяцев и даже лет в испражнениях, желчи и т.д. Выделяют острое бактерионосительство продолжительностью до 3 мес, развивающееся у 10% лиц, переболевших брюшным тифом, и хроническое бактерионосительство продолжительностью более 3 мес, развивающееся у 3–5% лиц, переболевших брюшным тифом. Причиной длительного (или даже хронического, пожизненного) носительства могут быть поздно начатое и неполноценное лечение, сопутствующие заболевания гепатобилиарной системы, в том числе гельминтозы, поражающие желчевыводящие пути (описторхоз), генетически детерминированная недостаточность клеточного и гуморального звеньев иммунитета с явлениями вторичного иммунодефицита и, возможно, изменение антигенной структуры палочки брюшного тифа в результате антибиотикотерапии и применения других лечебных препаратов.

Брюшнотифозное носительство можно рассматривать как хронический инфекционный процесс. При этом палочки брюшного тифа десятки лет паразитируют в клетках ретикулоэндотелиальной системы, особенно костного мозга. При определенных условиях бактерии выходят в кровь и начинают выделяться из организма.

При морфологическом исследовании у детей с длительным носительством брюшнотифозных бактерий обнаруживают картину хронического инфекционного процесса: в костном мозге имеются выраженные расстройства кровообращения с полями кровоизлияний и плазматического пропитывания стромы, в миелограмме — активация элементов ретикулоэндотелия. Клинически носительство палочек брюшного тифа может никак не проявляться, хотя нередко при этом наблюдают гипокINETическую дискинезию билиарной системы, холестаза и холангиохолецистит.

Осложнения

Наиболее типичные осложнения брюшного тифа — кишечное кровотечение и перфорация кишечника.

Кишечное кровотечение возникает в результате образования язв стенки дистального отдела тонкой кишки с повреждением расположенных здесь кровеносных сосудов. Обычно кишечное кровотечение развивается на 3-й неделе болезни у детей старшего возраста и очень редко — у детей раннего возраста. При обильном кровотечении появляются общая слабость, бледность, головокружения, нередко — падение температуры тела до нормы и ниже. Пульс учащен, слабого наполнения и напряжения, АД падает, тоны сердца становятся глухими, появляется систолический шум на верхушке сердца. В периферической крови снижается уровень гемоглобина и уменьшается число тромбоцитов. Через несколько часов, иногда через сутки, кал становится дегтеобразным. Массивное кровотечение из кишечника у детей в последние годы встречается редко, чаще оно бывает незначительным, но может продолжаться несколько суток, состояние при этом ухудшается постепенно, что существенно затрудняет своевременную диагностику данного осложнения.

Перфорация кишечника может возникнуть на 2–4-й неделе болезни, когда появляется некроз пейеровых бляшек и образуются глубокие язвы. Обычно

перфорируют язвы, расположенные в подвздошной кишке, редко — в червеобразном отростке и толстой кишке. Перфорация ведет к развитию диффузного или ограниченного (местного) перитонита. Клинически перфорация сопровождается резкой болью в животе, повторной рвотой и ухудшением общего состояния больного с симптомами «острого живота». В гемограмме лейкопения сменяется лейкоцитозом. При тяжелом общем состоянии и выраженной брюшнотифозной интоксикации в связи с глубоким торможением коры головного мозга боли в животе и напряжение мышц брюшной стенки могут быть не выражены или даже отсутствовать. Трудно диагностировать перитонит также тогда, когда перфоративное отверстие располагается на задней поверхности кишки, ближе к почке или прямой кишке, или место перфорации прикрыто сальником или петлей кишки с развитием очагового перитонита. Однако на ранних стадиях перфоративного перитонита всегда удается обнаружить 3 ведущих диагностических признака — острые боли в животе, напряжение мышц живота и изменение типа дыхания.

Более редкие осложнения брюшного тифа у детей — инфекционно-токсический шок по типу сосудистого коллапса, инфекционно-аллергический миокардит, тромбофлебит, менингоэнцефалит, инфекционный психоз, специфическая брюшнотифозная пневмония, пилелит, остеомиелит. Осложнения у детей при брюшном тифе чаще всего возникают в результате присоединения вторичной бактериальной флоры с развитием пневмонии, отита, стоматита и др.

Иммунитет

После перенесенного брюшного тифа развивается типоспецифический, длительный и нестерильный иммунитет. Возможно повторное заболевание брюшным тифом, что связывают с нарушением иммуногенеза под влиянием антибактериальной терапии и попаданием в организм высокой инфицирующей дозы возбудителя.

Диагностика

Брюшной тиф диагностируют на основании длительной лихорадки, головной боли, нарастающей интоксикации с развитием тифозного статуса, типичных изменений языка, появления метеоризма, розеолезной сыпи, гепатоспленомегалии и изменений периферической крови.

Лабораторная диагностика основана на обнаружении возбудителя в биоматериале и специфических антител в крови больного. Решающее значение имеет обнаружение возбудителя в крови (гемокультура), моче (уринокультура), испражнениях (копрокультура), желчи (биликультура), а также в костном мозге, спинномозговой жидкости, розеолах, гное или экссудате. В практической работе для ранней диагностики брюшного тифа наибольшее значение имеет исследование гемокультуры, которое нужно проводить на протяжении всего лихорадочного периода. Кровь из вены в количестве 5–10 мл засевают во флакон с 50–100 мл 10–20% желчного бульона или на среду Раппапорта. Положительные результаты чаще удается получить при посевах крови на 1-й неделе заболевания, когда бактериемия наиболее выражена. Со 2-й недели болезни брюшнотифозные палочки можно обнаружить в посевах кала, мочи и дуоде-

нального содержимого. Наиболее высокий процент выделения палочек брюшного тифа бывает при посевах костного мозга. В целом бактериологическое подтверждение диагноза брюшного тифа удается получить у 80–90% больных.

Для подтверждения этиологии брюшного тифа используют молекулярно-генетические методы (ПЦР): ДНК возбудителя может быть обнаружена в крови больного на протяжении лихорадочного периода, испражнениях и другом биоматериале. Антигены *S. typhi* могут быть выявлены в РИФ с мечеными антителами к O- и Vi-антигенам в фекалиях и другом биоматериале. При летальных исходах используются образцы, полученные при патологоанатомическом исследовании.

Серологические методы позволяют обнаружить специфические антитела в крови. В практической работе чаще всего применяют РНГА с эритроцитарными брюшнотифозными O- и Vi-диагностикумами. В РНГА концентрация O-антител нарастает в динамике заболевания, а титры Vi-антител существенно не меняются. Серологические реакции на обнаружение специфических антител в крови больного следует ставить с 7-го дня болезни, а затем на 2–3-й неделе и позднее. Диагноз брюшного тифа считается серологически подтвержденным при превышении заявленного условно диагностического титра или при нарастании титра антител в 4 и более раза в динамике заболевания. При оценке серологических реакций важно учитывать, что нарастание титров специфических O-антител свидетельствует об остром инфекционном процессе, а наличие только Vi-антител — о перенесенном ранее брюшном тифе или бактерионосительстве.

Для серологической диагностики предложено определение специфических антител класса IgM и IgG методом ИФА или иммунохроматографии. Экспресс-тесты на основе этих методов позволяют получать ответ через 15–60 мин. Выявление специфических брюшнотифозных IgM указывает на текущий инфекционный процесс, а изолированное обнаружение специфических антител, относящихся к классу IgG, — на вакцинальную природу антител или перенесенный ранее брюшной тиф.

В практической работе брюшной тиф у детей чаще приходится дифференцировать с тифоподобной формой сальмонеллеза, паратифами, ИМ, лимфогранулематозом, иерсиниозом, малярией, а в начальном периоде — с гриппом, ЭВИ и ОКИ другой этиологии.

Согласно действующим санитарно-эпидемиологическим правилам, исследованию крови на гемокультуру независимо от уровня заболеваемости брюшным тифом и (или) паратифами подлежат все лица с лихорадкой неясной этиологии, наблюдающейся в течение 5 и более дней.

Лечение

Госпитализация больных с подозрением на брюшной тиф или паратифы и бактерионосителей возбудителей брюшного тифа или паратифов осуществляется по клиническим и эпидемиологическим показаниям. Госпитализации подлежат (СП 3.1.1.3473-17 «Профилактика брюшного тифа и паратифов»):

- ▶ больные с тяжелыми и среднетяжелыми формами брюшного тифа или паратифов;

- ▶ дети в возрасте до 2 лет;
- ▶ дети с отягощенным преморбидным фоном;
- ▶ больные всех возрастов с наличием сопутствующих заболеваний;
- ▶ больные с рецидивами, затяжными и хроническими формами болезни в стадии обострения;
- ▶ больные брюшным тифом или паратифами с различными формами тяжести заболевания при невозможности соблюдения противоэпидемического режима по месту жительства (выявления больного);
- ▶ больные брюшным тифом или паратифами из числа декретированных групп населения (сотрудники организаций, деятельность которых связана с производством, хранением, транспортировкой и реализацией пищевых продуктов и питьевой воды, коммунальным и бытовым обслуживанием населения, работающих с живыми культурами возбудителей брюшного тифа, работников организаций, осуществляющих образовательную и/или медицинскую деятельность);
- ▶ больные брюшным тифом или паратифами различных возрастов, находящиеся в учреждениях закрытого типа.

На протяжении всего лихорадочного периода болезни назначают постельный режим, осуществляют тщательный уход за полостью рта и кожным покровом. Диета должна быть полноценной, достаточной энергетической ценности и соответствовать возрасту ребенка. Следует избегать перегрузки ЖКТ грубой клетчаткой, исключить из рациона острые, раздражающие продукты, а также картофель и цельное молоко, которые провоцируют или усиливают энтерит. Переход на обычный рацион можно разрешить на 15–20-й день после установления нормальной температуры тела. При диарейном синдроме диета строится на тех же принципах, что и при других кишечных инфекциях. При экзикозе проводят оральную регидратацию, а при тяжелом обезвоживании (II–III степень) — регидратационную инфузионную терапию в сочетании с дезинтоксикационным и посиндромным лечением.

Антибактериальная терапия обязательно назначается при всех формах брюшного тифа. Препаратами выбора у детей на сегодняшний день следует считать цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефиксим). Продолжительность лечения составляет 10–14 дней. У взрослых стартовыми препаратами обычно служат фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин и др.). Терапия длится от 7 дней для чувствительных штаммов до 10–14 дней для хинолонрезистентных штаммов или при тяжелых формах заболевания. С учетом чувствительности циркулирующих штаммов *S. typhi* могут быть назначены ампициллин, амоксициллин, клорамфеникол (Левомецетин*), цефалоспорины 4-го поколения (цефепим), ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм). Экспертами ВОЗ рекомендуется использование макролидного антибиотика азитромицина 7-дневным курсом. При легких формах брюшного тифа и для санации носителей целесообразно назначать antimикробные препараты через рот, при средне-тяжелых и тяжелых формах — парентерально. При тяжелых формах заболевания проводят посиндромную терапию (сердечные, жаропонижающие,

мочегонные и другие препараты), а с целью дезинтоксикации и нормализации обменных процессов, улучшения реологических свойств крови — инфузионную терапию [внутривенное введение альбумина человека (Альбумина[®]), 5–10% раствора декстрозы (Глюкозы[®]), солевых растворов и др.]. При тяжелых формах и развитии инфекционно-токсического шока назначают глюкокортикостероидные гормоны в больших дозах (преднизолон по 5–10 мг/кг в сутки и более, дексаметазон), растворы кристаллоидов — калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид (Трисоль[®]), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Ацесоль[®], Хлосоль[®]), ингибитор протеолиза апротинин (Гордокс[®], Контрикал[®] и др.). При необходимости подключается кардиотоническая и респираторная поддержка в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Энтеросорбционная терапия [полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель[®]), повидон (Энтеродез[®]), смектит диоктаэдрический (Смекта[®], Неосмектин[®]) и др.] показана на всех этапах лечения независимо от тяжести заболевания.

Профилактика

Для предупреждения брюшного тифа решающее значение имеет соблюдение санитарно-гигиенических требований: правильное водоснабжение, строительство канализации, строгое соблюдение технологии заготовки, транспортировки и реализации пищевых продуктов, особенно тех, которые перед употреблением не подвергаются термической обработке.

Раннее выявление и изоляция заболевших брюшным тифом и бактериовыделителей остается решающим в предупреждении распространения инфекции в детских коллективах и семьях.

В соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.1.3473-17 «Профилактика брюшного тифа и паратифов» лиц, перенесших брюшной тиф, выписывают из стационара после полного клинического выздоровления (отсутствие лихорадки, нормализация стула), но не ранее 14-го дня после установления нормальной температуры тела (при лечении антибиотиками — не ранее 21-го дня).

Лица из числа декретированных групп населения (см. выше) выписываются из стационара после трехкратного отрицательного результата бактериологического исследования кала и мочи, проведенного с интервалом 5 дней, но не ранее 5 дней нормализации температуры тела или 2 дней после окончания этиотропного лечения.

Лица, перенесшие брюшной тиф и/или паратифы, не относящиеся к декретированным группам населения, выписываются после клинического выздоровления. Необходимость их лабораторного обследования перед выпиской определяется лечащим врачом с учетом особенностей клинического течения болезни и процесса выздоровления. Обнаружение возбудителей брюшного тифа и/или паратифов в процессе контрольного лабораторного обследования перед выпиской при отсутствии у рековалесцента, не относящегося к декретированным группам населения, клинических признаков болезни, не является противопоказанием к выписке из стационара.

Все переболевшие брюшным тифом и/или паратифами после выписки из стационара или лечения на дому подлежат диспансерному наблюдению в течение 3 мес с медицинским осмотром и термометрией (для выявления рецидивов) — 1 раз в неделю в течение 1-го месяца и не реже 1 раза в 2 недели в последующие 2 месяца. В конце указанного срока проводится бактериологическое исследование кала и мочи:

- ▶ при отрицательном результате переболевший брюшным тифом и/или паратифами снимается с диспансерного учета;
- ▶ при положительном результате исследования диспансерное наблюдение продлевается на 1–2 мес. В конце диспансерного наблюдения назначается повторное исследование кала, мочи и дополнительно желчи. При получении положительного результата переболевший ставится на учет как хронический бактерионоситель.

Переболевшие брюшным тифом и/или паратифами дети, посещающие образовательные организации, подлежат диспансерному наблюдению в течение 3 мес после выздоровления с ежедневным медицинским осмотром. Лабораторное обследование назначается по показаниям (например, наличие лихорадки, дисфункций кишечника в период проведения диспансерного наблюдения, снижение массы тела, неудовлетворительное общее состояние).

Снятие с диспансерного наблюдения проводится врачом медицинской организации при условии полного клинического выздоровления и получения отрицательных результатов комплекса проведенных лабораторных исследований.

Обучающиеся в образовательных организациях при выявлении у них бактерионосительства возбудителей брюшного тифа и/или паратифов не освобождаются от посещения образовательной организации, но не допускаются к исполнению обязанностей, связанных с приготовлением, транспортировкой и раздачей пищевых продуктов. Посещающие дошкольные образовательные организации при выявлении у них бактерионосительства не допускаются в дошкольные образовательные организации и направляются в медицинскую организацию для обследования. Санация брюшнотифозного бактерионосительства включает длительные курсы антибактериальной терапии, лечение хронических заболеваний желчевыводящих путей; при необходимости проводят холецистэктомию.

В очаге инфекции проводят текущую и заключительную дезинфекцию. За контактными по брюшному тифу устанавливают медицинское наблюдение в течение не менее 23 дней, по паратифам — не менее 14 дней с обязательным лабораторным обследованием. Лицам, подвергшимся риску заражения брюшным тифом и/или паратифами, проводится экстренная профилактика бактериофагами и/или антибактериальными средствами, в соответствии с инструкцией по применению, а также вакцинация.

Вакцинопрофилактика

Вакцинация населения против брюшного тифа проводится по эпидемиологическим показаниям: на территориях с высоким уровнем заболеваемости, при угрозе возникновения эпидемий и вспышек (природные и техногенные ката-

строфы, аварии на водопроводных и канализационных сетях и др.), членам семей бактерионосителей и другим лицам, часто вступающим с ними в контакт. Плановой вакцинации подлежат: лица, занятые в сфере коммунального благоустройства; лица, работающие с живыми культурами брюшного тифа, а также работники инфекционных больниц (отделений), патологоанатомических отделений; иностранные граждане, прибывшие из эндемичных по брюшному тифу стран для учебы или работы, проживающие в организациях, предоставляющих услуги размещения; лица, выезжающие в эндемичные по брюшному тифу регионы и страны.

Разработаны парентеральные цельноклеточные инактивированные вакцины, живые оральные вакцины, парентеральные полисахаридные Vi-вакцины. Инактивированные цельноклеточные вакцины характеризуются низкой иммуногенностью и высокой реактогенностью. Живые вакцины достаточно эффективны, побочные реакции встречаются относительно редко; не показаны лицам с иммунодефицитами и получающим антибактериальную терапию. Полисахаридные Vi-вакцины содержат очищенный капсульный полисахаридный Vi-антиген, являются слабо реактогенными и достаточно эффективными. ВОЗ рекомендует для иммунизации населения последние 2 типа брюшнотифозных вакцин.

В РФ зарегистрированы следующие вакцины отечественного производства: вакцина для профилактики брюшного тифа [Тифивак (Вакцина брюшнотифозная спиртовая)* и ВИАНВАК (Вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная)*].

Вакцина для профилактики брюшного тифа [Тифивак (Вакцина брюшнотифозная спиртовая)*] представляет собой инактивированные этиловым спиртом лиофилизированные клетки *S. typhi*. Применяется с 18-летнего возраста. Вакцинация проводится двукратно подкожно с интервалом 25–35 сут. Двукратное введение препарата обеспечивает защиту 65% привитых в течение 2 лет.

Вакцина для профилактики брюшного тифа [ВИАНВАК (Вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная)*] представляет собой раствор капсульного полисахарида (Ви-антигена), очищенного ферментативными и физико-химическими методами. Применяется у взрослых и детей старше 3 лет. Вводится однократно подкожно. Ревакцинация проводится по показаниям каждые 3 года.

Паратифы А, В, С

Паратифы — острые инфекционные заболевания, вызываемые соответственно сальмонеллами паратифа А, В и С, клинически сходные с брюшным тифом, но по ряду клинико-эпидемических особенностей выделенные в самостоятельные нозологические формы сальмонеллеза.

Этиология

Возбудители паратифов относятся к роду сальмонелла, семейству кишечных бактерий, по морфологическим и культуральным свойствам не отличаются от палочки брюшного тифа и других групп сальмонелл. Это подвижные микроорганизмы, имеющие от 8 до 20 жгутиков, факультативные анаэробы, грамотрицательные, хорошо растут на обычных питательных средах. Отли-

чаются друг от друга по составу О- и Н-антигенов. У сальмонелл паратифа В может присутствовать М-антиген, у сальмонелл паратифа С — Vi-антиген, отличный от брюшнотифозного Vi-антигена. Согласно схеме Кауфмана—Уайта, возбудитель паратифа А — представитель группы А, сальмонелла паратифа В относится к группе В, сальмонелла паратифа С — к группе С1.

Факторы патогенности у тифоидных сальмонелл идентичны (см. «Брюшной тиф»). Паратифозные бактерии содержат ТЗSS, включающую различные структурные и эффекторные белки, эндотоксин, соответствующий полноценному соматическому антигену. Кроме того, они вырабатывают ферментативно-токсические вещества (гиалуронидазу, фибринолизин, гемолизин, каталазу и др.), которые имеют большое значение в патогенности возбудителя для человека.

Патогенез

Паратифы, в отличие от брюшного тифа, чаще поражают толстую кишку, а деструктивные изменения в лимфатическом аппарате кишечника при них выражены меньше. Изменения в других органах (печени, селезенке, костном мозге и др.) соответствуют брюшнотифозным, но тоже не столь выражены. При паратифе А чаще отмечают тифоподобную форму, а при паратифе В — энтероколитическую; наибольшее количество язв находится в толстой кишке, и чем ближе к тонкой кишке, тем патологический процесс менее выражен.

Клинические проявления

В общих чертах клинические проявления паратифов сходны с клиническими проявлениями брюшного тифа, но имеются некоторые особенности, зависящие от вида возбудителя (А, В, С) и условий инфицирования.

Паратиф А чаще поражает детей старшего возраста и обычно протекает в тифоподобной форме. Инкубационный период продолжается 5–20 сут (в среднем 7–10 сут). Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела, головной боли, адинамии, нередко с озноба и болей в животе. У большинства детей с первых дней болезни имеются диарейный синдром, вздутие живота, урчание и болезненность по ходу кишечника. У части больных отмечают катаральные явления (легкий кашель, небольшой насморк), гиперемии лица, инъекцию сосудов склер, конъюнктивит, герпетические высыпания на губах, крыльях носа. Симптомы интоксикации умеренно выражены, можно заметить потливость. «Тифозный статус» развивается редко. В тяжелых случаях уже с первых дней болезни могут возникать бред, резкое беспокойство, галлюцинации. Заболевание в целом протекает легче, чем брюшной тиф. Длительность лихорадочного периода в зависимости от тяжести заболевания колеблется от 3 до 30 сут. При тяжелых формах паратифа А возможны осложнения в виде кишечного кровотечения, перфорации кишечника и даже некроза печени. Возможны как ранние, так и поздние рецидивы заболевания. В гемограмме типичные для брюшного тифа изменения встречаются редко, чаще всего бывает лейкоцитоз с нейтрофильным, палочкоядерным сдвигом и повышенная СОЭ.

Паратиф В чаще встречается у детей раннего возраста и протекает как желудочно-кишечная форма сальмонеллеза. Инкубационный период колеблется

от 1–2 до 14 сут. Паратиф В сопровождается ранняя и выраженная специфическая интоксикация с клиническими проявлениями гастроэнтерита или энтероколита. Начинается заболевание остро, с повышения температуры тела до 38–39 °С, головной боли, тошноты, рвоты (или срыгивания) и диарейного синдрома. При тифоподобной форме на первый план выступают симптомы интоксикации (вялость, сонливость, заторможенность, адинамия, снижение аппетита и др.) и поражения ЦНС (явления менингизма, реже развивается септический менингит или менингоэнцефалит). У всех детей раннего возраста отмечают выраженную бледность кожного покрова на фоне высокой лихорадки. Почти у половины больных на 3–5-й день болезни появляется розеолезная сыпь, нередко обильная, которая захватывает не только туловище, но и конечности, лицо. Иногда сыпь бывает петехиальной или напоминает коревую. Примерно у половины больных отмечают гепатоспленомегалию. В крови чаще имеются нормоцитоз или умеренный лейкоцитоз, иногда лейкопения, относительный лимфоцитоз (как при брюшном тифе) и повышенная СОЭ.

Продолжительность лихорадочного периода — 1–4 нед. Характерной температурной кривой для паратифа В нет. У детей раннего возраста лихорадочный период чаще всего укорочен до 1–7 сут, а у детей старшего возраста этот период более продолжителен.

Паратиф С регистрируют в нашей стране довольно редко; он может протекать в гастроэнтеритической, тифоподобной и септической форме. Тифоподобная форма практически не отличается от брюшного тифа. Желудочно-кишечная форма возникает при пищевом пути инфицирования и имеет короткий инкубационный период (при массивной инвазии — несколько часов). Заболевание начинается с многократной рвоты, болей в животе и диарейного синдрома (жидкий обильный стул с резким запахом, нередко с примесью мутной слизи, вид «болотной тины»). Септическая форма проявляется ремиттирующей лихорадкой, тяжелым общим состоянием, кожными высыпаниями, гнойными очагами во внутренних органах с частым развитием паренхиматозного гепатита, гнойного менингита, остеомиелита и др.

Диагностика

Основное значение имеет лабораторное исследование — гемокультура, копрокультура, уринобиликультура. Созданы тест-системы для обнаружения ДНК сальмонелл паратифа в биоматериале. Серологические исследования (РНГА) позволяют выявить в крови специфические антитела.

Лечение и профилактика

Лечение и профилактика паратифов А, В и С такие же, как и брюшного тифа. Вакцинопрофилактика не разработана.

Холера

Холера — ОКИ, которую вызывают холерные вибрионы, характеризуется гастроэнтеритическими проявлениями с быстрым обезвоживанием организма вследствие потери воды и электролитов с рвотными массами и жидким стулом.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A00. Холера.

А00.0. Холера, вызванная холерным вибрионом O1, биовар *cholerae* (классическая холера).

А00.1. Холера, вызванная холерным вибрионом O1, биовар *eltor* (холера Эль-Тор).

А00.9. Холера неуточненная.

Особая тяжесть заболевания, контагиозность, высокая смертность, способность к эпидемическому и даже пандемическому распространению послужили основанием для включения холеры в группу особо опасных карантинных инфекций.

Этиология

Возбудителем холеры является холерный вибрион — *Vibrio cholerae*, который относится к семейству *Vibrionaceae*, роду *Vibrio*. Холерные вибрионы имеют жгутиковую термолабильный Н-антиген (содержит общие для всех *Vibrio* антигенные эпитопы) и соматический термостабильный О-антиген (типоспецифический); некоторые образуют капсулярный К-антиген. По О-антигену холерные вибрионы разделяются на серогруппы. Холеру вызывают холерные вибрионы серогрупп O1 и O139 (Bengal). О-антиген серогруппы O1 включает три фактора (фракции, антигена), обозначаемые как А, В, С, в зависимости от содержания которых выделяют серотипы (субтипы) Inaba (Инаба), Ogawa (Огава), Nikojima (Гикошима). Серотип Инаба продуцирует антигены А и С, Огава — А и В, Гикошима — А, В, С (последний серотип признается не всеми авторами).

По ряду биологических свойств (способность вызывать гемолиз и агглютинацию эритроцитов, лизис определенными типами фагов, чувствительность к полимиксину В и др.) выделяют биотипы холерных вибрионов серогруппы O1: классический *Vibrio cholerae* O1 и *Vibrio cholerae* O1 *El Tor*, каждый из которых имеет три серотипа (Инаба, Огава, Гикошима). По отношению к холерным фагам выделяют фаготипы *V. cholerae* серотипов O1 и O139, номенклатура которых окончательно не утверждена. Кроме того, существуют *Vibrio cholerae*, не агглютинирующиеся холерными сыворотками O1 и O139 (НАГ-вибрионы), — *V. cholerae* не-O1/не-O139. Эти микроорганизмы относятся к серогруппам O2-O138, O140-O206; перечень постоянно пополняется. Подавляющее большинство (>95%) НАГ-вибрионов не продуцируют холерный токсин и не являются возбудителями холеры. НАГ-вибрионы выделяются из фекалий больных с желудочно-кишечными заболеваниями, а также из другого биоматериала (отделяемое ран, мокрота, моча, ликвор и др.) и из объектов окружающей среды.

Возбудители холеры по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам не отличаются друг от друга. Это грамотрицательные, изогнутые или прямые полиморфные палочки с одним полярно расположенным длинным жгутиком, обеспечивающим активную подвижность, факультативные анаэробы, спор и капсул не образуют.

Факторы патогенности холерных вибрионов

Ведущую роль в патогенезе холеры играет экзотоксин — холерный токсин, который продуцируют 95% штаммов *V. cholerae* O1 и O139. Даже изолирован-

ное введение очищенного холерного токсина (при условии нейтрализации желудочного сока) приводит к развитию диарейного синдрома.

Холерный энтеротоксин (холерный токсин, холероген) кодируется геном *ctxAB*, являющимся интегрированным в хромосому *V. cholerae* профагом. Холерный токсин состоит из субъединиц А и В. Одна молекула токсина содержит 5 идентичных субъединиц В и одну субъединицу А. Субъединица А имеет массу 27,2 кДа и состоит из двух полипептидных цепей: А1 массой 21,8 кДа, длиной 195 аминокислот и А2 массой 5,4 кДа, длиной 45 аминокислот, соединенных дисульфидными мостиками. Субъединица В имеет массу 11,6 кДа и состоит из 113 аминокислот. Субъединицы В, связываясь друг с другом, образуют пентамерную структуру, в центре которой располагается субъединица А.

Рецептором для холерного токсина служит ганглиозид GM1, с которым связывается субъединица В. Взаимодействие холерного токсина с рецепторами усиливается продуцируемой холерными вибрионами нейраминидазой, модифицирующей ганглиозидные рецепторы. Субъединица А транслоцируется через клеточную мембрану, вероятно, путем эндоцитоза и вызывает активизацию аденилатциклазы, что приводит к накоплению циклического аденозинмонофосфата в энтероцитах. Это активизирует мембранные каналы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), участвующие в активном транспорте ионов хлора. В результате повышается секреция ионов хлора в просвет кишечника, а также снижается абсорбция ионов натрия и хлора, что по градиенту осмотического давления влечет за собой перемещение воды в просвет кишечника и нарушение всасывания воды. Гомозиготы по гену муковисцидоза (больные муковисцидозом) не отвечают на активацию аденилатциклазы повышенной секреторной электролитов. Гетерозиготы по гену муковисцидоза имеют меньшее по сравнению со «здоровыми» гомозиготами количество функционирующих хлоридных каналов регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе и при инфицировании холерным вибрионом или другими возбудителями со схожим механизмом поражения ЖКТ теряют меньше жидкости и солей, обладая преимуществом в выживании. Этим объясняется широкое распространение гена муковисцидоза в человеческой популяции.

Холерные вибрионы продуцируют Zot-токсин (zonula occludens toxin), который повышает проницаемость эпителия кишечника в зоне плотных межклеточных контактов (zonula occludens), что также приводит к избыточному поступлению воды и электролитов в просвет кишечника.

Дополнительный холерный энтеротоксин (Accessory cholera enterotoxin — Ace) вызывает накопление жидкости в петлях кишечника. Ace встраивается в клеточную мембрану, обращаясь гидрофобной поверхностью к двойному липидному слою, а гидрофильной поверхностью внутрь, формируя таким образом ионный транспортный канал, через который электролиты поступают в просвет кишки.

В генезе диарейного синдрома принимают участие периферическая нервная система, простагландины E1 и E2, серотонин, вазоактивный кишечный пептид.

Критически важными для адгезии холерных вибрионов к эпителиальным клеткам кишечника является комплекс токсиин-корегулируемых пилей (toxin-coregulated pilus — ТСР), названных так, поскольку их экспрессия связана с синтезом холерного токсина. Комплекс ТСР состоит из длинных филаментов диаметром 7 нм, собранных в пучки. ТСР присутствует у *V. cholerae* O1 и *V. cholerae* O139 и не обнаруживается у НАГ-вибрионов.

В качестве факторов адгезии также выступают дополнительный колонизационный фактор (*acf* — accessory colonization factor), вероятно, липополисахаридной природы; маннозо-, фукозорезистентный гемагглютинин; маннозочувствительный гемагглютинин, различные пили (фимбрии) (например, Core-encoded pilus), внешний мембранный белок (outer membrane protein), а также сам липополисахарид клеточной стенки. Растворимый гемагглютинин/протеаза, являясь цинк-зависимым металлоэнзимом, разрушает фибронектин, муцин, лактоферрин.

Полисахаридная капсула, способствующая адгезии к эпителиальным клеткам и защищающая от сывороточных бактерицидных факторов, обнаружена у *V. cholerae* O139 и некоторых других *V. cholerae* не-O1. Инкапсулированные штаммы могут приводить к развитию септицемии.

Подвижность холерных вибрионов является одним из независимых факторов патогенности. Подвижные вибрионы легко преодолевают слизистый барьер на поверхности энтероцитов, а сам жгутик является адгезином.

Эндотоксин холерных вибрионов является термостабильным токсином, связанным с липополисахаридным комплексом клеточной стенки.

Гемолизин *hlyA* (белок массой 65 кДа) оказывает повреждающее действие на плазматические мембраны эукариотических клеток.

Кроме того, холерные вибрионы продуцируют цитотоксины, протеазы, муциназы, нейраминидазу и некоторые другие токсичные вещества.

Возбудители холеры размножаются в тонкой кишке человека. Однако некоторое время они способны жить, а при благоприятных условиях даже размножаться и во внешней среде (биофар Эль-Тор). Холерные вибрионы высокочувствительны к повышению температуры (при температуре 56 °С они погибают через 30 мин, а при 100 °С — мгновенно), высушиванию, солнечному свету и дезинфицирующим веществам. При низких температурах (1–4 °С) могут сохраняться 4–6 нед и дольше и даже перезимовать.

Эпидемиология

Источник инфекции при холере — только больной человек или вибриононоситель. Больной холерой, выделяющий в остром периоде заболевания 10^6 – 10^9 высоковирулентных вибрионов в 1 г испражнений, представляет особую угрозу, если его необеззараженные испражнения попадают в открытые водоемы, используемые для питьевого водоснабжения. Однако наиболее эпидемиологически опасны больные со стертыми формами заболевания и вибриононосители. Здоровые (транзиторные) вибриононосители в настоящее время — главные потенциальные виновники завоза холеры в страны, где ее ранее не регистрировали. Ведущую роль играет водный путь инфицирования. Кроме того, заражение может произойти при употреблении инфицированного

молока, рыбы, креветок, мяса и других продуктов. Контактно-бытовой путь передачи инфекции возможен в случае пренебрежения санитарно-гигиеническими нормами и в настоящее время не имеет решающего значения в распространении холеры, что связано в основном с быстрым выявлением и изоляцией больных и вибрионосителей.

В опытах на добровольцах инфицирующая доза *V. cholerae* составила 10^{11} микробных клеток, если испытуемые не получали гидрокарбонат натрия для нейтрализации соляной кислоты желудочного сока. В то же время лица, получившие буфер, развивали диарейный синдром при приеме от 10^1 до 10^6 холерных вибрионов. Меньшая доза ассоциировалась с более продолжительным инкубационным периодом и менее выраженной дегидратацией, т.е. тяжестью заболевания.

По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется от 3 до 5 млн случаев холеры и 100 тыс. летальных исходов. Основное число заболевших регистрируется в странах Южной Азии, Африки к югу от Сахары и Латинской Америки. Родиной холеры является Индийский субконтинент. Пандемии холеры регистрируются с начала XIX в. Первые 6 вызывались классическим биоваром *V. cholerae* O1, 7-я (продолжающаяся по настоящее время) — биоваром *El Tor V. cholerae* O1. Есть основание полагать, что начиная с 1992 г., когда был выделен *V. cholerae* O139 (Bengal), по настоящее время развивается вызванная им 8-я пандемия холеры.

Патогенез

Входные ворота инфекции — только ЖКТ, куда возбудитель попадает через рот с инфицированной водой, пищей или с инфицированных рук, предметов обихода и т.д. Основное место размножения вибриона — тонкая кишка. Процесс размножения вибриона сопровождается выделением большого количества экзотоксинов, ответственных за диарейный синдром. Выраженный диарейный синдром и частая рвота быстро приводят к развитию эксикоза II—III степени с характерными клиническими проявлениями (симптомами гипокалиемии, микроциркуляторными расстройствами, развитием острой почечной и надпочечниковой недостаточности и др.). Тяжесть состояния и клинические проявления заболевания находятся в прямой зависимости от степени обезвоживания. При быстрой потере массы тела (более 10%) в результате обезвоживания развивается клиническая картина холерного алгида.

Иммунитет при холере относительно стоек, видоспецифичен, вырабатываются как антибактериальные, так и антитоксические антитела.

Патоморфология

Умершие от холеры резко обезвожены, черты лица у них заострены, кожа дряблая, сморщенная, особенно на пальцах рук. Рано и быстро наступает трупное окоченение, которое сохраняется 3—4 дня. Верхние и нижние конечности трупа согнуты — поза «гладиатора». Нередко после смерти скелетные мышцы могут сокращаться и расслабляться в течение часа, что выглядит как их подергивание.

При вскрытии резкого запаха нет, так как гниение развивается позднее. Желудок и кишечник заполнены большим количеством жидкости, напоминающей «рисовый отвар», без запаха.

При гистологическом исследовании тонкой кишки выявляют картину серозного или серозно-геморрагического энтерита без признаков воспаления. В паренхиматозных и других внутренних органах имеются дистрофические и микроциркуляторные нарушения. Миокард дряблый, серого цвета, наблюдается белковая и жировая дистрофия мышечных волокон.

Клинические проявления

Инкубационный период колеблется от нескольких часов до 5 сут, чаще составляет 2–3 сут. У вакцинированных он может удлиняться до 9–10 сут.

Клинические проявления холеры у детей во многом зависят от возраста ребенка. У детей старшего школьного возраста клиника холеры практически не отличается от таковой у взрослых. Заболевание начинается остро, с появления жидкого стула, выраженной слабости и недомогания, иногда — головокружения и легкого познабливания, незначительного повышения температуры тела. Первым клинически выраженным признаком холеры становится жидкий стул, который начинается внезапно, чаще ночью или утром. Дефекация носит императивный характер, безболезненна, боли в животе отсутствуют или слабо выражены. Испражнения в первые часы могут быть каловыми, но очень быстро становятся водянистыми, обильными, мутновато-белыми, с плавающими хлопьями и по внешнему виду напоминают «рисовый отвар». Патологические примеси (слизь, зелень, кровь) чаще всего отсутствуют. В ряде случаев стул может иметь зеленоватый, желтоватый или даже коричневый оттенок. В типичных случаях испражнения представляют собой транссудат, изотоничный плазме крови, однако в них выше, чем в плазме крови, содержание электролитов: бикарбоната — в 2 раза, калия — в 4 раза и более. Частота стула различна — от 3 до 10 раз в сутки и более, а в тяжелых случаях стул не поддается подсчету, и жидкость постоянно вытекает из заднего прохода. При холере испражнения не имеют калового запаха и очень обильны (иногда у взрослых до 1 л). Нередко после 3–5 дефекаций развиваются выраженные признаки обезвоживания организма. Рано появляются боли и судорожные подергивания в икроножных и жевательных мышцах, а также выраженная мышечная слабость. Резкая слабость и адинамия — наиболее характерные и ранние признаки холеры. Иногда слабость сопровождается головокружением.

Вслед за частым, обильным водянистым стулом появляется обильная повторная рвота, возникает жажда — больной просит пить, но выпитая жидкость не утоляет жажду, а усиливает рвоту. Рвота чаще всего начинается внезапно, без тошноты. Сначала рвотные массы содержат остатки пищи, примесь желчи, но очень быстро становятся водянистыми и напоминают по виду «рисовый отвар», реже — «мясные помои».

Боли в животе в начальном периоде заболевания не характерны для холеры. Болевой синдром при холере связан главным образом с судорожным подергиванием мышц живота или сопутствующей желудочно-кишечной патологией. Живот у больных холерой, как правило, втянут, безболезненный при пальпации, вздутие наблюдается при развитии пареза кишечника.

Неукротимая рвота и профузная диарея очень быстро (нередко уже в течение первых часов от начала заболевания) приводят к обезвоживанию организ-

ма, а затем становятся реже и могут даже прекратиться полностью, а состояние больного прогрессивно ухудшается. В этом случае на первый план выступают симптомы, связанные с эксикозом, — сухость кожи и слизистых оболочек, изменение облика больного, снижение тургора тканей, осиплость голоса вплоть до афонии, судороги, гемодинамические нарушения, цианоз, гипотермия, одышка, анурия (алгидное состояние).

Черты лица больного заострены, глаза запавшие, вокруг глаз синева (симптом «очков»), цианоз носогубного треугольника, акроцианоз или общая синюшность кожного покрова, конечности холодные на ощупь, кожа собирается в складки («рука прачки»), на животе кожная складка не расправляется.

По мере развития обезвоживания судорожные подергивания жевательных и икроножных мышц становятся более продолжительными, генерализованными, тоническими.

Нарастание обезвоживания приводит к учащению пульса, снижению АД, сгущению крови, гипокалиемии и развитию гиповолемического шока с резким нарушением гемодинамики и необратимыми нарушениями функций жизненно важных органов.

Гипокалиемия, сгущение крови, гипоксия и метаболический ацидоз наряду с микроциркуляторными нарушениями — основные причины расстройства деятельности почек. Острая почечная недостаточность проявляется продолжительным периодом олигурии или даже анурии. При своевременно начатой регидратационной терапии уремическое состояние (или кома) встречается редко.

Классификация

Различают типичную и атипичную формы холеры. Типичные формы в зависимости от выраженности токсикоза с эксикозом могут быть легкими, среднетяжелыми и тяжелыми. Холера, вызываемая разными холерными вибрионами, в целом характеризуется схожими клиническими проявлениями. Холера, ассоциированная с биоваром *El Tor V. cholerae O1*, протекает в более легких формах.

Особенности холеры у детей раннего возраста

Холера у детей 1-го года жизни встречается редко, но в эндемичных очагах холеры (Индия, Пакистан, Бангладеш) она бывает даже у новорожденных. Холера у детей раннего возраста начинается остро, нередко бурно, с подъема температуры тела до 38–39 °С, профузной диареи и неукротимой рвоты, выраженных симптомов интоксикации и быстрого прогрессирования обезвоживания, поражения ЦНС и сердечно-сосудистой системы. Клинически это проявляется генерализованными судорогами вплоть до тетании и вынужденного положения тела ребенка. Нередко судороги клонические, с выраженными конвульсиями и размахистыми движениями конечностей и головы. Часто заболевание протекает на фоне нарушенного сознания, с явлениями глубокой адинамии, сопора или комы.

Наиболее тяжело холера протекает у новорожденных, ее сопровождает декомпенсированное обезвоживание с быстрым летальным исходом.

Диагностика

Холеру диагностируют на основании клинической картины, эпидемиологической ситуации и результатов лабораторных исследований. Решающее значение имеет бактериологический метод. Для посева используют испражнения, рвотные массы, а также содержимое кишечника, желчного пузыря и суспензию кусочков слизистой тонкой кишки трупа. При бактериологическом исследовании на холеру используют различные питательные среды: среды обогащения (основной раствор пептона, 1% пептонная вода, пептонная вода с теллуридом калия), плотные среды для выделения холерных вибрионов (щелочной мясопептонный агар), селективные среды (сухая питательная среда для выделения холерных вибрионов селективно-дифференциальная) и набор сред для идентификации. Выросшие культуры оценивают по морфологическим, биохимическим характеристикам, чувствительности к диагностическим холерным фагам: проверяют в РА с O1 и O139 сыворотками и методом ПЦР на присутствие генов *stxAB* и *tcr*. Окончательный положительный ответ выдают в течение 36–48 ч.

Могут быть использованы ускоренные методы исследования: флюоресцентно-серологический метод, реакция иммобилизации вибрионов и ПЦР со специфическими праймерами.

Флюоресцентно-серологический метод (метод флюоресцирующих антител). Материалом служат испражнения, рвотные массы, подрощенная культура холерных вибрионов, обрабатываемые мечеными сыворотками. Положительный результат может быть получен через 1,5–2 ч от начала исследования.

Реакция иммобилизации вибрионов под влиянием холерных сывороток серогрупп O1 и O139 дает возможность обнаружить возбудителя в течение нескольких минут при концентрации его в исследуемом материале не менее 10^5 м.к./мл. На предметное стекло пипеткой или петлей наносят 2 капли испражнений, рвотных масс или поверхностного слоя среды обогащения. 1-ю каплю накрывают покровным стеклом (контроль), ко 2-й добавляют каплю O1 сыворотки, перемешивают и также накрывают покровным стеклом. Раздавленную каплю смотрят под микроскопом, используя фазово-контрастное устройство или конденсор темного поля. При наличии в исследуемом образце холерных вибрионов в 1-й капле наблюдают характерную подвижность, во 2-й — иммобилизацию отдельных микробных клеток и образование неподвижных микроагглютинатов немедленно или в течение 1–2 мин. В случае отрицательного результата необходимо провести аналогичное исследование с холерной сывороткой O139 серогруппы.

Методом ПЦР проводят определение генов холерного токсина (*stxAB*) и токсин-корегулируемых пилей (*tcrA*) в клиническом материале (испражнения, рвотные массы), объектах окружающей среды (вода поверхностных водоемов, смывы с поверхностей, стоки, ил), чистой культуре вибрионов.

Серологические методы исследования, направленные на обнаружение специфических антител в крови, являются дополнительными и дают возможность выявить переболевших, а также судить о напряженности иммунитета у вакцинированных. У больных холерой специфические антитела (агглютини-

ны, антитоксины и вибриоцидные антитела) появляются на 5–7-й день от начала заболевания. Целесообразно исследовать парные сыворотки: 1-я сыворотка должна быть взята на 5–7-й день болезни, 2-я — через 7–10 дней и более.

Агглютинины в сыворотке крови определяют методом развернутой РА, в РНГА с использованием диагностикума эритроцитарного холерного иммуноглобулинового и в реакции нейтрализации антигена.

Наличие вибриоцидных антител в сыворотке крови определяется по отсутствию размножения холерных вибрионов на питательных средах после добавления исследуемой сыворотки.

Для выявления токсиннейтрализующих антител в сыворотке крови больных холерой и вибрионосителей используют РНГА с эритроцитарным холерным энтеротоксическим диагностикумом. Токсиннейтрализующие антитела появляются на 5–7-й день болезни, их титр достигает максимума на 14–21-й день, а затем постепенно снижается, сохраняясь до 8–10 и более месяцев.

Холеру у детей приходится дифференцировать с энтеротоксигенным эшерихиозом, сальмонеллезом, ротавирусной инфекцией, а также с отравлением грибами и химическими ядами.

Лечение

Лечение холеры у детей должно быть направлено в первую очередь на возмещение дефицита массы тела, коррекцию продолжающихся потерь воды и электролитов со стулом, рвотой и выдыхаемым воздухом. Регидратационную терапию при холере строят на тех же принципах, что и при лечении других кишечных инфекций с обезвоживанием.

Для оральной регидратации при лечении холеры также используют глюкозо-солевые растворы (Регидрон Био), а для парентеральной — калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид (Трисоль*), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Ацесоль*, Хлосоль*). Растворы для орального использования готовят перед употреблением, а препараты для внутривенного введения подогревают до 37–38 °С. Объем жидкости для оральной регидратации (при эксикозе I–II степени) рассчитывается общепринятым методом. Очень важно организовать точный учет всех потерь воды и электролитов, что достигается сбором испражнений и рвотных масс, а также взвешиванием ребенка каждые 4 ч.

При неэффективности или невозможности проведения оральной регидратации (тяжелые формы обезвоживания с признаками гиповолемического шока, длительная олигурия и анурия с неукротимой рвотой, нарушение всасывания глюкозы в ЖКТ) показано внутривенное капельное введение жидкости. Детям раннего возраста в 1-й час регидратации необходимо восполнить не менее 40–50% исходного дефицита жидкости, что при эксикозе III степени не превышает 1–1,5 л. В дальнейшем регидратация проводится более медленно, со скоростью 10–20 мл/кг в течение 7–8 ч. Детям 3–4 лет жизни регидратацию можно проводить более интенсивно, скорость вливания в 1-й час может достигать 80 мл/кг. По окончании 1-го этапа регидратации ребенка повторно взвешивают. Если регидратация проведена правильно, масса тела достигает первоначальной, но не должна превышать ее более чем на 10%.

Общий суточный объем жидкости для регидратационной терапии (в том числе и внутривенной) рассчитывают (как и при лечении других ОКИ) по таблицам или формулам. У детей раннего возраста для расчета необходимого количества жидкости нельзя использовать относительную плотность плазмы вследствие большого внеклеточного объема жидкости.

Этиотропная терапия холеры проводится при любой степени тяжести заболевания. Назначение антибактериальных средств уменьшает продолжительность диарей, снижает объем необходимых регидратационных жидкостей и сокращает количество и период выделения *V. cholerae* в фекалиях. Препаратами выбора являются доксицилин, азитромицин, фторхинолоны, ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм) (Ко-тримоксазол[®])], клотрамфеникол (Левомицетин[®]). Холерный вибрион чувствителен к аминогликозидам, рифампицину, нифуроксазиду (Эрсефурилу[®]), полусинтетическим пенициллинам.

Патогенетически обоснованными препаратами стартовой терапии независимо от тяжести заболевания следует считать энтеросорбенты [полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель[®]), смектит диоктаэдрический (Смекта[®], Неосмектин[®]) и др.].

Прогноз

При своевременной диагностике и рано начатой адекватной регидратационной терапии прогноз в большинстве случаев благоприятный — очень быстро наступают улучшение состояния и выздоровление. При тяжелых формах холеры и декомпенсированном обезвоживании, особенно у детей раннего возраста и новорожденных, несмотря на своевременную и адекватную терапию, может наступить смерть уже в начальном периоде заболевания. Причиной летального исхода бывает и наложение вторичной бактериальной инфекции (чаще всего пневмонии).

Профилактика

В основе профилактики холеры лежит система мероприятий, направленных на предупреждение заноса инфекции из эндемичных очагов. Большое значение имеют выявление больных и вибрионосителей, их своевременная изоляция и санация от возбудителя. Локализация и ликвидация очага инфекции предполагают систему карантинных мероприятий, включающих изоляцию и обследование лиц, контактировавших с больным, и провизорную госпитализацию всех страдающих диарейными заболеваниями в очаге инфекции. В очаге холеры проводят текущую и заключительную дезинфекцию.

Госпитализации подлежат больные холерой, вибрионосители, лица с подозрением на холеру, которым проводится трехкратное бактериологическое обследование на холеру. Выписка перенесших заболевание холерой (вибрионосительство) производится после их выздоровления, завершения регидратационной и этиотропной терапии и получения 3 отрицательных результатов бактериологического обследования. За перенесшими заболевание холерой или вибрионосительство устанавливается диспансерное наблюдение сроком на 3 месяца. Они подлежат бактериологическому обследованию на холеру:

в 1-й месяц проводится бактериологическое исследование испражнений раз в 10 дней, в дальнейшем — раз в месяц.

Контактировавшие с больными холерой или вибрионосителями подлежат изоляции на срок не менее 5 сут. во время которой проводится 3-кратное бактериологическое обследование на холеру. Экстренная профилактика осуществляется антибиотиками, к которым должна быть определена чувствительность холерных вибрионов, выделенных в очаге. Для экстренной профилактики могут быть использованы ципрофлоксацин, офлоксацин, пемфлоксацин, норфлоксацин, доксициклин в течение 4 сут.

Вакцинопрофилактика

Существуют инъекционные убитые и оральные (живые и убитые) вакцины против холеры. Эффективность парентеральных убитых вакцин невысока, возникают местные и общие реакции на введение.

Оральные убитые вакцины включают целый холероген-анатоксин или субъединицу В холерного токсина и убитые холерные вибрионы. Эффективность этих вакцин выше, реактогенность слабая.

Оральные живые аттенуированные вакцины содержат живые, генноинженерные штаммы холерного вибриона, продуцирующие только субъединицу В холерного токсина или не синтезирующие холерный токсин. Оба типа живых вакцин стимулируют выработку вибриоцидных антител, а вакцина, содержащая субъединицу В холерного токсина, — и антитоксических антител. У привитых могут развиваться такие побочные реакции, как легкая диарея, спастические боли в животе, анорексия и субфебрильная температура.

Иммунитет, создаваемый всеми холерными вакцинами, обычно сохраняется от нескольких месяцев до нескольких лет.

В России зарегистрирована отечественная оральная таблетированная вакцина для профилактики холеры (Вакцина холерная бивалентная химическая*), представляющая собой смесь холерогена-анатоксина и О-антигенов, полученных из инактивированных бульонных культур *V. cholerae* O1 классического биовара сероваров Инаба и Огава. Применяется с 2 лет для профилактики холеры лицам, выезжающим в неблагоприятные по холере страны и при осложнении санитарно-эпидемиологической обстановки по холере в сопредельных странах и на территории РФ. Доза вакцины для детей 2–10 лет — 1 табл., для подростков 11–17 лет — 2 табл., для взрослых — 3 табл. однократно за 1 ч до еды. Ревакцинация проводится через 6–7 мес после первичной вакцинации; доза для взрослых и подростков составляет 2 табл., для 2–10 лет — 1 табл.

Кампилобактерная инфекция

Кампилобактерная инфекция — группа зоонозных бактериальных инфекций, вызываемых бактериями рода *Campylobacter*, характеризующихся преимущественным поражением ЖКТ с возможным развитием септицемии и поражением различных органов и систем.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A48. Другие бактериальные болезни, не классифицированные в других рубриках.

По оценке экспертов ВОЗ, кампилобактер является одной из основных причин кишечных инфекций во всем мире. У детей раннего возраста, пожилых людей и лиц с ослабленным иммунитетом кампилобактериоз может сопровождаться генерализацией процесса с развитием летальных исходов.

Этиология

Возбудители кампилобактериоза относятся к семейству *Campylobacteraceae*, роду *Campylobacter*. Это грамотрицательные неспорообразующие спирально изогнутые подвижные палочки размером 0,2–0,5×0,5–0,8 мкм, большинство из которых имеют 1 или 2 полярно расположенных жгутика; относятся к микроаэрофильным микроорганизмам, требуют для своего роста пониженной концентрации кислорода и повышенного содержания углекислого газа. 2 и более бактериальные клетки группируются в форме буквы V («крылья чайки») или буквы S. Выделяют несколько десятков видов, подвигов и биоваров кампилобактеров. Наибольшее значение для патологии человека играют: *C. jejuni*, *C. coli*, *C. fetus*, *C. concisus*, *C. curvus*, *C. gracilis*, *C. hominis*, *C. helveticus*, *C. hyointestinalis*, *C. insulaenigrae*, *C. lari*, *C. mucosalis*, *C. rectus*, *C. showae*, *C. sputorum*, *C. upsaliensis*, *C. ureolyticus* и др.

Факторы патогенности кампилобактеров

Жгутики участвуют в колонизации ЖКТ и адгезии. Факторами адгезии являются белок *regiplasmic amino acid-binding protein-1* и фибронектинсвязывающий белок. Эффекторный белок доставляется в клетки хозяина системой секреции 4-го (type IV secretion system) (*C. jejuni*, *C. fetus*, *C. coli*) и 6-го типа (type VI secretion system) (*C. jejuni*, *C. coli* и *C. concisus*). Цитолетальный разрывающий токсин (cytolethal distending toxin) (*C. coli*, *C. fetus*, *C. hyointestinalis*, *C. lari* и *C. upsaliensis*), состоящий из 3 субъединиц, кодируемых генами *cdtA*, *cdtB* и *cdtC*, подавляет митоз эукариотических клеток на фазе G2 клеточного цикла, что в конечном счете приводит к их гибели. Субъединицы *CdtA* и *CdtC* необходимы для доставки субъединицы *CdtB* в клетку-хозяина, где она выступает в качестве ДНК-азы, разрывающей двойную цепь ДНК (фрагментация) эукариотической клетки. Цитотоксин массой 104 кДа (*C. concisus* и *C. coli*) аналогичен гемолизинам грамотрицательных бактерий и лейкотоксинам из семейства токсинов RTX (repeats in toxin), которые так называют из-за наличия в их молекулах большого числа повторов. Некоторые кампилобактеры (*C. jejuni*, *C. hyointestinalis*, *C. lari*) продуцируют энтеротоксины, в том числе подобные *Zot*-токсину холерного вибриона (*C. concisus*). Однако токсинообразующие штаммы *Campylobacter* имеют ограниченное значение в этиологии диарейных заболеваний. Считается, что большую роль играют энтероинвазивные способности кампилобактеров. У *C. fetus* и *C. rectus* имеется поверхностный слой (S-слой) — паракристаллическая решетка, которая покрывает внешнюю мембрану этих бактерий. Белки S-слоя *C. fetus* и *C. rectus* играют центральную роль в уклонении от атак иммунной системы, в частности от лизирующей способности сыворотки крови и фагоцитоза полиморфноядерными лейкоцитами. Кампилобактеры способны образовывать биопленки, что позволяет им противостоять иммунной системе и антимикробным агентам.

В зависимости от температурного диапазона роста кампилобактеры разделяют на 2 группы: 1) нетермофильные (*C. faecalis*, *C. hyointestinalis*, *C. fetus*, *C. consocius* и др.) — температурный оптимум 37 °С; 2) термофильные (*C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari* и др.) — температурный оптимум 42–43 °С. Кампилобактеры хорошо сохраняются в водной среде при низких температурах (до 4 °С). Могут переживать замораживание. Быстро погибают при нагревании: до 60 °С — в течение 1–15 мин; при пастеризации (+71–77 °С) — в течение 15 с; при кипячении — в течение нескольких секунд. Чувствительны к высушиванию, ультрафиолетовому облучению, действию прямого солнечного света, стандартным дезинфицирующим средствам.

Эпидемиология

Бактерии рода *Campylobacter* широко распространены в природе. Они присутствуют в кишечнике практически всех известных теплокровных животных, в том числе птиц, которые являются природными резервуарами кампилобактеров, а также в воде открытых водоемов, загрязненных их фекалиями.

Источник инфекции — домашние (свиньи, крупный рогатый скот, куры, цыплята), дикие животные и больные люди. Механизм заражения — фекально-оральный, ведущий путь передачи инфицирования — пищевой. Основные факторы передачи: термически необработанное куриное мясо, говядина, свинина, сырое молоко, загрязненная питьевая вода или лед, приготовленный из контаминированной сырой воды. Возможно заражение при непосредственном контакте с животными, у которых часто наблюдается бессимптомное носительство кампилобактеров, и при общении с больными людьми. От здоровых детей кампилобактеры выделяются очень редко, менее чем в 1% случаев. Кампилобактериоз регистрируется повсеместно как в виде спорадических случаев, так и вспышек с пищевым или водным путем передачи.

Наиболее подвержены кампилобактериозу дети первых 2 лет жизни. Новорожденные могут заражаться от матерей при прохождении через родовые пути. Случаи кампилобактерной инфекции регистрируют в течение всего года, но чаще летом, когда облегчается контаминация пищевых продуктов животного происхождения. Внутрибольничные вспышки обусловлены инфицированием от больных с различными формами кампилобактериоза.

Патогенез

После проникновения в ЖКТ кампилобактеры прикрепляются к эпителиальным клеткам кишечника и колонизируют всю толщу слизистого слоя. Большое значение имеет способность этих бактерий преодолевать слизистый слой кишечника и двигаться вдоль эпителиальных клеток. Инвазивная активность позволяет кампилобактерам проникать через нарушенную мембрану энтероцитов и межклеточные промежутки эпителия. В подслизистом слое тонкой кишки обычно обнаруживаются инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, плазматических клеток и полинуклеаров. Острая воспалительная реакция локализуется вокруг кровеносных сосудов в железистом эпителии и в криптах.

Созданы многочисленные модели кампилобактерной инфекции на экспериментальных животных, в том числе и на обезьянах. У обезьян после перорального заражения штаммом *C. jejuni* (взятым от больного ребенка) наблюдали

умеренно выраженный энтерит и бактериемию длительностью до 3 дней. Кампилобактеры колонизируют двенадцатиперстную кишку и желчный пузырь.

Патогенетическое значение придают цитолетальному разрыхляющему токсину, вызывающему гибель клеток, и эндотоксину, высвобождающемуся из бактериальных клеток после их гибели (он вызывает геморрагические и некротические изменения кожи у кроликов). Энтеротоксин, продуцируемый кампилобактерами, обуславливает развитие секреторной диарей.

Генерализация процесса (бактериемия) и экстраинтестинальные проявления кампилобактериоза развиваются обычно у ослабленных больных с иммунодефицитными состояниями, сопутствующими заболеваниями, пожилых людей и детей младшего возраста.

Патогенность различных кампилобактеров неодинакова. *C. jejuni* и *C. coli* обычно вызывают локализованный патологический процесс в ЖКТ, хотя могут сопровождаться бактериемией с экстраинтестинальными проявлениями (*C. jejuni* — синдром Гийена—Барре, менингит, гемолитико-уремический синдром, инфекции мочевыводящей системы, сепсис; *C. coli* — менингит, сепсис).

Почти все остальные кампилобактеры также выделяются при различных поражениях ЖКТ от острой диареи до болезни Крона и способны к генерализации процесса. *C. fetus* поражает преимущественно недоношенных новорожденных и ослабленных взрослых, вызывает гематогенно-диссеминированную инфекцию с образованием гнойных септических очагов (менингит, абсцессы мозга, эндокардит, целлюлит, остеомиелит). *C. ureolyticus* ассоциируется с абсцессами мягких тканей, артритом и поражениями костей. *C. rectus* вызывает некротизирующие поражения мягких тканей, эмпиему плевры, *C. showae* — абсцессы орбиты.

Клинические проявления

Классическая кампилобактерная кишечная инфекция (гастроинтестинальная форма кампилобактериоза) вызывается в основном *C. jejuni* и *C. coli*. Инкубационный период колеблется от 2 до 11 сут, составляя в среднем 3—5 сут. Заболевание обычно начинается остро, с повышения температуры тела до фебрильных значений, слабости, болей в мышцах. У 50% детей раннего возраста появляются весьма интенсивные боли в животе вокруг пупка и в правой подвздошной области. Рвоту обычно наблюдают в первые дни, она бывает повторной. Ведущий симптом болезни — диарея, которая возникает у большинства больных в первые сутки заболевания, реже присоединяется на 2—3-й день. Топика поражения ЖКТ варьирует от гастрита до энтероколита; обычно бывают энтероколит и гастроэнтерит. Значительно реже встречаются гастроэнтероколит, энтерит и гастрит. Частота стула колеблется от 4 до 20 раз в сутки. Испражнения обильные, водянистые, окрашены желчью, с небольшим количеством слизи, имеют неприятный запах; весьма часто появляются прожилки крови, иногда свежая кровь. У детей раннего возраста очень часто отмечают гемоколит. При значительных потерях жидкости с рвотой и жидким стулом отмечается развитие синдрома дегидратации. У отдельных больных с гастроинтестинальной формой кампилобактериоза возникают скарлатиноподобные, кореподобные и уртикарные экзантемы. У половины больных к концу недели

от начала заболевания отмечается увеличение размеров печени и селезенки. При микроскопическом исследовании в фекалиях выявляют воспалительный экссудат и лейкоциты.

Температурная реакция сохраняется не более 3 сут. Симптомы общей интоксикации, как правило, слабо выражены и весьма кратковременны — до 2–5 сут. Только в отдельных случаях наблюдают нейротоксикоз. Продолжительность диарей варьирует от 3 до 14 сут, у 10–15% больных нормализация стула наступает только на 3–4-й неделе от начала заболевания. В целом преобладают легкие и среднетяжелые формы болезни. У пациентов, инфицированных *C. concisus* и некоторыми другими кампилобактерами, заболевание протекает легче по сравнению с таковым, вызванным *C. jejuni* и *C. coli*, хотя симптомы кишечной инфекции сохраняются более продолжительное время (до 14 дней и более).

Крайне редко развивается генерализованная форма кампилобактериоза с упорной лихорадкой, ознобом, потерей массы тела, болями в животе, диареей, экзантемами и появлением гнойных очагов различной локализации. Это может быть эндокардит, миокардит, перикардит, аортит с расслоением аорты, менингит, артрит, пневмонии, абсцессы мягких тканей, легких, печени, мозга. Гематогенно-диссеминированные формы кампилобактериоза отличаются крайней тяжестью и высокой летальностью.

Классификация и течение

Гастроинтестинальный кампилобактериоз подразделяется на типичные (легкие, среднетяжелые, тяжелые) и атипичные (стертые, бессимптомные) формы. Течение заболевания бывает острым (до 1 мес), затяжным (1–3 мес) и хроническим (более 3 мес).

Осложнения

Полинейропатии: синдром Гийена–Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия), проявляющийся парестезией конечностей, мышечной слабостью и/или вялыми параличами, и синдром Миллера–Фишера (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия), для которого характерна триада признаков: офтальмоплегия, мозжечковая атаксия и арефлексия при отсутствии или незначительно выраженной слабости скелетной мускулатуры. Причиной развития является молекулярная мимикрия между липоолигосахаридом *C. jejuni* и ганглиозидами нервной ткани, такими как ганглиозид GM1, приводящая к аутоиммунному повреждению.

Реактивные артриты развиваются чаще у взрослых спустя примерно месяц после начала кишечной инфекции. Чаще поражаются крупные коленные, голеностопные суставы, а также плюснефаланговые, межфаланговые суставы стопы и др.

Может также отмечаться развитие инфекционно-токсического шока, гемолитико-уремического синдрома, острого почечного повреждения, ДВС-синдрома, кишечного кровотечения, перфорации кишечника, панкреатита, холецистита и т.п.

Изучается роль кампилобактеров в развитии поражений пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта и аденокарцинома пи-

щевода), синдрома раздраженного кишечника, функциональной диспепсии, целиакии, воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона и неспецифического язвенного колита), колоректального рака, заболеваний пародонта (гингивит, периодонтит, зубной налет).

Особенности заболевания у новорожденных

Перинатальный кампилобактериоз чаще всего обусловлен *C. fetus*, а также *C. jejuni*, *C. coli* и *C. upsaliensis*. У беременных заражение кампилобактером сопровождается длительной лихорадкой, бактериемией, некротическим очаговым плацентитом. В 40% случаев беременность заканчивается выкидышем или мертворождением, в остальных случаях рождаются недоношенные дети. Кампилобактериоз манифестирует у новорожденных через 12–20 ч после рождения лихорадкой, синдромом дыхательных расстройств, рвотой и диареей. Поражение ЦНС имеет вид менингита или менингоэнцефалита. Морфологические изменения заключаются в кистозной дегенерации и геморрагических некрозах головного мозга. Выздоровление наступает очень редко, при этом формируется грубая резидуальная патология.

У новорожденных может развиваться изолированная кампилобактерная кишечная инфекция. Она не сопровождается повышением температуры тела, рвоты нет. Наиболее часто бывает умеренно выраженная диарея с учащением и разжижением стула и появлением в испражнениях небольшого количества слизи и прожилок крови. Заболевание не сопровождается выраженными признаками дегидратации, метеоризмом и абдоминальным болевым синдромом, его длительность — не более 7 сут.

Диагностика

В клиническом анализе крови отмечается нейтрофильный лейкоцитоз и ускорение СОЭ.

Этиологическая расшифровка диагноза кампилобактериоза основана на выделении кампилобактеров из фекалий, промывных вод желудка, рвотных масс; при генерализованных формах возбудитель можно обнаружить в крови, ликворе, моче, гнойно-воспалительных очагах, околоплодных водах. Для бактериологического исследования используют питательные среды (кровяной эритрит агар, угольный эритрит агар, кампилобакагар и др.) с созданием микроаэрофильных условий. ДНК кампилобактеров в фекалиях и другом биоматериале может быть обнаружена молекулярно-генетическими методами (ПЦР). Антигены кампилобактеров выявляются в РИФ, ИФА, реакции латекс-агглютинации.

Серологическая диагностика имеет вспомогательное значение и в основном используется для проведения серо-эпидемиологических исследований или ретроспективной диагностики осложнений. Антикампиллобактерные антитела могут быть определены в ИФА, РИФ, РНГА. Используют метод парных сывороток или раздельное определение антител классов IgM и IgG. Для первичной инфекции типичны антитела, принадлежащие IgM и IgG, в высоких титрах, при повторном инфицировании бывают только высокие титры антител класса IgG.

Лечение

Терапия кампилобактериоза строится по общим принципам лечения кишечных инфекций и включает диетотерапию, регидратацию, прием сорбентов, пробиотиков, ферментных препаратов и т.п.

Кампилобактериоз обычно протекает благоприятно, и, следовательно, не всегда требуется антибактериальная терапия. У больных с отягощенным преморбидным фоном, со среднетяжелыми и тяжелыми формами, особенно при генерализованных вариантах, необходимо применять этиотропные препараты. Кампилобактерии чувствительны к макролидам (азитромицин, кларитромицин, джозамицин, эритромицин), фторхинолонам (ципрофлоксацин), тетрациклинам (доксциклин), рифаксимину, аминогликозидам (амикацин, гентамицин), хлорамфениколу (Левомецетину[®]). Эти антибиотики способствуют стиханию клинических проявлений и предотвращают рецидивы и осложнения.

Прогноз

Кампилобактериоз заканчивается в основном выздоровлением. Неблагоприятный прогноз возможен при генерализованных формах заболевания.

Профилактика

Ведущее значение в профилактике кампилобактериоза имеет ветеринарный и санитарный контроль, направленные на предупреждение контаминации кампилобактерами продовольственного сырья и пищевых продуктов; обеспечение качества воды в водосточниках и распределительных сетях; соблюдение требований по содержанию открытых водоемов; соблюдение требований по обеспечению условий труда в животноводческих и птицеводческих хозяйствах; обеспечение содержания, эксплуатации, соблюдения противоэпидемического режима лечебно-профилактических (в первую очередь акушерских стационаров), детских дошкольных и других организаций и т.п. Важную роль имеет гигиеническое воспитание населения. Больных, подозрительных на кампилобактериоз, изолируют из организованных коллективов. Госпитализация больных кампилобактериозом и подозрительных на заболевание проводится по клиническим и эпидемиологическим показаниям. Выписка больных осуществляется после полного клинического выздоровления и нормализации всех показателей функционального состояния организма. Дети, посещающие детские общеобразовательные учреждения, школы-интернаты, летние оздоровительные учреждения, а также находящиеся в закрытых учреждениях с круглосуточным пребыванием, допускаются к посещению этих учреждений при наличии отрицательного результата лабораторного обследования на кампилобактериоз.

За реконвалесцентами устанавливается диспансерное наблюдение в течение месяца после выписки, которое включает проведение 3 клинических осмотров (на 10-й, 20-й и 30-й день) с термометрией и оценкой общего состояния, жалоб, характера стула.

За лицами, подвергшимися риску заражения, устанавливается медицинское наблюдение на 7 дней, которое включает ежедневный опрос, осмотр, термометрию. Обязательному лабораторному обследованию на кампилобактериоз в эпидемическом очаге подлежат больные с симптомами ОКИ.

Вопросы для самоконтроля

1. На каких принципах основаны наиболее распространенные классификации кишечных инфекций?
2. Перечислите клинические проявления различных степеней дегидратации (экспикоза).
3. Дайте характеристику возбудителей кишечных инфекций бактериальной этиологии.
4. Охарактеризуйте возбудителей холеры с указанием особенностей их строения и факторов патогенности.
5. Дайте эпидемиологическую характеристику кампилобактериоза, включая источники инфекции и пути передачи.
6. Укажите основные клинические симптомы кишечных инфекций с учетом этиологии заболевания.
7. Перечислите группы, на которые подразделяются эшерихии, вызывающие заболевания у человека.
8. Объясните механизм развития диарейного синдрома при холере и энтеротоксигенном эшерихиозе.
9. Опишите патогенез брюшного тифа и объясните патоморфологические изменения, наблюдающиеся со стороны желудочно-кишечного тракта.
10. Перечислите характерные клинические симптомы брюшного тифа в период разгара заболевания.
11. Перечислите наиболее частые осложнения шигеллеза.
12. Укажите клинические и лабораторные признаки гемолитико-уремического синдрома, развивающегося при энтерогеморрагическом эшерихиозе.
13. Как проводится лабораторная диагностика кишечных инфекций, вызванных различными возбудителями?
14. Укажите, в каком биоматериале и в какие сроки болезни могут быть обнаружены брюшнотифозные палочки.
15. Дайте характеристику ускоренных методов диагностики, применяемых при холере.
16. Перечислите существующие показания для госпитализации больных кишечными инфекциями.
17. Какими препаратами проводится этиотропная терапия кишечных инфекций, вызванных различными возбудителями?
18. Укажите, каким образом проводится патогенетическая и симптоматическая терапия кишечных инфекций.
19. Перечислите противоэпидемические мероприятия, проводимые при кишечных инфекциях, с учетом этиологии заболевания.
20. Дайте характеристику вакцин, используемых для профилактики кишечных инфекций бактериальной этиологии.

Список литературы

1. Кампилобактериоз у детей. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2017.
2. Лабораторная диагностика холеры: Методические указания (МУК 4.2.2218-07). М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007. 87 с.

3. Методические указания по лабораторной диагностике заболеваний, вызываемых *Escherichia coli*, продуцирующих шига-токсины (STEC-культуры), и обнаружению возбудителей STEC-инфекций в пищевых продуктах: Методические указания (МУК 4.2.2963-11). М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 58 с.
4. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций».
5. СП 3.1.7.2616-10 «Профилактика сальмонеллеза».
6. СП 3.1.1.3473-17 «Профилактика брюшного тифа и паратифов».

Вирусные диареи

В группу вирусных диарей включены инфекции, вызываемые ротавирусами, норовирусами, саповирусами, астровирусами, аденовирусами, пареховирусами, энтеровирусами, коронавирусами, айчивирусами, пикобирнавирусами, торовирусами и др. Вирусные диарейные заболевания характеризуются схожей клинической картиной, протекают обычно по типу гастроэнтерита и имеют в основе развития диареи осмотический механизм. В детском возрасте наиболее часто встречаются ротавирусная и норовирусная инфекция.

Ротавирусная инфекция

Ротавирусная инфекция — острое вирусное заболевание с преимущественным поражением ЖКТ. В основном встречается у детей раннего возраста.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра A08.0. Ротавирусный энтерит.

Этиология

Ротавирусы относятся к семейству *Reoviridae*, роду *Rotavirus* и представляют собой сферическую (икосаэдрическую) частицу, содержащую двунитевую фрагментированную РНК, представленную 11 молекулами (сегментами), каждая из которых кодирует синтез 1–2 белков. Вирусный геном заключен в трехслойный капсид диаметром около 100 нм, состоящий из 6 структурных вирусных белков (viral proteins): VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 и VP7.

VP1, VP3 участвуют в формировании ядра вируса (core) и являются репликационными ферментами (РНК-полимеразой и гуанилилтрансферазой); VP2 составляет внутренний слой; VP6 образует средний слой капсида; VP7 составляет наружный слой; VP4 в виде «шипов» выступает над поверхностью вируса, представляя собой рецептор для связывания с клетками. Белок VP4 при участии трипсина расщепляется на белки VP5 и VP8, что повышает уровень инфекционной активности вируса.

Неструктурные белки ротавируса (NSP — non-structural proteins) включают NSP1 (антагонист интерферона), NSP2 (НТФаза), NSP3 (регулятор трансляции), NSP4 (энтеротоксин), NSP5 и NSP6 (регуляторные фосфопротеины).

Основываясь на антигенной характеристике VP6, выделяют по меньшей мере 10 видов (или групп) ротавирусов (А–J). У человека заболевание вызывают ротавирусы А, В, С, возможно — Е, Н. Наибольшее значение имеет ротавирус А, к которому относится около 90% ротавирусов, поражающих человека

по всему миру. Ротавирус В встречается в основном в азиатских странах (Китай, Индия, Бангладеш, Мьянма и др.). Вид С характеризуется спорадической заболеваемостью во многих странах мира. Ротавирус А был выделен от млекопитающих и птиц; ротавирус В — от свиней, крупного рогатого скота, крыс; ротавирусы С, Е, Н — от свиней; ротавирусы D, F, G — от птиц; I — от кошек; J — от летучих мышей. Ротавирусы человека способны поражать различных животных, в то время как ротавирусы животных обычно не вызывают заболевание у человека, но приводят к формированию протективного иммунитета, защищающего от инфицирования человеческим ротавирусом. Серотипы разных видов (групп) не способны к перекрестной нейтрализации.

Ротавирусы подразделяются на генотипы (или серологические типы) G (по VP7 белку, который является гликопротеином — glycoprotein) и P (по VP4 белку, чувствительному к действию протеаз — protease-sensitive). Так как результаты серотипирования и генотипирования VP7 совпадают, то генотипы и серотипы являются синонимами, и G-типы обозначают как G1, G2 и т.д. Для P-типов существует больше P-генотипов, чем P-серотипов, поэтому была введена двойная номенклатура. Например, P1A[8], обозначающая P-серотип 1A и P-генотип 8, либо просто указывают P-генотип, для чего цифры заключают в квадратные скобки (например, P[4]). Ротавирус А имеет не менее 32 генотипов G и 47 генотипов P. Наиболее распространены в человеческой популяции генотипы G1-G4, G9, G12, P[4], P[6], P[8], их комбинации G1P1A[8], G2P1B[4], G3P1A[8], G4P1A[8], G9P1A[8], G12P1A[8] и др. Структурные белки наружного слоя VP4 и VP7 определяют процесс адсорбции вируса и его проникновение в клетку, а антитела к этим белкам имеют протективное значение.

Для ротавирусов характерна способность к обмену генетическим материалом путем реассортации сегментов генома во время коинфекции, с образованием жизнеспособных вирионов.

Цикл репродукции ротавируса включает: прикрепление к энтероцитам при помощи белков VP4 и VP7; проникновение в клетку; синтез РНК(+)-нити, опосредованный VP1, VP3 и VP2 белками; формирование вироплазмы, т.е. зоны цитоплазмы клетки, где происходит сборка вирусных частиц; синтез РНК(-)-нити; сборка вирусов с образованием двойного белкового слоя; созревание вирусов и выход трехслойных частиц из клеток.

Ротавирус человека служит причиной большинства случаев гастроэнтерита, регистрируемых в мире. Он длительно сохраняет свою жизнеспособность в фекалиях и относительно устойчив к обычно применяемым дезинфицирующим средствам.

Эпидемиология

Источник инфекции — больной человек или вирусоноситель. Особенно опасны больные в остром периоде болезни. Выделение вируса с фекалиями начинается с момента появления первых клинических симптомов и достигает максимума на 3–5-й день от начала заболевания. Затем концентрация вируса в фекалиях быстро снижается, и у большинства больных его выделение прекращается после 7–10-го дня болезни. В редких случаях выделение вируса

с испражнениями может затягиваться до 2–3 нед или дольше (до 50 и более дней). Могут выделять вирус с фекалиями и внешне здоровые люди, находящиеся в контакте с больными ротавирусным гастроэнтеритом (бессимптомная инфекция). Чаще всего возбудитель передается от человека человеку контактно-бытовым путем, через инфицированные игрушки, предметы обихода, белье и др. Возможно внутрибольничное распространение ротавирусной инфекции. Описаны пищевые и водные вспышки. Возможен аэрогенный путь заражения при вдыхании пыли со взвешенными частицами фекалий, содержащих вирус. Ротавирусным гастроэнтеритом болеют преимущественно дети в возрасте от 9 мес до 2 лет. Дети первых 2–3 мес жизни болеют относительно редко из-за пассивного иммунитета, полученного трансплацентарно. При отсутствии иммунитета у матери могут заболевать и новорожденные. В течение первых 3 лет жизни ротавирусной инфекцией успевают переболеть практически все дети, о чем свидетельствует частое обнаружение специфических антител в крови здоровых детей.

Ротавирусные инфекции возникают в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек. Наибольшее число случаев регистрируют зимой и весной.

Патогенез

Попав в ЖКТ, ротавирусы должны преодолеть желудок, в кислой среде которого они разрушаются. Оказавшись в тонкой кишке, ротавирус проникает в энтероциты, где происходит его размножение. Вирус инфицирует преимущественно зрелые энтероциты тонкой кишки, связываясь при помощи белков VP4 и VP7 с сиалогликанами (ганглиозиды GM1 и GD1a) или с HBGA (histo-blood group antigens) антигенами.

Механизм развития диарейного синдрома включает: действие белка NSP4 — вирусного энтеротоксина, нарушение процессов всасывания после разрушения энтероцитов и рефлекторную реакцию, опосредованную активацией нервной системы кишечника.

NSP4 является интегральным мембранным белком, вовлеченным в процесс репликации, транскрипции, морфогенеза вирусных частиц, и участвует в индукции иммунного ответа. NSP4 является первым выявленным у вирусов энтеротоксином. В экспериментах было доказано, что введение очищенного NSP4-пептида вызывает диарейный синдром. Также оказалось, что при ротавирусной инфекции диарейный синдром опережает морфологические изменения слизистой кишечника. Причиной этого является действие энтеротоксина. NSP4, секретлируемый из клеток, инфицированных ротавирусом, попадает в эпителиальные клетки кишечника. Механизм действия энтеротоксина предположительно связывают с функционированием NSP4 в качестве виропорина, образующего трансмембранные ионные каналы в эндоплазматическом ретикулуме, что приводит к увеличению уровня внутриклеточного кальция, выходящего из эндоплазматического ретикулума в цитоплазму, и активации ионных насосов клеточной мембраны (Ca^{2+} -зависимый Cl-секреторный механизм) с выходом ионов хлора в просвет кишечника. Кроме того, энтеротоксическое действие NSP4 связывают с ингибированием системы ко-транспорта Na^+ и глюкозы (sodium-glucose co-transporter-1), отвечающей за их абсорб-

ию энтероцитами. Возможно, что NSP4 также стимулирует высвобождение эффекторных пептидов из кишечных эндокринных клеток и цитокинов, простагландинов, оксида азота из энтероцитов, которые, стимулируя нервную систему кишечника, способствуют усилению секреции хлоридов. Влияние NSP4 на функционирование ионных каналов и проницаемость мембран нейронов может быть причиной развития судорожного синдрома и других неврологических проявлений при ротавирусной инфекции.

Внедрение ротавирусов в энтероциты заканчивается дистрофическими изменениями и частичным разрушением эпителия кишечных ворсинок, где локализируются ферменты дисахаридазы. Их недостаточное поступление в просвет кишечника обуславливает накопление нерасщепленных дисахаридов. Нерасщепленные дисахариды и невсосавшиеся простые сахара во все возрастающем количестве попадают в толстую кишку, вызывая повышение осмотического давления в ее просвете, что привлекает воду в просвет кишки и препятствует ее всасыванию. Вследствие этих изменений возникает диарейный синдром, чему способствуют снижение активности натрий-калий-аденозинтрифосфатазы и усиление перистальтики кишечника.

Энтерохромаффинные клетки кишечника, пораженные ротавирусом, отвечают повышением секреции 5-гидрокситриптамина (серотонина). Возможную роль в этом процессе играет белок NSP4, повышающий внутриклеточный уровень кальция. 5-гидрокситриптамин воздействует на афферентные нервы тонкой кишки, что приводит к усилению моторики кишечника. Раздражение ветвей блуждающего нерва, в свою очередь, приводит к патологической импульсации в рвотный центр, расположенный в стволовых структурах мозга, и сопровождается появлением рвоты. На возникновение рвоты влияет также задержка опорожнения желудка, зависящая от градиента давления между желудком и двенадцатиперстной кишкой, возникающая под влиянием сложного комплекса нейрогуморальных воздействий, включающих желудочно-кишечные гормоны (такие как секретин, гастрин, глюкагон и холецистокинин) и активацию нервных окончаний рецепторов двенадцатиперстной и верхней части тощей кишки.

У большинства инфицированных ротавирусы проникают в кровоток. В этих случаях цельные вирионы, РНК ротавируса, ротавирусные антигены могут обнаруживаться в сыворотке крови и различных тканях организма хозяина (ликворе, сердце, почках, легких и др.). Виремия и антигенемия коррелирует с выраженностью лихорадки и частотой рвоты. Ротавирус может реплицироваться в лейкоцитах периферической крови, печени, желчевыводящих путях, поджелудочной железе и других тканях, вызывая развитие билиарной атрезии (в эксперименте) и панкреатита. Однако внекишечные клинические проявления ротавирусной инфекции развиваются обычно при определенных условиях, как правило, у иммунокомпрометированных больных.

В ходе инфекционного процесса в крови накапливаются специфические антитела, относящиеся в первые дни болезни к классу IgM, а начиная со 2–3-й недели болезни — к классу IgG.

В просвете кишечника обнаруживают секреторные иммуноглобулины. Вируснейтрализующие антитела находят также в грудном молоке, особенно

в молозиве. Присутствием этих антител объясняют редкость заболеваний ротавирусной инфекцией детей, находящихся на грудном вскармливании. Напряженность местного и общего постинфекционного иммунитета бывает недостаточной, поэтому встречаются повторные случаи ротавирусного гастроэнтерита уже спустя 6–12 мес после перенесенного заболевания. Причиной повторных заболеваний может быть заражение другим типом ротавируса.

Патоморфология

Наибольшие морфологические изменения наблюдают в верхних отделах тонкой кишки. Отмечают гиперемию и отечность слизистой оболочки. При микроскопическом исследовании обнаруживают участки слизистой оболочки со сглаженной поверхностью. Ворсинки укорочены, атрофированы, эпителиальные клетки на некоторых из них разрушены. Отмечают углубление крипт, явления клеточной инфильтрации собственной пластинки. В энтероцитах отмечают дистрофию с набуханием митохондрий, расширением цистерн эндоплазматической сети и скоплением вирусных частиц. В отличие от кишечных инфекций, вызванных инвазивными бактериальными патогенами, ротавирусная инфекция приводит к развитию ограниченного воспалительного ответа с непродолжительным диарейным синдромом. Содержание таких воспалительных маркеров, как сывороточный С-реактивный белок и фекальный кальпротектин, у детей с ротавирусной инфекцией практически не изменяется. В тяжелых случаях возможны поражения и других органов, но они не отличаются строгой специфичностью.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет 1–5 сут. Заболевание начинается остро или даже бурно, с рвоты, болей в животе, расстройства стула и подъема температуры тела до 37,5–38 °С, реже до 39 °С. Сначала рвотные массы обильные, с примесью пищи, затем становятся водянистыми, с примесью слизи в виде плавающих хлопьев.

Постоянно имеют место тошнота, снижение аппетита. Стул обычно учащается до 5–15 раз в сутки, водянистый, обильный, желтого или желто-зеленого цвета, пенистый, с резким запахом. У некоторых больных стул бывает мутно-белесоватым или отрубевидным и внешне напоминает испражнения больных холерой. Дети старшего возраста жалуются на боли в животе, преимущественно в эпигастрии или вокруг пупка. Боли обычно постоянные, но возможны и схваткообразные сильные боли, имитирующие приступ кишечной колики. Императивные позывы к дефекации возникают внезапно, сопровождаются урчанием в животе, иногда слышимым на расстоянии, заканчиваются громким отхождением газов и брызжущим стулом. После дефекации больные испытывают облегчение. Слизистые оболочки мягкого нёба, язычка, нёбных дужек частично гиперемированы и слегка отечны. У некоторых больных на гиперемированных участках слизистой оболочки обнаруживается зернистость. Печень и селезенка не увеличены. Сигмовидная кишка не спазмирована. В тяжелых случаях бывают сильная слабость, головная боль, головокружение, познбливание, судороги и даже потеря сознания.

Вследствие быстрой потери воды и электролитов у детей 1-го года жизни возможно развитие изотонической или гипертонической дегидратации. В этих случаях отмечают падение массы тела, вздутие живота, снижение тургора тканей.

Изменения периферической крови непостоянны. В начале заболевания возможен умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом, на высоте клинических проявлений чаще встречается лейкопения с лимфоцитозом, СОЭ не меняется.

Течение

Заболевание протекает циклично. Повышение температуры тела и симптомы интоксикации отмечают в течение первых 2–3 сут. Длительность диарей — 3–6 сут. Общая продолжительность болезни — около 7–10 сут. В тяжелых случаях возможно и более длительное течение. У лиц с иммунодефицитными состояниями (гемобластозы, солидные опухоли, ВИЧ-инфекция и др.) возможно развитие хронического процесса с упорной диареей и выделением ротавируса из фекалий, реже — с поражением других органов.

Прогноз

Прогноз практически всегда благоприятный. Летальные исходы возможны лишь у детей 1-го года жизни в результате тяжелой дегидратации с сердечно-сосудистой и почечной недостаточностью.

Осложнения

Осложнения обусловлены присоединением бактериальной или вирусно-бактериальной инфекции и встречаются практически только у детей раннего возраста. Имеются сообщения о связи ротавирусов с поражением нервной системы (менингит, энцефалит, судорожный синдром). Ротавирус может являться триггерным фактором развития целиакии, сахарного диабета I типа, миастении у лиц с генетической предрасположенностью.

Диагностика

Ротавирусный гастроэнтерит диагностируют на основании совокупности клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Для ротавирусного гастроэнтерита особенно характерно внезапное появление обильного водянистого, пенистого стула без патологических примесей, приступообразных болей в верхней половине живота, громкого урчания, императивных позывов на дефекацию с умеренной кратковременной интоксикацией. Диагностика существенно облегчается при эпидемической вспышке или в семейном очаге инфекции, что бывает преимущественно зимой и весной. Диагноз подтверждает обнаружение РНК ротавируса методом ПЦР и ротавирусного антигена методами ИФА, реакции латекс-агглютинации, иммунохроматографии в фекалиях; по показаниям — в другом биоматериале.

Ротавирусный гастроэнтерит дифференцируют с норовирусной инфекцией, эшерихиозом, сальмонеллезом, легкими формами холеры, энтеровирусной диареей и др.

Лечение

Всем больным ротавирусным гастроэнтеритом назначают диету в соответствии с тяжестью заболевания и возрастом ребенка по общим принципам терапии кишечных инфекций. Детям старшего возраста следует ограничить

количество углеводов и увеличить содержание белка в пище. Этиотропная терапия не разработана.

Ведущую роль в лечении ротавирусной инфекции играет оральная и парентеральная регидратационная терапия. Для восстановления водно-электролитного баланса, а также поддержания нормальной микрофлоры кишечника используется РЕГИДРОН Био, в состав которого входят электролиты. Входящая в состав глюкоза является источником энергии, обеспечивающим основные потребности организма. Бактерии *Lactobacillus rhamnosus* GG способствуют восстановлению и поддержанию нормальной микрофлоры кишечника, пребиотический компонент мальтодекстрин стимулирует рост *Lactobacillus rhamnosus* GG и нормальной микрофлоры кишечника. Раствор предназначен для перорального приема вне зависимости от употребления еды. При диарее рекомендуется употреблять препарат в объеме 5–100 мл с временным интервалом 3–5 мин, также возможно применение непосредственно через назогастральный зонд с таким же временным промежутком. При легкой форме патологии суточная дозировка рассчитывается 40–50 мл/1 кг, при среднетяжелой форме диареи — 80–100 мл/кг.

Ферменты трипсин, пепсин, панкреатин, протеазы и другие увеличивают инфекционность вируса и способствуют разрыхлению клеточных мембран. Учитывая это, ферментные препараты могут назначаться при стихании инфекционного процесса и расширении диеты. Показано проведение энтеросорбционной терапии [полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель[®]), смектит диоктаэдрический (Смекта[®], Неосмектин[®])] и назначение пробиотиков [Энтерол[®], лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (Аципол[®]) и др.].

Профилактика

Необходимы раннее полное выявление больных и их своевременная изоляция, а также соблюдение санитарно-гигиенического режима в семье и детском учреждении. В предупреждении внутрибольничного инфицирования важнейшую роль играют максимальное разобщение больных, ношение респираторных масок, применение дезинфицирующих растворов и др. Профилактическое значение имеет грудное вскармливание.

Больные ротавирусной инфекцией подлежат изоляции в течение 7 дней в домашних условиях или в условиях стационара; госпитализация осуществляется по клиническим и эпидемиологическим показаниям. Реконвалесценты могут быть допущены в организованный коллектив (в том числе детский) на основании справки врача о выздоровлении без дополнительного вирусологического обследования. За лицами, подвергшимися риску заражения, устанавливается медицинское наблюдение сроком на 7 дней; обследованию на ротавирус подлежат только пациенты с симптомами кишечной инфекции.

Вакцинопрофилактика

В мире широко используются 2 ротавирусные вакцины: вакцина RV5 [вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая (РотаТек[®]) (Мерк, США)] и вакцина RV1 [ротарикс[®] (GlaxoSmithKline, Бельгия)].

Вакцина RV5 [вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая (РотаТек[®])] содержит пять живых реассортантных чело-

веческих и бычьих ротавирусов, которые экспрессируют белки ротавируса человека VP7 генотипов G1, G2, G3, G4 и VP4 генотипа P1A. Вакцина вводится трехкратно детям в возрасте от 6 до 32 нед независимо от времени приема пищи и любой жидкости. 1-я доза вводится в возрасте от 6 до 12 нед; последующие дозы — с интервалом между введениями от 4 до 10 нед. Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая (РотаТек®) лицензирована в России.

Вакцина RV1 представляет собой одновалентную живую аттенуированную вакцину против человеческого вируса, содержащую штамм ротавируса 89-12, который был выделен у ребенка с гастроэнтеритом, вызванным ротавирусом G1P. В России не зарегистрирована. Разрабатываются и лицензируются в различных странах аттенуированные оральные ротавирусные вакцины на основе других штаммов (например, G9P8). Изучается эффективность инактивированных (цельновирсионных, рекомбинантных, ДНК) вакцин с целью создания безопасных препаратов, доступных для использования, в том числе в старших возрастных группах.

Норовирусная инфекция

Норовирусная инфекция — острое вирусное заболевание с преимущественным поражением ЖКТ.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра A08.01. Острая гастроэнтеропатия, вызванная возбудителем *Norwalk*.

Этиология

Норовирусы (вирус Норфолк, *Norwalk virus*) относятся к семейству *Caliciviridae*, роду *Norovirus*. Норовирусы представляют собой мелкие безоболочечные частицы икосаэдрической формы, диаметром 27 нм. Геном представлен одноцепочечной РНК (+) нитью длиной ~7500 нуклеотидных оснований, которая у норовирусов человека содержит 3 открытые рамки считывания (open reading frames). ORF1 кодирует синтез неструктурного полипротеина, который расщепляется вирусной протеазой на 7 неструктурных белков (NS1–7), включающих РНК-зависимую РНК-полимеразу (NS7), НТФазу (NS3), протеазу (NS6) и др. ORF2 и ORF3 кодируют большой (major) (VP1) и малый (minor) (VP2) капсидные белки соответственно, составляющие вирусный капсид. Зрелый вирион содержит 180 белков (90 димеров) VP1, расположенных таким образом, что на поверхности вируса образуются чашеобразные впадины [*calyx* (лат.) — чашка; отсюда название калицивирусы]. Большой капсидный белок делится на три домена: N-концевой домен, промежуточный капсидный S-домен (shell — оболочка) и P-домен (protruding — выступающий). Домен P подразделяется на 2 основных субдомена — P1 и P2. Большинство эпитопов, связывающихся с клеточными рецепторами HBGA (histo-blood group antigens), расположены в субдомene P2, выступающем над поверхностью вируса. P2 характеризуется наибольшей вариабельностью аминокислотной последовательности и кодирующего ее участка РНК. Он же является мишенью для вируснейтрализующих антител. Белок VP2 содержится в каждом вирионе в 1–2 эк-

землярах, предположительно принимая участие в упаковке вирусной РНК и стабилизации структуры вирусного капсида.

На основании различий большого структурного протеина норовирусы подразделяются по меньшей мере на 7 генетических групп (GI-GVII), из которых для человека патогенны GI, GII, GIV. Наиболее часто заболевание у человека вызывают норовирусы геногруппы GII. Геногруппы подразделяются на многочисленные (более 40) генотипов. Норовирусы длительно сохраняются в окружающей среде и характеризуются устойчивостью к стандартным дезинфицирующим средствам.

Эпидемиология

Норовирусная инфекция широко распространена во всем мире. В развитых странах с этим вирусом связано не менее 30% всех диарейных заболеваний вирусной этиологии. Чаще болеют дети в возрасте до 5 лет. По данным ВОЗ, норовирусы ответственны за ежегодную гибель около 200 тыс. детей, преимущественно в развивающихся странах. По данным серологического обследования, практически у всего детского населения России в сыворотке крови обнаруживаются вирусспецифические антитела, т.е. большинство детей уже в раннем возрасте переносит скрытые или явные формы норовирусной инфекции. Норовирусной инфекции подвержены также пожилые люди, особенно пребывающие в закрытых учреждениях. Заражение норовирусами происходит в основном фекально-оральным путем. 50% инфицирующая доза при пероральном заражении составляет <math><20</math> вирусных частиц, в то время как с испражнениями больного выделяется от

Норовирус является одним из основных возбудителей sporadic гастронтерита во всем мире. Вместе с тем описаны многочисленные вспышки норовирусной инфекции в медицинских, образовательных учреждениях, отелях, на курортах, круизных лайнерах, в казармах и учебных центрах вооруженных сил и т.п. Причины во всех случаях одинаковы: тесные помещения,

скученность, низкая инфицирующая доза вируса, устойчивость к дезинфектантам. Характерна зимне-весенняя сезонность.

Патогенез

Предположительно повторяет патогенез ротавирусной инфекции. Попав в организм человека через рот или с током воздуха, вирус оказывается в ЖКТ. Норовирусы могут инфицировать различные типы клеток, включая макрофаги, дендритные клетки, Т-, В-лимфоциты и энтероциты, включая М-клетки. Основные изменения происходят в области входных ворот инфекции — тонком кишечнике. После распознавания антигенов НВГА, экспрессированных на поверхности клеток кишечного эпителия, вирусы проникают в энтероциты. Комменсальные кишечные бактерии могут потенцировать выраженность норовирусной инфекции, облегчая транспортировку прикрепившихся к ним вирусов через слой кишечной слизи и сквозь эпителий кишечника к иммуноцитам, а вирусы, в свою очередь, могут стимулировать транзитоз комменсальных бактерий. Норовирусы нарушают структуру слизистой оболочки (в виде гиперплазии крипт, укорочения и утолщения ворсинок и др.). Многие энтероциты остаются интактными, другие характеризуются малозначительными изменениями в виде вакуолизации цитоплазмы, увеличения размеров митохондрий. Отдельные энтероциты и макрофаги подвергаются апоптозу, что может быть результатом непосредственного цитопатического действия норовирусов, поражения соседних клеток выделяемыми из инфицированных энтероцитов веществами и воздействия перфоринов, синтезированных привлеченными в очаг внутриэпителиальными CD8-лимфоцитами. В результате отмечается снижение активности кишечных ферментов (щелочной фосфатазы, сахарозы, трегалазы, лактазы и др.), нарушение расщепления и всасывания пищевых веществ. Собственно воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника выражены слабо. Дискутируется возможность продукции норовирусами веществ, обладающих энтеротоксическим действием, по аналогии с ротавирусной инфекцией. Норовирусы также переносятся через М-клетки кишечного эпителия для доступа к основным иммунным клеткам-мишеням (дендритные клетки, макрофаги, лимфоциты). Инфицированные иммуноциты выделяют различные цитокины, воздействующие на моторную функцию ЖКТ посредством нервно-регуляторных механизмов. Считается, что развивающиеся при норовирусной инфекции нейрогуморальные нарушения с участием биологически активных веществ, желудочно-кишечных гормонов приводят к задержке опорожнения желудка, усилению перистальтики кишечника, способствуя возникновению рвоты и диареи. В составе иммуноцитов норовирусы способны перемещаться по всему организму. Норовирусы могут обнаруживаться в кровотоке, ликворе и других тканях. При экспериментальной норовирусной инфекции у животных норовирусы активно реплицировались в брыжечных лимфоузлах, селезенке; отмечено развитие энцефалитов, менингитов, гепатита, пневмонии, васкулитов, однако соответствие животных моделей патологии человека требуют дальнейшего изучения, так как норовирусы животных имеют некоторые отличия от человеческих.

Клиническая картина

Инкубационным периодом составляет 1–3 сут. Заболевание начинается остро, с появления болей в животе, тошноты и рвоты, которая нередко является основным и ведущим симптомом заболевания. Позднее у большинства больных присоединяется жидкий, водянистый, без патологических примесей стул до 3–5 раз в сутки. Температура тела повышается незначительно и не у всех детей. Общептоксикационный синдром (слабость, вялость, головная боль) выражен неярко. У детей с частой рвотой и обильной диареей развивается обезвоживание. Возможно участие норовирусов в поражении ЦНС (судорожный синдром, энцефалопатия, менингит, энцефалит).

Течение заболевания обычно острое, гладкое, без осложнений. Летальные исходы встречаются редко, в основном у ослабленных больных с тяжелой сопутствующей патологией. Выздоровление наступает через 2–3 сут. У части пациентов норовирусная инфекция протекает бессимптомно.

У лиц с иммунодефицитными состояниями может происходить хронизация процесса с длительным выделением норовируса из фекалий (от нескольких месяцев до нескольких лет). Длительная диарея сопровождается признаками дегидратации и потерей массы тела.

Осложнения

Перенесенная норовирусная инфекция ассоциируется с синдромом раздраженного кишечника. У новорожденных может развиваться некротизирующий энтероколит.

Иммунитет после перенесенного заболевания кратковременный, типоспецифический. Напряженность иммунного ответа начинает ослабевать уже через 6 мес после выздоровления.

Диагностика

Диагноз норовирусной инфекции подтверждается обнаружением в фекалиях, рвотных массах или другом биоматериале РНК норовируса методом ПЦР, а также антигена норовируса при ИФА и иммунохроматографии.

Лечение

Такое же, как при ротавирусной инфекции. Этиотропная терапия не разработана. Ведущую роль играет назначение противорвотных средств [метоклопрамида (Церукала*), домперидона (Мотилака*, Мотониума* и др.)], проведение пероральной или парентеральной регидратации. Для восстановления водно-электролитного баланса, а также поддержания нормальной микрофлоры кишечника используется РЕГИДРОН Био, в состав которого входят электролиты (см. выше). После купирования рвоты назначаются диета, энтеросорбенты, пробиотики.

Профилактика

Включает обеспечение населения качественным водоснабжением, контроль за состоянием объектов общественного питания и пищевой промышленности, создание необходимых социально-бытовых условий проживания населения, неукоснительное соблюдение правил содержания, эксплуатации, а также поддержания противоэпидемического режима лечебно-профилактических, детских дошкольных, образовательных и других учреждений, гигиеническое воспитание населения.

Больные норовирусной инфекцией подлежат изоляции; госпитализация осуществляется по клиническим и эпидемическим показаниям. Изоляция прекращается при клиническом выздоровлении (отсутствие рвоты и диарей). Изоляция лиц, принадлежащих к декретированным группам (работники отдельных профессий, производств и организаций, а также дети, посещающие детские образовательные учреждения, школы-интернаты, летние оздоровительные учреждения, взрослые и дети, находящиеся в других типах закрытых учреждений с круглосуточным пребыванием), проводится до получения отрицательного результата однократного лабораторного обследования и справки о выздоровлении (выписки из стационара), выданной лечащим врачом.

За лицами, подвергшимися риску заражения, устанавливают медицинское наблюдение сроком на 2 дня. Из них на норовирусы обследуют пациентов с симптоматикой кишечных инфекций, а также лиц из декретированных групп вне зависимости от наличия клинических проявлений.

Вакцины против норовирусной инфекции находятся на стадии разработки

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику рота- и норовирусов.
2. Опишите патогенез развития диарейного синдрома при ротавирусной инфекции.
3. Перечислите клинические симптомы, отмечающиеся у больных вирусными диареями.
4. Какими методами лабораторной диагностики можно подтвердить диагноз ротавирусной инфекции?
5. Дайте характеристику вакцин, используемых для профилактики ротавирусной инфекции.

Список литературы

1. Методические указания МУ 3.1.1.2957-11 «Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика ротавирусной инфекции». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 30 с.
2. Методические указания МУ 3.1.1.2969-11 «Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика норовирусной инфекции». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. 36 с.
3. Приказ Минздрава России от 9.11.2012 № 799н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гастроэнтеритах вирусной этиологии тяжелой степени тяжести».

ПРОТЕЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Протейные инфекции составляют большую группу заболеваний под общим названием протеозы, которые вызывают бактерии рода *Proteus*.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра А48. Другие бактериальные болезни, не классифицированные в других рубриках.

Протей долго считали сапрофитом, распространенным в окружающей среде, но в настоящее время сформировалось положение о протейях как услов-

но-патогенных микроорганизмах, возбудителях нозокомиальных инфекций по типу острого гастроэнтерита, пиелонефрита, омфалита и др.

Этиология

К роду *Proteus* относятся несколько видов: *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. penneri*, *P. hauseri*, *P. cibarius*, *P. columbae*, *P. alimentorum*, *P. terrae*, *P. inconstans*. Протеи являются грамотрицательными диморфными бактериями. В жидких средах они представляют собой короткие подвижные палочки длиной 1,0–2,0 мкм с 6–10 перитрихально расположенными жгутиками («плавающие» клетки). «Плавающие» клетки выделяются из экссудатов и гноя. На твердых средах короткие клетки превращаются в гигантские многоядерные «роящиеся» клетки длиной 20–80 мкм, имеющие до 1000 жгутиков. Данное явление получило название феномена «роения», биологический смысл которого заключается в скоординированном движении клеток по твердой поверхности. «Роящиеся» клетки — основная морфологическая форма, способная к адгезии.

Вирулентность протей связана с несколькими факторами, включающими фимбрины, адгезины, жгутики; ферменты (уреазу, металлопротеиназу ZarA); токсины (гемолизины, протейный токсин-агглютинин (Pta), эндотоксин — липополисахарид клеточной стенки) и др. В выделении и доставке во внешнюю среду или в эукариотические клетки факторов патогенности принимают участие бактериальные системы секреции I, III, IV, V, VI типов, Sec и Tat. Протеи хорошо растут на питательных средах Плоскирева, Эндо, висмут-сульфит агаре, селективной среде с маннитом и желчью, агаре тройном сахарном с цитратом железа и др. Наибольшее значение в патологии человека имеют виды *P. mirabilis* и *P. vulgaris*.

Эпидемиология

Бактерии рода *Proteus* распространены повсеместно в окружающей среде и составляют часть нормальной микрофлоры ЖКТ человека и животных. Их выделяют из почвы, воды и атмосферного воздуха. Из-за их протеолитической активности, способности гидролизовать мочевины до аммиака и диоксида углерода, а также осуществлять окислительное дезаминирование аминокислот эти бактерии участвуют в разложении органических веществ животного происхождения. В стационарах протеи можно обнаружить на предметах ухода за больными, медицинской аппаратуре, санитарно-гигиеническом оборудовании. Столь широкое распространение этих бактерий и формирование госпитальных штаммов объясняют широким применением антибиотиков и высокой резистентностью протей к большинству из них. В отделениях для новорожденных протеи могут вызвать экзогенную нозокомиальную инфекцию. В целом среди возбудителей госпитальных инфекций на долю протеев приходится около 10%.

Источник инфекции — больной или бактериовыделитель. Наибольшую опасность представляют больные с кишечной протейной инфекцией, так как при этом возбудитель выделяется с испражнениями в огромных количествах (до 10^7 – 10^8 бактерий в 1 г фекалий). Однако и при гнойно-воспалительных процессах (нагноение операционных ран, ожоговых поверхностей, остеомиелит, отит, флегмоны и др.), а также при заболеваниях мочевых путей

протейной этиологии происходит значительное выделение протей в окружающую среду.

Восприимчивы к протейной инфекции новорожденные и дети раннего возраста, лица с аномалиями и поражением мочевых путей, а также ослабленные различными заболеваниями и хирургическими вмешательствами. Инфекция передается контактным и пищевым путем через инфицированные продукты (мясо, рыба, творог, фруктово-овощные смеси), а также предметы ухода, медицинскую аппаратуру, инструменты. Заболевания протеозами регистрируют в течение всего года, преобладает спорадическая заболеваемость.

Патогенез и патоморфология

Входные ворота при протеозах — ЖКТ, мочевые пути, раневые и ожоговые поверхности. В месте адгезии протей выделяют токсины и ферменты, подавляют сопутствующую микрофлору, угнетают барьерные функции клеточных систем макроорганизма, тормозят фагоцитоз. Гемолизины протей, являющиеся порообразующими токсинами, вызывают лизис клеток. Р_{1a} обладает протеазной активностью, оказывая цитотоксический эффект. Металлопротеиназа ЗарА расщепляет антитела, факторы комплемента, фибронектин, актин, коллаген, повышает проницаемость кровеносных сосудов. Колонизация мочевых путей облегчается выработкой протеей уреазы — фермента, расщепляющего мочевины, что приводит к ощелачиванию мочи, воспалению, нарушению целостности эпителия мочевых путей, снижению его резистентности, способствует образованию кристаллов и камней. Важная роль отводится способности протей образовывать биопленки.

В тонкой кишке протей вызывают развитие энтерита, энтероколита в зависимости от дозы и вирулентности штамма возбудителя и состояния макроорганизма. В ближайшие часы после инфицирования часть бактерий проникает в стенку кишки и гематогенным, а возможно, и лимфогенным путем заносится в органы, где возбудитель сохраняется и, вероятно, размножается в течение нескольких дней. При наличии условий возникают вторичные очаги, которые при снижении резистентности организма могут обусловить локальные инфекционные процессы или вторичную бактериемию. Таким образом, при экзогенном заражении протей способны не только вызвать кишечную инфекцию, но и сделать кишечник источником потенциальной эндогенной инфекции различной локализации.

Клинические проявления

Протей вызывают гнойно-воспалительные процессы на коже и мягких тканях, в костной ткани, поражения мочевых путей, ЖКТ, вещества головного мозга, мозговых оболочек, уха, придаточных пазух, легких, генерализованную инфекцию (сепсис) и др. У детей в основном поражается ЖКТ. На втором месте по частоте находится инфекция мочевой системы.

При кишечной инфекции заражение происходит в результате контакта с больными диареей или при употреблении инфицированной протеей пищи. Инкубационный период колеблется от нескольких часов до 2 сут. Заболевание развивается остро, начинается с общеинфекционных симптомов и нарушения

функции ЖКТ. В 1-й день болезни температура тела повышается до $37,5-38,5^{\circ}\text{C}$ и сохраняется повышенной 5-7 сут и дольше. Appetit ухудшается (у некоторых больных — вплоть до анорексии). Наиболее часто возникают гастроэнтерит и энтерит, реже — гастроэнтероколит и энтероколит. Повторная рвота (3-5 раз в сутки) бывает первые 2-3 дня. Стул водянистый, желто-зеленого цвета, зловонный, с неперевавленными комочками пищи, с непостоянной примесью слизи, от 5 до 10 раз в сутки. У трети больных отмечают метеоризм и боли в животе. У половины больных увеличена печень и у трети — селезенка.

У детей 1-го года жизни развивается эксикоз I-II степени. Это проявляется потерей массы тела, сухостью кожи и слизистых оболочек, уменьшением эластичности кожных покровов и снижением тургора мягких тканей. Нарушения сердечно-сосудистой системы проявляются приглушением тонов сердца, относительной тахикардией, иногда — систолическим шумом. Патологические изменения легких могут проявляться токсической одышкой или развитием пневмонии. В разгар заболевания наблюдают олигурию с умеренным количеством белка в моче. В периферической крови у половины больных регистрируют лейкоцитоз, нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг; СОЭ умеренно повышена.

Продолжительность кишечной инфекции — 5-10 сут; дольше всех симптомов сохраняется дисфункция кишечника со вторичными нарушениями пищеварения (дисахаридазная недостаточность и др.). Морфологические изменения в кишечнике представлены острым серозным энтеритом. Гистологически выявляют полнокровие, отек стенок кишок и поверхностные дефекты. В слизистой оболочке и подслизистом слое кишки обнаруживают лимфогистиоцитарные инфильтраты. В остальных внутренних органах наблюдают дистрофические процессы; может развиваться пневмония. При затяжном энтероколите нередко возникают глубокие множественные язвы диаметром 0,2-0,5 см с приподнятыми краями, в отдельных случаях они располагаются в области единичных лимфатических фолликулов.

Поражение мочевых путей обычно бывает у детей с аномалией развития почек и органов мочевой системы. Частое поражение мочевых путей связано с выработкой протейами фермента уреазы, способствующей нарушению целостности эпителия мочевых путей и внедрению возбудителя в эти ткани. Попав в мочевую систему, протей закрепляются в паренхиме почек, вызывая развитие пиелонефрита.

Клинически протейные пиелонефриты проявляются тупыми болями в поясничной области, субфебрильной температурой тела и повышенной утомляемостью; возможна транзиторная артериальная гипертензия. В моче умеренное количество лейкоцитов, небольшое число эритроцитов и 2-3-кратное повышение уровня белка. Изменения мочевого осадка сопровождаются упорной бактериурией, достигающей 10^5 микробных тел и более в 1 мл. Рентгенологически выявляют уменьшение тени почек, «изъеденность» паренхимы чашечек, изменение их конфигурации.

Особенности заболеваний у новорожденных и детей первого года жизни

Вспышки протейной инфекции в отделениях для новорожденных нередки. Инфицирование происходит во влажных кюветах или через аппаратуру.

Протейная инфекция у новорожденных может иметь разнообразную локализацию. Протейная диарея начинается бурно, с подъема температуры тела до $37,5-38^{\circ}\text{C}$, рвоты и жидкого стула с зеленью и слизью. Отмечают вздутие живота, болезненность, урчание по ходу кишечника. В течение первых 2–3 сут на фоне общинфекционного токсикоза развивается дегидратация. Дети отказываются от груди, становятся вялыми, у них появляется токсическая одышка.

Возможна инфекция пупочной ранки — омфалит в сочетании с инфекцией пупочных сосудов в виде септического артериита и флебита, захватывающего пупочную и портальную вены.

Протейная инфекция у новорожденных может развиваться в виде острого гнойного менингита с септицемией. Заболевание начинается внезапно, с подъема температуры тела до 38°C , беспокойства, нарушения ритма дыхания, появления цианоза. У детей резко ослабевают сосательный рефлекс, возникают спастические судороги в конечностях, гемипарезы; дети пронзительно кричат. В крови отмечают лейкоцитоз, в спинномозговой жидкости — плеоцитоз с преобладанием нейтрофилов (до 70–90%). Если ребенок выживает, то наблюдаются отставание в психомоторном развитии и судорожные припадки.

Диагностика

Проводят бактериологическое исследование испражнений, рвотных масс, мочи, крови, ликвора, отделяемого из воспалительных очагов на коже и другого биоматериала. Кроме того, на присутствие бактерий исследуют пищевые продукты, воду, смывы с окружающих больного предметов, медицинской аппаратуры, лекарственные растворы. При обнаружении у больного с кишечной дисфункцией более 10^5 колониеобразующих протейных клеток в 1 г испражнений можно диагностировать протейную инфекцию; 10^5 и более протейных бактериальных клеток в 1 мл мочи также свидетельствует о протейной этиологии патологического процесса в мочевых путях. Микробиологическое исследование включает определение чувствительности выделенного возбудителя к антибактериальным препаратам. Разработанные тесты для определения ДНК, антигенов протей и специфических антител имеют ограниченное применение.

Лечение

Препаратами выбора для этиотропной терапии инфекции, вызванной *P. mirabilis*, являются цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим), препаратами резерва — аминогликозиды. Растет устойчивость к ампициллину, триметоприму/сульфаметоксазолу, фторхинолонам. При заболеваниях, ассоциированных с *P. vulgaris* и *Proteus spp.*, препаратами выбора служат цефалоспорины IV поколения (цефепим), цiproфлоксацин, гентамицин. Препаратами резерва являются карбапенемы (меропенем), триметоприм/сульфаметоксазол, пиперациллин/тазобактам. Для лечения и профилактики гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, вызванных *P. mirabilis* и *P. vulgaris*, может быть использован бактериофаг протейный.

При кишечной инфекции протейной этиологии лечение проводится по общим принципам, изложенным в разделе «Острые кишечные инфекции». Для нормализации микрофлоры кишечника в периоде реконвалесценции рекомендуют пробиотики. Для больных с поражением мочевыводящих путей

и почечной паренхимы важно восстановление нормального пассажа мочи. При абсцессах, остеомиелитах показано хирургическое лечение. При нейроинфекциях протейной этиологии проводится инфузионная, дегидратационная, противосудорожная, нейтропротекторная терапия и трансфузия препаратов внутривенных иммуноглобулинов.

Прогноз

Исход тяжелых генерализованных форм протейной инфекции у новорожденных недоношенных детей может оказаться неблагоприятным. ОКИ протейной этиологии заканчиваются, как правило, выздоровлением. Протейная инфекция мочевой системы бывает упорной, с рецидивами; в последние годы часто формируется вялотекущий пиелонефрит, трудно поддающийся лечению.

Профилактика

Большое значение для предупреждения кишечной инфекции имеет соблюдение санитарно-гигиенических правил. Большие трудности представляет борьба с нозокомнальной протейной инфекцией, особенно в палатах для новорожденных и в урологических стационарах. Для снижения риска инфицирования протеем в указанных медицинских учреждениях необходимо наряду с применением дезинфекции и антисептических средств ограничивать до минимума инвазивные манипуляции.

Лицам старше 18 лет с высоким риском развития гнойно-септических осложнений может вводиться подкожно стафило-протейно-синегнойная адсорбированная вакцина, содержащая стафилококковый и синегнойный анатоксины, цитоплазматический антиген стафилококка, поливалентный протейный антиген.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите возбудителей протейной инфекции и дайте их микробиологическую характеристику.
2. Дайте эпидемиологическую характеристику протейной инфекции с указанием путей и факторов передачи.
3. Укажите основные клинические проявления протейной инфекции.
4. Как проводится лабораторная диагностика протейной инфекции?
5. Перечислите препараты выбора для этиотропной терапии протейной инфекции.

Список литературы

1. Брэдли Дж., Нельсон Дж. и др. Антимикробная терапия у детей по Нельсону. М.: ГРАНАТ, 2016. 368 с.
2. Справочник по антимикробной терапии / Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича Смоленск: МАКМАХ, 2013. Вып. 3. 480 с.

КЛЕБСИЕЛЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Клебсиеллезная инфекция, или клебсиеллез, — группа инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, широко распространенных у новорожденных и детей раннего возраста.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

▶ А48. Другие бактериальные болезни, не классифицированные в других рубриках.

Этиология

Клебсиеллы — грамотрицательные неподвижные капсульные палочки размером $0,3-1,5 \times 0,6-6$ мкм, располагающиеся поодиночке, парами или в виде коротких цепочек. Клебсиеллы хорошо растут на питательных средах при температуре $35-37^\circ\text{C}$ и pH 7,2 в виде слизистых куполообразных блестящих колоний. Культуры клебсиелл часто сохраняют жизнеспособность после обработки бактерицидным мылом и дезинфицирующими растворами. К роду *Klebsiella* относят несколько видов: *K. aerogenes*, *K. granulomatis*, *K. grimontii*, *K. kielensis*, *K. michiganensis*, *K. milletis*, *K. oxytoca*, *K. pneumonia* (подвиды *pneumonia*, *rhinoscleromatis* и *ozaenae*), *K. quasipneumoniae*, *K. quasivariicola*, *K. senegalensis*, *K. steroids*, *K. variicola* и др. Серологическая классификация основана на различиях в К-(капсульном) и О-(полисахарид клеточной стенки) антигенах.

Факторами патогенности клебсиелл являются: полисахаридная капсула, защищающая бактерии от неблагоприятных факторов окружающей среды, фагоцитоза, бактерицидной активности сыворотки крови; пилы (фимбрины) типа 1 и 3 — полимерные глобулярные белковые субъединицы, обеспечивающие прикрепление к эпителиальным клеткам мочевого, дыхательного и ЖКТ, а также принимающие участие в образовании биопленок (фимбрины типа 3); сидерофоры (аэробактин, энтеробактин, нерсиннабактин, сальмохелин), связывающие железо для переноса внутрь клебсиеллы; белок наружной мембраны А (OmpA — outer membrane protein A), прикрепляющийся к эпителиальным клеткам; липополисахарид клеточной стенки (эндотоксин), освобождающийся при лизисе бактериальных клеток; цитотоксины (фосфолипаза); термолабильный (LT) и термостабильный (ST) энтеротоксины, схожие по строению и механизму действия с таковыми у кишечной палочки; порообразующий токсин (гемолизин). У клебсиелл обнаружены бактериальные системы секреции (I–VI типов), комплектность которых для разных видов и штаммов клебсиелл устанавливается, служащие для «инъекции» различных эффекторных молекул и токсинов во внеклеточное пространство и другие клетки. Антибиотикорезистентность клебсиелл обуславливается несколькими механизмами, включающими эффлюксные насосы (efflux pump), которые выводят антимикробные препараты из бактериальных клеток, низкую экспрессию поринов OmpK35 и OmpK36 (outer membrane porins), образующих каналы, по которым антибиотики транспортируются внутрь бактерий, синтез ферментов, разрушающих антибиотики.

Основную роль в патологии человека играет *K. pneumonia*, на втором месте идет *K. oxytoca*; реже от больных выделяют другие виды клебсиелл.

Эпидемиология

Клебсиеллы широко распространены в окружающей среде, обнаруживаются в водоемах, сточных водах, почве, на растениях. Клебсиеллы обитают на слизистых оболочках ЖКТ, носоглотки, реже — на коже человека и различных животных (лошадей, свиней, собак, кошек и др.).

Возбудитель передается фекально-оральным, контактным и воздушно-капельным путем. Клебсиеллы, попавшие с выделениями от больных во внешнюю среду, хорошо сохраняются при комнатной и низких температурах; они выживают и размножаются при хранении в холодильнике. Клебсиеллы обладают природной устойчивостью ко многим дезинфектантам и антибиотикам. Большую проблему представляют полирезистентные штаммы клебсиелл, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (Extended-spectrum beta-lactamase), карбапенемазы и др. Значительна роль клебсиелл в формировании внутрибольничных инфекций. Факторами передачи клебсиелл в условиях больницы являются контаминированные медицинской инструментальной, оборудование и руки персонала. Наиболее подвержены клебсиеллезной инфекции недоношенные дети, новорожденные, дети раннего возраста, находящиеся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, лица с тяжелыми соматическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями. Заболеваемость клебсиеллезами групповая и спорадическая, сезонности не отмечается.

Патогенез

Клебсиеллы попадают на слизистые оболочки ЖКТ, мочевыводящих, дыхательных путей, где благодаря факторам адгезии прикрепляются к эпителиальным клеткам, размножаются и при определенных предрасполагающих условиях проникают в подлежащие ткани. Факторы патогенности клебсиелл позволяют им противостоять фагоцитирующим клеткам, бактерицидной активности сыворотки крови, антибактериальным препаратам, что способствует бактериемии и распространению бактерий по организму. Отдельные штаммы *K. pneumoniae* продуцируют энтеротоксины, повышающие секрецию электролитов путем задействования системы циклических нуклеотидов (см. «Энтеротоксигенный эшерихиоз»), что приводит к развитию диарейного синдрома.

К возникновению клебсиеллезной инфекции предрасполагают недоношенность, гипотрофия и врожденные пороки сердца, иммунодефицитные состояния, ОРВИ.

Клинические проявления

По локализации патологического процесса различают клебсиеллезные внутрибольничные и внебольничные пневмонии, клебсиеллезную кишечную инфекцию, клебсиеллезные инфекции мочевыводящих путей, клебсиеллезный менингит, инфекции кожи и подкожной клетчатки, остеомиелит, абсцесс печени, клебсиеллезный сепсис и др.

Клебсиеллезная пневмония, или пневмония Фридлендера, по клинической картине сходна с пневмониями любой другой бактериальной этиологии, например с пневмококковой. Внутрибольничная пневмония диагностируется при развитии не менее чем через 48 ч после поступления больного в стационар. Внутрибольничная пневмония является одной из наиболее опасных нозокомиальных инфекций у пациентов, получающих или не получающих респираторную поддержку. Внебольничные пневмонии клебсиеллезной этиологии достаточно широко распространены, протекают нередко тяжело и являются важной причиной госпитализации больных в отделения интенсивной терапии.

Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 39 °С и выше, озноба, кашля. Кашель становится упорным, с отделением кровянисто-слизистой вязкой мокроты типа «смородинового желе». При аускультации определяются ослабление дыхания над воспалительными очагами и влажные хрипы. Рентгенологически выявляются мелкоочаговые, крупноочаговые, захватывающие несколько сегментов, а также долевые пневмонии. Заболевание протекает преимущественно в тяжелой форме. Как моноинфекция клебсиеллезная пневмония встречается нечасто, но обычно сочетается с респираторно-вирусными или другими бактериальными инфекциями. Морфологическая основа заболевания — интерстициальная бронхопневмония с переходом патологического процесса на альвеолы; наблюдается экссудация с геморрагическим и некротическим компонентом. Пневмония имеет склонность к абсцедированию; в ряде случаев может развиваться гангрена легкого.

Клебсиеллезная кишечная инфекция может протекать по типу гастроэнтероколита, энтероколита, гастроэнтерита и энтерита.

Заболевание начинается с повышения температуры тела до 37–39 °С, рвоты или повторных срыгиваний и жидкого стула. Стул обычно обильный, водянистый, желто-зеленого цвета, с неперевавшими частицами пищи. Примесь крови в испражнениях обнаруживают у 10–12% больных. Дети старшего возраста жалуются на приступообразные боли в животе. У детей раннего возраста отмечают приступы беспокойства, особенно при пальпации живота. Повышенная температура тела удерживается в течение 2–12 сут, в среднем — 3–5 сут. Рвота обычно бывает в первые 2–3 дня от 2 до 8 раз в сутки, в последующие дни она становится редкой или совсем прекращается. Диарея длится от 3 до 10 сут; частота стула варьирует; у отдельных больных возможен стул до 20 раз в сутки и более.

Преобладают среднетяжелые и тяжелые формы болезни. Тяжелые формы проявляются бурным развитием эксикоза в течение 3–6 сут. Выраженность обезвоживания у половины больных достигает II степени. Стул содержит большое количество воды и мутной слизи, его частота — 8–15 раз в сутки. Рвота практически всегда бывает повторной, до 3–7 раз в сутки. Отмечают вялость, заторможенность и резкое ухудшение аппетита. Симптомы инфекционного токсикоза нехарактерны. Изменений паренхиматозных органов не наблюдают. Периферическая кровь реагирует умеренным лейкоцитозом, причем у половины больных отмечают нейтрофилез и у трети больных — повышение СОЭ до 15–20 мм/ч.

Инфекции мочевыводящих путей (уретрит, цистит, пиелонефрит). Повышенный риск инфекций мочевыводящих путей отмечается у детей с нарушением оттока мочи (врожденные аномалии развития уретры, мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и др.), подвергавшихся инструментальным процедурам (катетеризация, цистоскопия и др.). Симптоматика инфекций мочевыводящих путей клебсиеллезной этиологии сходна с другими инфекциями мочевыводящих путей. Клинически уретрит проявляется дизурическими расстройствами, выделениями из уретры, цистит — поллакиурией, болезненностью и urgenностью мочеиспускания, пиелонефрит — повышением температуры

тела, нередко — до фебрильных цифр, тошнотой, рвотой, болями в поясничной области, поллакиурией и дизурией. У ослабленных больных инфекция мочевыводящих путей сопровождается бактериемией и развитием уросепсиса, протекающего с признаками системного воспаления, симптомами органной дисфункции и гипотонии.

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) вызывается *K. oxytoca*. Развивается на фоне приема амоксициллина, ампициллина/сульбактама, цефалоспоринов, фторхинолонов, кларитромицина и других антибактериальных препаратов. Основной патогенетический механизм развития ААД связан с угнетением нормальной флоры кишечника и размножением условно-патогенных микроорганизмов. Помимо прочего, *K. oxytoca* продуцирует цитотоксины (клебоксимин и его производное — тиливаллин), являющийся сильным индуктором апоптоза. Клиническая симптоматика обычно возникает через 3–14 дней от начала приема антибиотиков. Характерным является развитие сегментарного геморрагического колита, проявляющегося болями в животе, частым жидким стулом с примесью крови; симптомы интоксикации выражены слабо или отсутствуют. При колоноскопии выявляют отечность слизистой, кровоизлияния, эрозии, язвы, чаще в правом отделе толстой кишки; псевдомембраны отсутствуют.

Паховая гранулема (донованоз) вызывается *K. granulomatis*. Передается обычно половым путем. Проявляется образованием в аногенитальной области безболезненных изъязвляющихся узелков. При диссеминации процесса возникают поражения внутренних органов, костей, суставов.

Особенности заболевания у новорожденных и детей первого года жизни

Заболевание обычно возникает у недоношенных с явлениями пренатальной дистрофии и энцефалопатии. В патологический процесс могут вовлекаться различные органы и системы, но все же чаще возникают кишечная инфекция и пневмония. Кишечная инфекция начинается остро, с бурным развитием кишечного синдрома, гемодинамических и метаболических нарушений. Дети отказываются от пищи, становятся вялыми, срыгивают. Стул учащается до 8–20 раз в сутки. Испражнения жидкие, водянистые, желто-зеленого цвета, с примесью мутной слизи. У части больных кишечные расстройства выражаются кратковременным учащением и разжижением стула. В большинстве случаев состояние детей тяжелое. В течение нескольких дней от начала заболевания происходит существенная потеря массы тела (от 100 до 500 г) вследствие развития дегидратации. Кожные покровы становятся серовато-бледными, возникают выраженный периоральный и периорбитальный цианоз, а также адинамия, гипорефлексия, заторможенность.

Энтероколит может быть некротизирующим, что приводит к появлению крови в стуле и осложнениям в виде перфорации кишечника. Присоединение пневмонии манифестирует дыхательной недостаточностью. При сочетании кишечной инфекции и пневмонии ведущим становятся признаки инфекционного токсикоза. У детей отмечают гипертермию, судороги, ацидоз, гемодинамические расстройства, но симптомы энтерита или энтероколита выражены умеренно. В качестве осложнений могут наблюдаться энцефалитические

реакции, токсический гепатит, гнойный менингит, токсико-инфекционный миокардит, геморрагический синдром. В периферической крови определяют лейкоцитоз и гиперлейкоцитоз ($35 \times 10^9/\text{л}$) с появлением миелоцитов до 3–7%, умеренную анемию.

У новорожденных первичным очагом клебсиеллезной инфекции может быть кожа головы в месте прикрепления электродов для мониторингового наблюдения, в области гематомы и на участках повреждения акушерскими щипцами. Возникает инфильтративно-некротический процесс вплоть до развития флегмоны и абсцессов.

При возникновении клебсиеллезного сепсиса в процесс часто вовлекается костная и суставная ткань. Клинически это проявляется припухлостью в области воспаления ткани или сустава, резким беспокойством ребенка при пеленании, ограничением движений в пораженной конечности; выраженная температурная реакция не свойственна. Обычно патологический процесс локализуется в области бедренной, плечевой и большеберцовой костей.

Диагностика

Клебсиеллезную инфекцию диагностируют на основании обнаружения возбудителя в биоматериале. Проводят бактериологическое исследование испражнений, рвотных масс, мокроты, крови, мочи, ликвора, отделяемого из воспалительных очагов на коже и видимых слизистых оболочках. Диагностическое значение имеют выделение клебсиелл от больного в количестве 10^6 микробных тел и более в 1 г фекалий и снижение количества бактерий по мере выздоровления ребенка. Проводится определение чувствительности к противомикробным препаратам, в том числе выявление штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы, фенотипическим и молекулярно-генетическим методами. Разработанные тесты для выявления ДНК клебсиелл и специфических антител имеют ограниченное применение.

Лечение

Этиотропная терапия при инфекциях мочевыводящих путей, вызванных *K. oxytoca* и *K. pneumoniae*, проводится цефалоспоридами II и III поколения. Препаратами резерва служат триметоприм/сульфаметоксазол, гентамицин. Для штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, назначают карбапенемы, карбапенемазы — ципрофлоксацин или колистин. При пневмониях, менингите, сепсисе, вызванных *K. oxytoca* и *K. pneumoniae*, лечение проводится цефалоспоридами III поколения (цефтриаксоном, цефотаксимом, цефепимом). При устойчивости к цефалоспоридам назначают карбапенемы или ципрофлоксацин. При инфекциях, вызванных штаммами, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра, применяют меропенем, карбапенемазы — ципрофлоксацин или колистин. При донованозе препаратом выбора является доксициклин, резерва — азитромицин, триметоприм/сульфаметоксазол, ципрофлоксацин. При антибиотик-ассоциированной диарее прекращают прием антибактериального препарата, запустившего патологический процесс. При нетяжелых формах клебсиеллезной кишечной инфекции и ААД назначение антибактериальных препаратов обычно не требуется. При необходимости последние применяют с учетом чувствительности к антибиотикам.

Для лечения заболеваний, вызванных *K. pneumoniae*, может быть использован бактериофаг.

В зависимости от клинической формы клебсиеллеза проводится соответствующая посиндромная терапия.

Профилактика

Для предотвращения инфицирования клебсиеллами необходимо строгое соблюдение противоэпидемического режима в отделениях для новорожденных, в соматических и хирургических стационарах. Ведутся работы по созданию противоклебсиеллезной вакцины.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите виды клебсиелл и дайте их микробиологическую характеристику.
2. Укажите источники, пути и факторы передачи инфекции при клебсиеллезах.
3. Дайте клиническую характеристику клебсиеллезной пневмонии.
4. Укажите механизм развития и клинико-морфологические особенности клебсиеллезной антибиотико-ассоциированной диареи.
5. Перечислите препараты выбора для этиотропной терапии различных форм клебсиеллезной инфекции.

Список литературы

1. Брэдли Дж., Нельсон Дж. и др. Антимикробная терапия у детей по Нельсону. М.: ГРАНАТ, 2016. 368 с.
2. Справочник по антимикробной терапии / Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. Смоленск: МАКМАХ, 2013. Вып. 3. 480 с.
3. Paczosa M.K., Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016. Vol. 80. N 3. P. 629–661.

СИНЕГНОЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Синегнойная инфекция (пиоцианоз) — сапронозное инфекционное заболевание, вызываемое синегнойной палочкой, проявляющееся пневмонией, менингитом, поражениями ЖКТ, сепсисом.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A48. Другие бактериальные болезни, не классифицированные в других рубриках.

Этиология

Синегнойная палочка *Pseudomonas aeruginosa* относится к семейству *Pseudomonadaceae* и роду *Pseudomonas*. Это грамотрицательные подвижные аэробные микроорганизмы размером 1–3×0,5–1 мкм в форме палочки с одним, реже — несколькими полярно расположенными жгутиками, поверхность покрыта пилями (фимбриями). Мукоидные штаммы образуют на поверхности капсулоподобную слизь. Содержат соматический О-антиген (липополисахарид клеточной стенки), жгутиковый Н-антиген (флагеллин) и К-антиген (капсульный), имеющийся у мукоидных штаммов. Является аэробом, однако при определенных условиях способна расти в анаэробных условиях. В культу-

рах располагаются одиночно, попарно или короткими цепочками. Большинство штаммов синтезируют 2 пигмента: пиоцианин зеленовато-голубого цвета и пиовердин (флюоресцин) зеленовато-желтого цвета; некоторые штаммы синтезируют красный (пиорубин), черный (пиомеланин) и желтый (альфа-оксифеназин) пигменты. *P. aeruginosa* хорошо растет на селективной питательной среде — питательном агаре с цетилпиридиния хлоридом, а также на обычных средах (агаре Эндо, кровяном агаре) и др. На питательных средах размножается в широком диапазоне температур (4–42 °С). Синегнойная палочка лучше всего развивается во влажной среде; в воде и растворах при температуре 37 °С сохраняется до года, в аппаратах ИВЛ — годами. Высушенные микроорганизмы также сохраняют способность к выживанию и могут накапливаться в больших количествах, например в больничной пыли. Установлена природная резистентность штаммов *P. aeruginosa* к широкому спектру антибактериальных препаратов. Синегнойная палочка устойчива к действию дезинфицирующих средств на основе полигексаметиленгуанидина, четвертичных аммониевых соединений, глутаральдегида, но на нее губительно действуют спирт- и хлорсодержащие дезинфектанты.

Факторы патогенности *Pseudomonas aeruginosa*

Факторы адгезии. К ним относят жгутики, которые также обеспечивают подвижность микроорганизма; пилли (фимбрии) IV типа; липид А (часть липополисахарида); белки наружной мембраны (Omp); адгезивные лектины (РА-II и РА-III) и др.

Ферменты: эластаза (LasB), протеаза (LasA), щелочная протеаза (ArgA), протеаза IV (PgpL), липазы (LipA, LipC), фосфолипаза С.

Токсины. Экзотоксин А состоит из 3 субъединиц, одна из которых обеспечивает связывание с α -2-макроглобулинами на поверхности клеток макроорганизма, вторая отвечает за транспорт через цитоплазматическую мембрану 3-й субъединицы. Последняя является аденозиндифосфатрибозилтрансферазой, оказывающей повреждающий эффект на фактор элонгации EF-2, что блокирует рост полипептидной цепи. Из бактериальной клетки выделяется секреторной системой II типа. Цитотоксины ExoS, ExoT, ExoU и ExoY «инъецируются» в цитоплазму клеток хозяина посредством секреторной системы III типа. ExoS и ExoT представляют собой бифункциональные цитотоксины, обладающие Rho гуанозинтрифосфатазной и аденозиндифосфатрибозилтрансферазной активностью. Разрушают актиновый цитоскелет клеток, приводя их к гибели. ExoU является фосфолипазой, вызывающей лизис клеток. ExoY представляет собой аденилатциклазу, которая влияет на внутриклеточный уровень циклического аденозинмонофосфата и реорганизацию цитоскелета клеток. Липополисахарид клеточной мембраны является эндотоксином, оказывающим пирогенный, общетоксический и местный эффект за счет запуска иммунопатологических реакций.

Пигменты *P. aeruginosa* (пиоцианин, пиовердин и др.) оказывают повреждающее воздействие на ткани макроорганизма и бактерицидное действие на другие микроорганизмы. Синегнойная палочка способна синтезировать синильную кислоту, вызывающую гипоксию тканей.

Сидерофоры *P. aeruginosa* (пиовердин, пиохеллин) захватывают железо для нужд бактерии, оставляя без него клетки макроорганизма.

Бактериальные секреторные системы *P. aeruginosa* (I–VI типа) обеспечивают выделение эффекторных молекул и токсинов в другие клетки и во внеклеточную среду.

Важную роль в уклонении от атак иммунной системы и формировании устойчивости к антибиотикам играют образуемые бактериями биопленки.

Механизмы резистентности к антибактериальным препаратам реализуются посредством низкой проницаемости клеточных мембран, функционирования эффлюксных насосов, удаляющих антибактериальные препараты из бактерий, синтеза бета-лактамаз, адаптивных изменений строения синегнойной палочки.

Эпидемиология

Синегнойная палочка широко распространена в природе. Круг ее хозяев чрезвычайно велик — от растений и насекомых до теплокровных животных и человека, у которых она может составлять часть нормальной микрофлоры кожи, носоглотки, ЖКТ. Синегнойную палочку обнаруживают в почве и воде, где она встречается в виде скопления бактерий или биопленок.

Заболевание человека происходит в результате эндогенного инфицирования, что наблюдается вследствие активизации собственной микрофлоры при нарушении естественных барьеров у предрасположенных лиц, и экзогенного инфицирования от других больных и медицинского персонала через указанные ниже факторы передачи.

Большую опасность представляют загрязненные возбудителем медикаменты, антисептические растворы, медицинская аппаратура, санитарно-техническое оборудование, предметы ухода за больными. Благодаря чрезвычайной устойчивости во внешней среде, а также полирезистентности к антибактериальным препаратам и дезинфицирующим растворам сформировались многочисленные штаммы госпитальной инфекции. Передача инфекции происходит контактно-бытовым, пищевым, аэрозольным путями. В стационарах контактный путь передачи опосредован инфицированным перевязочным материалом, постельным бельем, лекарствами, растворами, мазями, руками персонала, медицинской аппаратурой. К синегнойной инфекции восприимчивы лица, ослабленные предшествующими заболеваниями, с иммунодефицитами, хроническими очагами инфекции, ожоговые больные, а также новорожденные. Особенно высока пораженность пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Сезонность заболеваемости синегнойной инфекцией отсутствует. Среди детей наибольшая частота синегнойной инфекции отмечается в раннем возрасте. Заболеваемость спорадическая, но в стационарах и в отделениях для новорожденных наблюдаются вспышки пиоцианозов с большим числом заболевших.

Патогенез и патоморфология

Входные ворота инфекции — ЖКТ, дыхательные пути, кожа, пупочная ранка, конъюнктура, мочевые пути. В месте внедрения синегнойная палочка подавляет рост сопутствующей микрофлоры выделяемыми ферментами

и токсическими субстанциями. С помощью жгутиков, пилей и других адгезинов бактерии связываются с поверхностью эпителиальных клеток. Образованные бактериями биопленки предохраняют их от действия нейтрофилов и фагоцитов. Колонизации тканей макроорганизма способствует антибиотикорезистентность *P. aeruginosa*. Фактором «первого удара» на начальном этапе инфекции считают протеолитическую активность синегнойной палочки. Эластазы и протеазы разрушают коллаген, фибрин, лизоцим, α -протеиназный ингибитор плазмы, иммуноглобулины, факторы комплемента и интерфероны. Липазы и фосфолипаза повреждают клеточные мембраны, вызывая некротические изменения в тканях и гемолиз эритроцитов. Экзотоксин А, нарушая синтез белка, вызывает развитие дистрофии, некрозов, кровоизлияний во внутренних органах (легких, печени, почках), повышает проницаемость сосудов с возникновением отека кожи и мягких тканей. Энтеротоксическое действие при синегнойной кишечной инфекции, по-видимому, реализуется комплексом действующих факторов патогенности *P. aeruginosa*. При поражении легких фосфолипаза разрушает легочный сурфактант. С высокой активностью ферментов и токсинов связано возникновение очагов абсцедирования. Генерализация процесса, возможная при данной инфекции, зависит от многих факторов, но в значительной степени ей способствует уклонение синегнойной палочки от атаки иммунной системы у предрасположенных лиц. Ведущая роль в стимуляции специфического иммунитета принадлежит антигенам капсулы и клеточной стенки.

Клиническая картина

Клинические проявления синегнойной инфекции разнообразны и зависят от локализации процесса. У детей часто поражаются дыхательные пути с развитием пневмонии и ЖКТ с возникновением энтероколита. Наблюдаются также инфекции мочевыводящих путей, инфекции кожи и подкожной клетчатки, менингиты, отиты, остеомиелиты, пиелонефриты, поражение глаз, сепсис.

Поражение бронхолегочной системы особенно часто отмечается у пациентов с эндотрахеальной интубацией, находящихся на ИВЛ, больных муковисцидозом.

Пневмония имеет острое начало с повышением температуры тела до 38 °С и выше, упорным влажным кашлем. Мокрота обильная, вязкая, густая, через несколько дней становится гнойной. Выражена одышка с признаками кислородной недостаточности (орбитальный и периоральный цианоз), параллельно прогрессируют признаки сердечно-сосудистой недостаточности. Наблюдается морфологические изменения в легких по типу крупноочаговой, нередко сливной пневмонии, захватывающей целую долю или несколько долей. При тяжелых поражениях возникают участки деструкции паренхимы и стенок бронхов диаметром до 1 см с зоной кровоизлияний. Нередко в процесс вовлечена висцеральная плевро; в отдельных случаях формируется пиопневмоторакс. В пневмонических очагах и особенно в зонах некроза скапливается большое количество синегнойных палочек.

В клиническом анализе крови отмечают гипохромную анемию, лейкоцитоз, тромбоцитопению.

У больных муковисцидозом продукция экзокринными железами слизистых оболочек дыхательных путей вязкого секрета приводит к его накоплению в просвете бронхов. В результате происходит инфицирование респираторного тракта различными микроорганизмами, в том числе синегнойной палочкой. Большинство больных муковисцидозом заражаются синегнойной инфекцией до 3-летнего возраста. Развивается прогрессирующий воспалительный процесс (бронхит, бронхиолит, пневмония) с выраженными деструктивными изменениями, формированием бронхоэктазов и бронхиолоэктазов. Характерен постоянный кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой, одышка, низкая толерантность к физической нагрузке. Нарастает пневмофиброз, развивается легочная гипертензия и формируется легочное сердце.

Поражение ЖКТ наиболее часто проявляется энтероколитом. Заболевание начинается с болей в животе, жидкого стула, урчания по ходу кишечника. Частота стула колеблется от 5 до 15 раз в сутки. Испражнения жидкой консистенции, зеленоватого цвета, с примесью слизи и гноя, нередко наблюдают прожилки крови.

Повышение температуры тела и интоксикацию отмечают не всегда с первых дней болезни. Температурная реакция может нарастать в течение 2–3 сут, а токсикоз развивается постепенно. У части больных синегнойным энтероколитом возникает токсикоз с эксикозом. С самого начала кишечных расстройств у больных отмечают глубокие нарушения кишечного микробиоценоза в результате значительного снижения количества бифидобактерий и полноценной кишечной палочки.

Морфологически поражение кишечника варьирует от катарально-эрозивного до гнойно-некротического энтероколита. В тяжелых случаях может развиваться перитонит. В очагах деструкции скапливаются синегнойные палочки в больших количествах.

У детей старшего возраста при пищевом пути инфицирования возникает пищевая токсикоинфекция. Инкубационный период составляет несколько часов. Заболевание начинается остро, с тошноты, повторной рвоты съеденной пищей и болей в эпигастральной области. Значительного подъема температуры тела не происходит. Поражение чаще всего имеет характер гастроэнтерита. Стул кашицеобразный или жидкий, с небольшим количеством слизи и зелени, 3–8 раз в сутки. Тяжесть состояния больных обусловлена общим токсикозом; кишечные расстройства выражены весьма умеренно.

Синегнойные инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит) часто проявляются в качестве катетер-ассоциированных инфекций, патогенез которых обусловлен формированием биопленок, или возникают после урологических операций. Характеризуются появлением клинической симптоматики, не отличимой от инфекций мочевыводящих путей другой этиологии.

Синегнойные менингиты, венитрикулиты, абсцесс мозга являются результатом как гематогенной диссеминации, так и попадания возбудителя в головной мозг через дренажи, при люмбальной пункции, интратекальных и оперативных вмешательствах, травмах головы.

Инфекции кожи и подкожной клетчатки наблюдаются у ожоговых больных, ослабленных пациентов с пролежнями и трофическими язвами. Отделяемое ран и перевязочный материал нередко окрашиваются в сине-зеленый цвет.

Поражение глаз вплоть до паноптальмита нередко связывают с загрязнением контактных линз, травмами и операциями на глазном яблоке.

Входными воротами инфекции при синегнойном сепсисе служат кишечник, реже — дыхательные пути, пупочная ранка, гнойный отит, инфицированные вены при их катетеризации. Основные клинические проявления: признаки общинфекционного токсикоза, пневмония (плевропневмония) с симптомами нарастающей дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, энтероколит, гнойный менингит и другие поражения. Прогноз серьезный, нередко отмечается летальный исход.

В первичном очаге и очагах гематогенной диссеминации морфологически определяют выраженные альтеративные изменения стенок пораженных сосудов и окружающих их тканей со слабой лейкоцитарной инфильтрацией в некротизированных участках и по периферии.

Особенности заболевания у новорожденных

В отделениях для новорожденных бывают вспышки синегнойной инфекции. Особенно восприимчивы к ней недоношенные дети. Заражение происходит преимущественно контактным путем (через руки медперсонала). Наиболее часто поражается ЖКТ с развитием тяжелого энтероколита с геморрагическим компонентом. Нередки изъязвления и перфорации слизистой оболочки кишечника. Наблюдают быстрое обезвоживание и значительную потерю массы тела. Диарея сопровождается выраженным абдоминальным болевым синдромом; при лапаротомии обнаруживают тяжелое поражение кишечника вплоть до гангренозного. Кроме ЖКТ, в патологический процесс порой вовлекаются кожа, глаза, уши, пупочная ранка.

Конъюнктивит может варьировать от слабовыраженного (легкое слипание век) до тяжелого, проявляющегося резкой гиперемией конъюнктивы, отеком и эритемой век и гнойным отделяемым.

Поражение кожи начинается с эритемы, затем появляются пустулы и изъязвления с некрозом. Воспаление захватывает различные участки кожи. При воспалении пупочной ранки наблюдают гнойное желтое отделяемое и эритему по периферии.

У новорожденных с низкой массой тела легко возникают средние отиты. Они проявляются раздражительностью, рвотой, повышением температуры тела; возможна диарея. У многих детей при этом отмечают сопутствующие острые респираторные инфекции, конъюнктивит, омфалит.

Процесс может быстро превратиться из локализованного в септический. Вместе с тем в отделениях для новорожденных при вспышках синегнойной инфекции наряду с тяжелыми формами с летальным исходом наблюдают и бессимптомное носительство *P. aeruginosa*.

Диагностика

Диагностика синегнойной инфекции основана на результатах бактериологического и серологического исследований. Материалом для

выделения синегнойной палочки служат кал, моча, мокрота, кровь, спинно-мозговая жидкость, бронхиальные смывы, содержимое гнойничков на коже, отделяемое из пупочной ранки, конъюнктивального мешка. Кроме того, делают бактериологическое исследование смывов с предметов ухода за больными, с санитарно-гигиенического оборудования, медицинской аппаратуры в очагах инфекции. При обнаружении синегнойной палочки в материале от больных оценивают ее количество. Для установления диагноза синегнойной инфекции имеет значение массивный и умеренный рост *P. aeruginosa* и выделение микроорганизмов в чистой культуре, а также уменьшение количества бактерий по мере выздоровления. Определяют чувствительность выделенных культур к антибиотикам. Разработанные тесты для обнаружения ДНК методом ПЦР, антигенов методами ИФА, латекс-агглютинации и антител в ИФА имеют ограниченное применение.

Лечение

Антибиотики занимают важное место в комплексной терапии псевдомонад. При инфекциях мочевыводящих путей препаратами выбора являются цефтазидим и другие бета-лактамы антибиотики, активные в отношении псевдомонад. К препаратам резерва относятся тобрамицин, амикацин, ципрофлоксацин. При госпитальном сепсисе и пневмонии применяют цефалоспорины IV поколения (цефепим), карбапенемы, меропенем, либо пиперациллин/тазобактам + тобрамицин. Препаратами резерва являются комбинация цефтазидим + тобрамицин или ципрофлоксацин + тобрамицин. При муковисцидозе применяют цефепим, меропенем, комбинацию цефтазидим + тобрамицин и дополнительно тобрамицин для ингаляций. Препаратами резерва являются ингаляционные формы тобрамицина, азтреонама, колистина; парентеральные формы ципрофлоксацина или колистина.

Может быть назначен бактериофаг синегнойной палочки [Бактериофаг псевдомонас аэругиноза (синегнойный)*]. При тяжелых формах и сепсисе вводят внутривенные иммуноглобулины. В зависимости от клинической формы синегнойной инфекции проводится посиндромная терапия.

Профилактика

Больного целесообразно изолировать в отдельной палате с проведением текущей и заключительной дезинфекции. Большую роль играет комплекс мероприятий, направленных на предотвращение заражения в стационарах, включающий ограничение использования высокоинвазивных процедур; индивидуальную изоляцию, т.е. выполнение манипуляций пациентам с индивидуальной укладкой; минимализацию сроков дооперационного пребывания в стационарах; рациональное использование антибактериальных и дезинфицирующих средств; поддержание чистоты и деконтаминацию медицинского оборудования, мебели, воздуха в операционных, процедурных, перевязочных и других больничных помещениях; использование одноразовых перчаток, обработку рук медицинского персонала и т.п.

Для профилактики синегнойной инфекции у лиц из групп риска и лечения может быть использована вакцина для профилактики синегнойной инфекции (Псевдовак*), содержащая структурные и внеклеточные антигены

инактивированных штаммов *P. aeruginosa*. Вводится внутримышечно, начиная с 1-го месяца жизни. Также существует профилактическая стафило-протейно-синегнойная адсорбированная вакцина, содержащая стафилококковый и синегнойный анатоксины, цитоплазматический антиген стафилококка, поливалентный протейный антиген. Вводится подкожно лицам старше 18 лет с высоким риском развития гнойно-септических осложнений.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте микробиологическую характеристику синегнойной палочки.
2. Перечислите факторы патогенности синегнойной палочки.
3. Назовите группы риска по развитию синегнойной инфекции.
4. Перечислите возможные клинические варианты синегнойной инфекции.
5. Назовите препараты выбора для этиотропной терапии различных форм синегнойной инфекции.

Список литературы

1. Антимикробная терапия у детей по Нельсону / под ред. Дж. Брэдли, Дж. Нельсона. М.: ГРАНАТ, 2016. 368 с.
2. Справочник по антимикробной терапии. Вып. 3 / под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. Смоленск: МАКМАХ, 2013. 480 с.
3. Федеральные клинические рекомендации «Эпидемиология и профилактика синегнойной инфекции». М., 2014. 82 с.

КЛОСТРИДИОЗЫ И КЛОСТРИДИОИДОЗЫ

Клостридиозы и клостридиоидозы — острые инфекционные заболевания человека и животных, вызываемые патогенными штаммами анаэробных бактерий из рода *Clostridium* или *Clostridioides*.

Порядок *Clostridiales* включает семейство *Clostridiaceae*, род *Clostridium* и семейство *Peptostreptococcaceae*, род *Clostridioides*.

В род *Clostridium* входят возбудители клостридиозов, к которым относят более 100 видов микроорганизмов, в том числе наиболее актуальные для патологии человека *Cl. botulinum*, *Cl. novyi*, *Cl. perfringens*, *Cl. septicum*, *Cl. sordellii*, *Cl. tetani* и др. К роду *Clostridioides* относят *Cl. difficile*.

Клостридиозы

По механизму возникновения клостридиозы делят на энтеральные и травматические. При энтеральных клостридиозах (клостридиоз перфрингенс, ботулизм) входные ворота инфекции — ЖКТ, при травматических или раневых (столбняк, газовая гангрена) — поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки.

Род *Clostridium* объединяет штаммы анаэробов более 100 видов. Большинство из них непатогенны для человека и животных, входят в состав сапрофитной микрофлоры ЖКТ или находятся в почве, размножаясь в зоне корней растений. Патогенны для человека только некоторые микроорганизмы: *Cl. perfringens* и *Cl. botulinum* — возбудители энтеральных клостри-

диозов; *Cl. tetani* — возбудитель столбняка; *Cl. septicum*, *Cl. novyi*, *Cl. sordellii*, *Cl. perfringens* — возбудители газовой гангрены. Патогенность этих бактерий определяется их адгезивностью и главным образом способностью вырабатывать специфические экзотоксины высокой биологической активности.

Естественная среда обитания клостридий, в том числе и патогенных, — кишечник животных (особенно травоядных), а также человека, где они живут и размножаются, не вызывая заболевания. Попадая с испражнениями во внешнюю среду, в первую очередь в почву, они могут длительно сохраняться в виде спор, а при благоприятных условиях — даже размножаться.

Клостридиоз перфрингенс

Клостридиоз перфрингенс — острое инфекционное заболевание с энтеральным путем заражения, клинически проявляющееся инфекционным токсикозом и синдромом гастроэнтерита или энтероколита, реже — некротическим энтеритом или сепсисом.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра A05.2. Пищевое отравление, вызванное *Clostridium perfringens*.

Этиология

Cl. perfringens долгое время считались возбудителем только газовой гангрены. В середине XX в. была установлена роль этих микроорганизмов в возникновении пищевых токсикоинфекций при энтеральном пути заражения. *Clostridium perfringens* широко распространен в природе, занимая одно из первых мест среди клостридий по встречаемости. В пробах почвы обнаруживается в 90–100% случаев; выявляется в воздухе и пыли помещений; в воде встречается при фекальном загрязнении водоемов.

Cl. perfringens — короткие полиморфные палочки с закругленными или тупыми концами, без жгутиков (неподвижные), образуют субтерминально расположенные споры, грамположительные, строгие анаэробы. Некоторые штаммы имеют капсулу. Вегетативные клетки малоустойчивы во внешней среде. Губительное воздействие на них оказывают нагревание, солнечный свет, кислород, дезинфицирующие средства. Споры клостридий характеризуются высокой устойчивостью, в том числе выдерживают кипячение от нескольких минут до нескольких часов в зависимости от штамма.

Хорошо растут на жидких мясных или казеиновых средах, вызывая равномерное помутнение среды и обильное газообразование.

Cl. perfringens синтезирует различные экзотоксины и экстрацеллюлярные ферменты, являющиеся факторами патогенности.

Альфа-токсин (CPA или PLC) представляет собой цинк-металлофосфолипазу C, которая обладает как фосфолипазой C (PLC) (лецитиназа), так и сфингомиелиназной активностью. Альфа-токсин разрушает двойной билипидный слой клеточных мембран, нарушая их функцию, приводя к лизису клеток и некрозу тканей. Влияет на передачу клеточных сигналов, влияющих на рост, развитие, дифференцировку клеток, через активацию extracellular signal-regulated kinase и mitogen-activated protein kinase путей, что вносит свой вклад в лизис клеток. Альфа-токсин продуцируют штаммы *C. perfringens* всех типов.

Бета-токсин (СРВ) обладает сходством строения с порообразующими токсинами золотистого стафилококка. Образует трансмембранные каналы, селективные для одновалентных катионов. Поражая энтероциты и эндотелиальные клетки, приводит к развитию некротического энтерита. Попадая в кровоток, вызывает летальную энтеротоксемию.

Вариантом бета-токсина является $\beta 2$ -токсин, обладающий цитотоксическим эффектом и вызывающий геморрагический некроз кишечника.

Эпсилон-токсин считается самым мощным клостридиальным токсином после ботулинического и столбнячного. Активация протоксина осуществляется при взаимодействии с протеолитическими ферментами пищеварительного тракта, такими как химотрипсин и трипсин, отщепляющими аминокислотные остатки с обоих концов полипептида. Эпсилон-токсин относится к семейству порообразующих аэролизинов. Связывается *in vitro* с клеточным рецептором HAV 1 (hepatitis A virus cellular receptor 1), который имеется в почках, яичках, толстой кишке и других тканях. На поверхности клеточных мембран ЕТХ олигомеризуется в гептамеры. В олигомерный комплекс входят белки хозяина, такие как кавеолы-1 и -2. Эпсилон-токсин образует в клеточных мембранах поры диаметром от 0,4 до 1 нм. Клетки хозяина быстро теряют K^+ , повышается уровень внутриклеточного Cl^- и Na^+ , медленно нарастает содержание Ca^{2+} . Быстрая потеря внутриклеточного K^+ влечет за собой некрозы и гибель клеток вследствие истощения запасов аденозинтрифосфата. Эпсилон-токсин увеличивает проницаемость кишечника, попадает в кровоток, поражает эндотелий сосудов в различных органах-мишенях, включающих головной мозг, почки и легкие, где развиваются выраженные отечные процессы.

Йота-токсин относится к семейству клостридиальных бинарных токсинов и состоит из отдельных белков IA и IB, которые протеолитически активируются путем удаления N-концевых последовательностей протеазами хозяина (например, химотрипсином) или лямбда-токсином *C. perfringens*. Белок IA N-концевым доменом взаимодействует с белком IB, а C-концевой домен обладает аденозиндифосфатрибозилтрансферазной активностью. Белок IB обеспечивает прикрепление к рецепторам LSR (lipolysis-stimulated lipoprotein receptor) или CD44. После того как IB олигомеризуется в гептамер и присоединяет белок IA, последний путем эндоцитоза переносится в клетку хозяина, где разрушает актин, повреждая клеточный цитоскелет. Продуцируется *C. perfringens* типов B и D.

Перфринголизин O относится к семейству холестеринзависимых цитолизинов — порообразующих токсинов, к которому относятся листериолизин O и стрептолизин O. Перфринголизин O синтезируется в виде мономеров, которые олигомеризуются на поверхности клетки хозяина, встраиваются в мембрану, формируя большую пору, содержащую до 50 мономерных субъединиц. Образование пор приводит к осмотическому дисбалансу и лизису клетки. Может продуцироваться всеми типами *C. perfringens*.

Энтеротоксин *C. perfringens* относится к семейству аэролизинов малых порообразующих токсинов. Энтеротоксин *C. perfringens* связывается с рецепторами клаудинов (белков плотных замыкающих контактов — *zonula occludens*),

после чего олигомеризуется с образованием препорового гексамерного комплекса, встраивающегося в мембрану с образованием катион-селективной поры. В результате нарастает уровень внутриклеточного Ca^{2+} , что вызывает кальмодулин- и кальпаинзависимую гибель клеток через опосредованный каспазой 3 апоптоз (низкие дозы энтеротоксина *C. perfringens*) или некроз (высокие дозы энтеротоксина *C. perfringens*). Энтеротоксин *C. perfringens* вызывает некроз, десквамацию эпителия, укорочение ворсинок во всех отделах тонкой кишки, но особенно в подвздошной кишке. За морфологическими изменениями следуют нарушения транспорта жидкости и электролитов, лежащие в основе развивающегося диарейного синдрома. Продуцируется некоторыми штаммами типов А, С, D и Е.

В-подобный токсин некротического энтерита (necrotic enteritis B-like toxin) представляет собой секретлируемый порообразующий бета-токсин, близкородственный бета-токсину *C. perfringens*, альфа-гемолизину золотистого стафилококка и CytK *Bacillus cereus*. Синтезируется в виде мономеров и олигомеризуется в гептамеры с образованием мембранных пор с преобладающей катионной селективностью. Играет ключевую роль в развитии некротического энтерита. Продуцируется в основном птичьими изолятами *C. perfringens* типа А.

Большой цитотоксин (*C. perfringens* large cytotoxin) является крупнейшим из известных токсинов *C. perfringens*. Относится к семейству клостридиальных гликозилирующих токсинов, в состав которого входят А и В токсины *C. difficile*, летальный и геморрагический токсин *C. sordellii*, альфа-токсин *C. novyi*. *C. perfringens* large cytotoxin связывается с рецепторами на клеточных мембранах и подвергается эндоцитозу. Обладая гликозилтрансферазной активностью, оказывает влияние на гуанозинтрифосфатазу Ras, нарушая передачу клеточных сигналов, через Ras-Raf-ERK пути. Обладает цитотоксической активностью, играет роль в развитии некротического энтерита. Продуцируется некоторыми штаммами типа А, В и С.

Кроме того, *C. perfringens* продуцирует дельта-токсин, каппа-токсин, лямбда-токсин, мю-токсин, коллагеназу, гиалуронидазу, клострипаин (протеиназу), цистеиновую протеазу, сиалидазы (нейраминидазы) и др.

По способности вырабатывать экзотоксины *Cl. perfringens* разделяют на 5 типов — А, В, С, D, Е (табл. 3.22).

Таблица 3.22. Типы *Cl. perfringens* в зависимости от выработки экзотоксина

Тип <i>Cl. perfringens</i>	Альфа-токсин	Бета-токсин	Эпсилон-токсин	Йота-токсин
А	+	-	-	-
В	+	+	+	-
С	+	+	-	-
Д	+	-	+	-
Е	+	-	-	+

Наиболее часто кишечный клостридиоз у детей вызывают *Cl. perfringens* типа А, реже — типа С. Роль *Cl. perfringens* типов В, D и Е в патологии людей изучена недостаточно, а у животных они имеют широкое распространение и вызывают энтериты, в том числе некротизирующие, и тяжелые энтеротоксемии.

Эпидемиология

Кишечные инфекции, вызванные *Cl. perfringens*, регистрируют во многих странах мира. Они являются одними из наиболее распространенных кишечных инфекций бактериальной этиологии.

Кишечный клостридиоз перфрингенс встречается в виде спорадических заболеваний и эпидемических вспышек. Болеют преимущественно дети старших возрастных групп. Источник инфекции — человек и животные. Заражение происходит алиментарным путем. Контаминация мясных продуктов происходит как при жизни, так и при хранении сырья. *Cl. perfringens* обсеменяют все виды овощей, фруктов, зелени. Инфицирование обычно происходит при употреблении недостаточно термически обработанных мясных, рыбных и растительных продуктов, длительно хранящихся готовых блюд, не разогреваемых перед приемом пищи. К таким блюдам относят холодные мясные закуски, блюда из измельченного мяса, мясные рулеты, овощные салаты, пироги и др. Споры *Cl. perfringens* могут сохраняться в процессе приготовления домашних колбасных изделий, мясных, рыбных, растительных консервов. Внешний вид контаминированного продукта может быть не изменен; испорченные консервы вследствие газообразования, как правило, вспучиваются («бомбаж»).

Дети раннего возраста обычно заболевают при употреблении инфицированного молока (в том числе и донорского), творога и молочных смесей, дети старшего возраста — птицы, мяса и рыбы. Минимальная инфицирующая доза для клостридиоза перфрингенс типа А — 10^6 – 10^9 микробных клеток в 1 г продукта. Накопление такого количества возбудителя может произойти только при грубых нарушениях технологии приготовления и особенно хранения пищевых продуктов. Возникновению заболевания способствуют ранний возраст, ослабление иммунореактивности и применение антибиотиков широкого спектра действия, особенно с энтеральным путем введения, которые, подавляя эндогенную микрофлору кишечника, создают условия для быстрой вегетации *Cl. perfringens*.

Кишечный клостридиоз перфрингенс не имеет выраженной сезонности, но все же несколько чаще встречается летом, реже — зимой в виде групповых или семейных вспышек.

Патогенез

Cl. perfringens в количестве до 10^5 КОЕ/г фекалий составляет часть нормальной микрофлоры кишечника. С учетом этого по механизму развития заболевания различают пищевой клостридиоз, развивающийся при энтеральном заражении большим количеством *Cl. perfringens* и его энтеротоксином, и антибиотик-ассоциированный клостридиоз, развивающийся при экзогенном поступлении *Cl. perfringens* из окружающей среды (нередко в качестве госпитальной флоры у стационарных больных), или в результате активизации эндогенной микрофлоры кишечника у лиц, длительно получающих антибактериальные препараты, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями. Входные ворота инфекции — ЖКТ. Клостридии попадают в желудок, а затем в тонкую кишку, где и происходит их интенсивное размножение. При антибиотик-ассоциированном клостридиозе

вероятна активизация эндогенной флоры. В процессе колонизации кишечника и взаимодействия микроорганизмов с энтероцитами развивается местный воспалительный процесс. Подобно сальмонеллам, *Cl. perfringens* способны проникать через эпителий кишечника в подлежащую ткань и в кровь, вызывая тяжелые септические формы заболевания. Однако ведущий клинический симптомокомплекс определяется в основном способностью *Cl. perfringens* вырабатывать в процессе споруляции экзотоксин с выраженными шитолитическими и некротическими свойствами. Экзотоксины *Cl. perfringens* с капилляротоксическим, некротическим и гемолитическим свойствами вызывают функциональные и морфологические изменения не только в кишечнике, но и во многих органах и системах, в том числе и в ЦНС. Энтеротоксемия проявляется симптомами интоксикации вплоть до развития токсикоза (гипертермия, судорожный синдром и др.) и эксикоза с характерными клиническими признаками. Местный воспалительный процесс в кишечнике лежит в основе диарейного синдрома.

Патоморфология

У умерших от кишечного клостридиоза перфрингенс типа А наибольшие морфологические изменения обнаруживают в тонкой, реже — в толстой кишке: слизистая оболочка отечная, гиперемизированная, с множественными кровоизлияниями, стазами, реже — некрозами. Развитие выраженного некротического энтерита (или энтероколита) с глубокими некрозами, реже — с язвами и даже прободением кишечника происходит при инфицировании *Cl. perfringens* типа С. При кишечном клостридиозе перфрингенс определяют множественные кровоизлияния, явления дистрофии и некробиоза во внутренних органах (печени, легких, почках и др.).

Клинические проявления

Инкубационный период при пищевом клостридиозе короткий — 6–24 ч. Заболевание начинается остро, с болей в животе, рвоты, симптомов интоксикации (вялость, беспокойство, снижение аппетита), нередко — с повышения температуры тела до 38–39 °С и дисфункции ЖКТ. Стул с 1-го дня болезни становится жидким, частым, энтеритным или энтероколитным. Заболевание имеет относительно легкое течение с выздоровлением на 3–4-й день болезни.

Антибиотик-ассоциированный клостридиоз, вызванный обычно *Cl. perfringens* типа А, развивается на фоне приема пенициллинов, цефалоспоринов, эритромицина, триметоприма, нитрофурантоина и др. *Cl. perfringens* ответственен за 5–20% всех случаев ААД. Проявляется болями в животе, жидким стулом с примесью слизи и крови. Симптомы более продолжительны, чем при пищевом клостридиозе.

Тяжелые формы кишечного клостридиоза перфрингенс, протекающие по типу некротического энтерита или энтероколита, чаще всего обусловлены *Cl. perfringens* типа С. Эти формы заболевания обычно развиваются у ослабленных детей с длительными дисфункциями ЖКТ, леченных антибиотиками широкого спектра действия и средствами, замедляющими кишечную моторику, а также у детей с кишечным дисбактериозом. Заболевание начинается как острый гастроэнтерит: с болей в животе, частой рвоты с примесью крови

и обильного водянистого, иногда пенистого стула до 15–20 раз в сутки и более. Нередко в стуле имеется примесь слизи и крови. Дети жалуются на общую слабость, разбитость, головокружение, схваткообразные или постоянные боли в животе. Быстро присоединяются явления обезвоживания организма, снижается АД (коллапс), увеличиваются печень и селезенка, отмечают резкое вздутие живота (парез кишечника). При прогрессировании болезни может наступить смерть от нарушения сердечно-сосудистой деятельности. У детей раннего возраста, ослабленных, с неблагоприятным преморбидным фоном, не исключена генерализация инфекции с развитием сепсиса.

Течение и исход

Течение и исход кишечного клостридиоза перфрингенс у детей в большинстве случаев благоприятные. Тяжелые формы заболевания и летальные исходы встречаются редко. Септические формы диагностируют исключительно у новорожденных или резко ослабленных детей, а также у больных, получающих массивную антибиотикотерапию. При этом первичным очагом анаэробного сепсиса становится ЖКТ.

Диагностика

Кишечный клостридиоз перфрингенс диагностируют на основании совокупных клинико-лабораторных и эпидемиологических данных. Пищевому клостридиозу особенно свойственны острое начало и бурное развитие симптомов (рвота, диарея, повышение температуры тела, проявления интоксикации или нейротоксикоза и др.) с максимальной выраженностью в 1–2-е сутки от начала болезни и быстрой обратной динамикой. Антибиотик-ассоциированный клостридиоз проявляется болями в животе и диарейным синдромом, возникающим у лиц, получающих антибактериальную терапию.

Гематологические изменения у больных с кишечным клостридиозом перфрингенс проявляются умеренным лейкоцитозом с палочкоядерным сдвигом.

Поскольку клинические проявления болезни не строго специфичны, решающее значение имеет лабораторная диагностика: бактериологическое исследование кала (малоинформативно вследствие широкого распространения *Cl. perfringens*), обнаружение энтеротоксина *Cl. perfringens* методом ИФА и определение *spe*-гена *Cl. perfringens*, ответственного за синтез энтеротоксина, методом ПЦР в фекалиях. Дифференциальный диагноз пищевого клостридиоза проводится с инвазивными кишечными инфекциями (сальмонеллез, кампилобактериоз и др.); антибиотик-ассоциированного клостридиоза — с клостридиондозом диффициле, клебсиеллезом и др.

Лечение

Лечебные мероприятия при кишечном клостридиозе перфрингенс строятся по тем же принципам, что и при других бактериальных («инвазивных») диареях, и включает диету, регидратацию, жаропонижающие, противорвотные средства, спазмолитики и др. В комплексную терапию включают бактериальные препараты, которые препятствуют адгезии и колонизации кишечника клостридиями. При антибиотик-ассоциированном клостридиозе прекращают прием антибактериального препарата, запустившего патологический процесс.

Антибактериальная терапия обычно показана только при тяжелых формах болезни. При назначении антимикробных препаратов важно учитывать чувствительность к ним выделенных штаммов клостридий. Большинство штаммов *Cl. perfringens* сохраняет чувствительность к бензилпенициллину, клиндамицину, меропенему (Меронему[®]), метронидазолу, цефалоспорином 3-го поколения, хлорамфениколу и др.

Профилактика

Решающее значение в профилактике кишечного клостридиоза перфрингенс у детей имеют строгое соблюдение санитарно-гигиенических правил приготовления, хранения и реализации пищевых продуктов, активное выявление носителей токсигенных штаммов клостридий среди работников пищеблоков и детских учреждений, их своевременная изоляция и санация. Необходимо проводить санитарно-просветительную работу среди населения в отношении правильного ухода за детьми и их кормления, обращая особое внимание на недопустимость длительного хранения готовых блюд и обязательность полноценной термической обработки пищевых продуктов.

Ботулизм

Ботулизм — острое инфекционное заболевание, обусловленное поражением ботулиническим токсином холинергических синапсов периферической нервной системы с развитием вялых параличей. Сначала поражается бульбарная мускулатура, а затем и соматическая мускулатура (нисходящий паралич).

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A05.1. Ботулизм: пищевое отравление, вызванное *Clostridium botulinum*.

Этиология

Этиологическими агентами ботулизма являются продуцирующие ботулинический нейротоксин клостридии. К ним относят *Clostridium botulinum* групп I, II, III, различающихся по культуральным, биохимическим, биологическим свойствам и последовательности 16S рРНК, *Clostridium argentinense* (группа IV), *Clostridium baratii* и *Clostridium butyricum*.

Основой классификации продуцирующих ботулинический нейротоксин клостридий является тип продуцируемого токсина. Существует не менее 8 антигенно отличных экзотоксинов (А, В, С, D, Е, F, G, H), разделяющихся более чем на 30 подтипов. Некоторые штаммы продуцируют более одного типа токсина (от 1 до 3). Например, А + F, А + В, В + F. Ботулинический нейротоксин кодируется хромосомным или плазмидным геном *botI* и состоит из 2 полипептидных цепей — тяжелой (H) и легкой (L) молекулярной массой 100 и 50 кДа соответственно, связанных дисульфидным мостиком. Тяжелая (H) цепь токсина С-концевой частью селективно и необратимо связывается с высокоаффинными рецепторами на пресинаптической поверхности холинергических нейронов, а N-концевая часть участвует в переносе токсина в клетку (транслоцирующий домен) путем эндоцитоза. Дисульфидная связь между двумя цепями разрывается, и легкая цепь (L) выходит в цитоплазму. Легкая (L) цепь функционирует в нервных окончаниях как цинк-зависимая эндопептидаза, взаимодействует и расщепляет мембранные белки синаптических везикул,

осуществляющих экзоцитоз нейромедиаторов в синапс [синаптосомально-ассоциированный белок (synaptosomal associated protein) 25, мембранный белок, связанный с везикулами (vesicle associated membrane protein или синаптобrevин) и синтаксин]. В результате предотвращается слияние синаптических везикул, содержащих ацетилхолин, с клеточной мембраной и ингибируется выброс ацетилхолина из двигательных нейронов в синаптическую щель, что приводит к мышечной слабости и параличу поперечнополосатых и гладких мышц. Легкие цепи токсинов А, С и Е связываются с синаптосомально-ассоциированным белком 25; В, D, F, G и столбнячный токсин — с мембранным белком, связанным с везикулами/синаптобrevином; С — с синтаксином. Ботулинический экзотоксин — самый сильный в природе бактериальный токсин. 1 мг очищенного токсина составляет до 100 млн летальных доз для белой мыши. Смертельная доза для человека — 0,005 мг. Действие токсина начинается через несколько часов, пик паралитического эффекта наступает через 10 дней, эффект ботулинического токсина длится почти 8–12 нед. Ботулинический токсин термолабилен. При нагревании до 80 °С он разрушается в течение 30 мин, до 100 °С — почти мгновенно. В ЖКТ человека под влиянием пищеварительных соков токсин не разрушается; напротив, его действие может усилиться в десятки и сотни раз.

Токсины типа А, В, С, D, Е, F, H продуцируют *Cl. botulinum* (I группа — А, В и F; II группа — В, Е и F; III группа — С, D), типа С и Е — *Cl. butyricum*, типа F — *Cl. baratii*, типа G — *Cl. argentinense*.

Основным возбудителем ботулизма является *Cl. botulinum*, который представляет собой подвижные палочки длиной 4–8 мкм и шириной 0,6–0,8 мкм, образует споры, располагающиеся на конце, вследствие чего микроорганизм принимает форму теннисной ракетки. По Граму молодые клетки окрашиваются положительно, старые — отрицательно. Возбудитель ботулизма — строгий анаэроб и растет без доступа воздуха на кровяном агаре, желточном агаре, мясопептонном бульоне с кусочками печени или мясного фарша, хорошо размножается в пищевых продуктах, где и накапливается экзотоксин. Споры высоко устойчивы в окружающей среде, переносят воздействие прямых солнечных лучей, выдерживают длительное кипячение и высокие концентрации поваренной соли. Поражая макроорганизм ботулиническим нейротоксином, клостридии добиваются его смерти для последующего роста и размножения в мертвых тканях в качестве сапрофитных микроорганизмов. Трупы павших животных поедаются другими макроорганизмами, что обеспечивает распространение инфекции.

Человека поражают в основном токсины типов А, В, Е. Отмечено поражение человека токсинами типа F, G и H. Токсины типа С и D патогенны для животных.

На территории нашей страны встречаются возбудители ботулизма, продуцирующие токсины типов А, В, С, Е, обнаруженные в воде, почве, кишечнике рыб, у больных животных и человека. Факторами патогенности продуцирующих ботулинический нейротоксин клостридий являются также протеиназа α -клострипаин, гемолизин А, коллагеназа χ -токсин, интерналин А, фактор адгезии — фибронектин-связывающий протеин и др.

Эпидемиология

Основной источник инфекции — животные, преимущественно травоядные (коровы, козы, лошади и др.), в кишечнике которых продуцирующие ботулинический нейротоксин клостридии накапливаются в огромных количествах. Попав в окружающую среду, они превращаются в споры и могут сохраняться в таком виде многие годы. Обсеменение почвы может быть весьма значительным, особенно в местах выгула скота, на пастбищах, в стойлах и др. Из почвы споры могут попадать на продукты питания, где при возникновении анаэробных условий они прорастают и выделяют токсин. Причиной отравления человека могут стать любые продукты, содержащие свободный токсин и живые микроорганизмы. Чаще отравление происходит при употреблении консервов домашнего приготовления: консервированных грибов и овощей, баклажанной икры, тыквенного сока, соленой и копченой рыбы, свиной колбасы и др. Внешний вид и органолептические свойства контаминированных продуктов обычно не меняются; вздутие («бомбаж») консервов может не происходить. Инфекция от человека человеку не передается.

Патогенез

Человек высокочувствителен к ботулиническому токсину. Заболевание возникает в результате попадания ботулинического токсина в ЖКТ. Человек заболевает даже тогда, когда разжевывает инфицированную пищу, но не проглатывает ее. В редких случаях возможно развитие болезни в результате попадания микроорганизмов в обширные раны (раневой ботулизм) или через дыхательные пути (при распылении токсина в воздухе). Описаны случаи возникновения ботулизма при подкожном или скарификационном введении наркотиков (неочищенного «черного» героина, контаминированного спорами продуцирующего ботулинический нейротоксин клостридий) и после косметических инъекций ботулинического токсина.

Всасывание токсина происходит почти исключительно в желудке и частично в верхних отделах тонкой кишки. Гематогенным путем токсин проникает в синаптические щели, не проходя гематоэнцефалический барьер. Ботулинический токсин действует на холинергические синапсы периферической нервной системы, блокируя выделение ацетилхолина в синапсы нервно-мышечных соединений и вегетативной нервной системы. Поражаются главным образом нервные окончания мотонейронов передних рогов спинного мозга и двигательные окончания черепных нервов, вследствие чего возникают паралитический синдром, нарушение спонтанного дыхания, бульбарные расстройства (нарушение глотания, речи). Воздействие на вегетативную (парасимпатическую) нервную систему проявляется нарушением зрения, снижением выделения слюны и других пищеварительных секретов, парезами гладкой мускулатуры ЖКТ и других органов. Возникают сухость слизистых оболочек, замедление опорожнения желудка, угнетение перистальтики кишечника, запоры, дизурические расстройства. Блокировка высвобождения нейромедиатора необратима. Нейротрансмиссия восстанавливается путем прорастания нервных окончаний и образования новых синаптических контактов, что обычно занимает 2–3 мес.

В патогенезе заболевания имеет значение и инфекционный фактор при проникновении возбудителя из кишечника в органы и ткани, где он, размножаясь, выделяет токсин. Такой механизм развития болезни возможен в результате употребления пищи, содержащей малые дозы токсина, но сильно обсемененной спорами. В этих случаях инкубационный период продолжительный. Следовательно, с патогенетической точки зрения ботулизм можно рассматривать как пищевую токсикоинфекцию.

Иммунитет

После перенесенного заболевания в организме накапливаются антитоксические и антимикробные антитела. Однако иммунитет типоспецифичен. Описаны повторные случаи заболевания, вызванные другими серотипами.

Патоморфология

При морфологическом исследовании отмечают резкую гиперемию и отечность всех органов с множественными мелкими и крупными кровоизлияниями в ЖКТ, легких, печени, почках, селезенке и др. Ткань мозга полнокровна, с кровоизлияниями, тромбами, стазами, дегенерацией и некрозами сосудистого эпителия (выражены поражения ганглиозных клеток). Наибольшие изменения обнаруживают в области продолговатого мозга и моста мозга.

Клиническая картина

Инкубационный период длится от нескольких часов до 10 сут, чаще составляет 5–24 ч. Его продолжительность зависит от дозы токсина, присутствия живых микроорганизмов в пище и восприимчивости, которая определяется состоянием ЖКТ, общей реактивностью и др.

При инфицировании высокой дозой ботулинического токсина инкубационный период составляет от 2 до 10 ч. В этих случаях заболевание протекает особенно тяжело. Первыми симптомами болезни часто бывают бульбарные расстройства и нарушение зрения. Больные жалуются на «сетку», «мелькание», «туман» перед глазами, двоение предметов, затруднения при чтении. Зрачки резко и стойко расширены со слабой реакцией на свет или полным ее отсутствием. Относительно быстро развиваются птоз век, нистагм, анизокория. Наряду с глазными симптомами отмечают нарушение акта глотания (парез мышц глотки). Вначале больные ощущают «комочек» в горле, затем возникают затруднения при глотании твердой пищи, затем — жидкой пищи, затем — воды вплоть до полной невозможности глотать. Возникает поперхивание (парез надгортанника и попадание жидкости в трахею) и вытекание жидкости из носа (парез мягкого нёба). Появляется осиплость голоса, речь становится невнятной, язык малоподвижным, слова растянуты, иногда наступает афония. Больных беспокоят жажда, сухость во рту. При осмотре слизистые оболочки полости рта сухие, мягкое нёбо свисает, глоточный рефлекс понижен или отсутствует.

При прогрессировании болезни возникают расстройства дыхания. Больные ощущают недостаток воздуха, появляются паузы во время разговора, чувство сдавления или сжатия в груди, дыхание становится поверхностным, прерывистым, нарастает цианоз. Возможен паралич дыхательной мускулатуры с остановкой дыхания и смертью.

При попадании в ЖКТ небольшого количества токсина или спор возбудителя, прорастающих и выделяющих токсин *in vivo*, на первый план могут выступать диспептические проявления. В этих случаях инкубационный период бывает более продолжительным — от 2 до 10 сут и более. Болезнь начинается с тошноты, рвоты, иногда появляются схваткообразные боли в животе, метеоризм, послабление стула без патологических примесей в каловых массах, но возможен и запор. Больной отмечает сухость слизистых оболочек полости рта, испытывает сильную жажду, общую слабость, головную боль, головокружение, беспокойство. Температура тела часто остается нормальной или субфебрильной, редко повышается до 38–39 °С в течение только 1–2 сут от начала болезни. Диспептические расстройства у таких больных отмечают также лишь в первые 1–2 дня болезни. Вслед за ними появляются специфические для ботулизма симптомы, связанные с поражением ЦНС (расстройство зрения, глотания, дыхания и др.).

Для параличей при ботулизме характерна симметричность и двусторонность. Миастения проявляется резкой слабостью, повышенной утомляемостью. Отмечается парез лицевого нерва со сглаженностью ногубных складок, невозможностью оскалить зубы и наморщить лоб. Часто ребенок не может стоять, не держит голову, падает. Мышцы бывают мягкими, тестоватыми. Постоянные признаки — бледность кожных покровов в связи со спазмом сосудов, а также глухость сердечных тонов, расширение границ сердца, систолический шум. Живот несколько вздут, болезненный при пальпации в области эпигастрия и по ходу толстой кишки. Перистальтика кишечника ослаблена вплоть до полного отсутствия, отмечается запор. Печень и селезенка обычно не увеличены. У части больных возможны нарушения мочеиспускания (задержка или недержание) из-за поражения сфинктеров. Сознание пациентов сохранено, чувствительная сфера не затрагивается.

Раневой ботулизм характеризуется развитием сходных клинических проявлений. Инкубационный период составляет от 4 до 14, в среднем — 7 дней. Отмечается более выраженная лихорадка. Отсутствуют начальные диспептические проявления (рвота, жидкий стул).

Ботулизм у грудных детей развивается при заглатывании спор клостридий, колонизирующих кишечник и продуцирующих ботулинический нейротоксин. Клинические симптомы в целом такие же, как при ботулизме у взрослых. У детей возникают слабость, запоры, вялость сосания, хриплый плач. Ребенок перестает держать голову, возникают расстройства дыхания.

Течение

Течение ботулизма зависит от тяжести поражения нервной системы. При тяжелых формах прогрессирует дыхательная недостаточность в связи с распространенными парезами дыхательной мускулатуры и параличом диафрагмы, что и становится основной причиной смерти. При благоприятном исходе восстановительный период затягивается до 3–5 мес. Длительно сохраняются общая слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца, сердцебиения при физических нагрузках. Описаны рецидивы болезни. Наряду с клинически выраженными формами встречаются стертые, легчайшие формы без

признаков поражения нервной системы или с быстропреходящими расстройствами зрения и глотания, но не дыхания.

Диагностика

Ботулизм диагностируют на основании нарушений зрения, глотания, речи и дыхания. Диагностика упрощается, если симптомы поражения нервной системы у ребенка сочетаются с резкой мышечной слабостью, общей бледностью, сухостью во рту, головокружениями. Помогают анамнестические данные об употреблении консервированных продуктов.

В крови обнаруживают умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом и палочкоядерным сдвигом; СОЭ незначительно увеличена. Для лабораторного подтверждения используют обнаружение ботулинического токсина в материалах, взятых от больного (кровь, рвотные массы, промывные воды желудка, кал, моча и др.), а также в пищевых продуктах. Материалом от больных заражают белых мышей (реакция биологической нейтрализации, остающаяся наиболее чувствительным методом), ставят РНГА с эритроцитами, сенсibilизированными ботулиническими антитоксическими сыворотками, проводят ИФА, применяют метод флуоресцирующих антител и др. Проводят бактериологическое исследование по общепринятой методике с использованием элективных питательных сред. Выделенную чистую культуру возбудителя идентифицируют с помощью специфических диагностических противоботулинических сывороток. Ген ботулинического нейротоксина *bot* различных типов в биоматериале может быть обнаружен при помощи ПЦР. Разработаны молекулярно-генетические методы для типирования продуцирующих ботулинический нейротоксин кластридий (секвенирование, импульсный гель-электрофорез, риботипирование и др.).

Ботулизм дифференцируют с пищевыми токсикоинфекциями стафилококковой, сальмонеллезной и другой этиологии, отравлениями грибами, белладонной, атропином, а также с полиомиелитом, вирусными энцефалитами, дифтерией, синдромами Гийена—Барре, Миллера—Фишера и др.

Лечение

Больные с подозрением на ботулизм подлежат обязательной госпитализации. С целью удаления токсина необходимо незамедлительное промывание желудка и очищение кишечника. Для нейтрализации ботулинического токсина вводят специфическую сыворотку по Безредке. Сыворотку вводят в максимально ранние сроки, так как она связывает только циркулирующий токсин. До введения сыворотки у больного забирается биоматериал для исследования на содержание токсина и возбудителя. Поскольку в первые дни болезни тип ботулинического токсина неизвестен, используют смесь моновалентных противоботулинических сывороток. При известном типе токсина вводят моновалентную сыворотку соответствующего типа. Лечебная доза антитоксина ботулинического типа А (Сыворотка противоботулиническая типа А лошадиная очищенная концентрированная жидкая*) составляет 10 000 МЕ, типа В — 5000 МЕ, типа Е — 10 000 МЕ. Сыворотка вводится внутривенно однократно.

Одновременно с лечением сывороткой назначают хлорамфеникол (Левомецетин*) или пенициллины в терапевтической дозе в течение 7–10 сут.

Эксперты ВОЗ рекомендуют назначать антибиотики только при раневом ботулизме. Проводится посиндромная, инфузионная, дезинтоксикационная терапия. Осуществляется кормление через зонд, при невозможности — парентеральное питание. При расстройстве дыхания проводят назотрахеальную интубацию и подключают аппаратную вентиляцию легких. При парезе кишечника назначаются очистительные клизмы. Для борьбы с тканевой гипоксией проводятся сеансы гипербарической оксигенации. Назначается лечебная физкультура с дыхательными упражнениями. При раневом ботулизме раны подлежат хирургической обработке.

Профилактика

Решающее значение имеет санитарно-просветительная работа среди населения. Необходимо разъяснить правила приготовления продуктов в домашних условиях (методы консервирования, обработки, хранения и др.). Важно предохранять мясопродукты, рыбу, овощи и другие продукты от загрязнения почвой.

Всем лицам, употреблявшим одновременно с больным продукт, вызвавший заболевание ботулизмом, с профилактической целью внутримышечно вводят антитоксин ботулинический (противоботулиническую сыворотку) того же типа, что и тип токсина, вызвавшего заболевание, в дозе, половинной от лечебной. Если тип токсина неизвестен, вводят по половине лечебной дозы антитоксинов всех типов (А, В, Е).

В очаге устанавливают наблюдение в течение максимального инкубационного периода, обычно около 10–12 сут. Осуществляют санитарно-гигиенический надзор за продуктами питания. При необходимости проводят бактериологическое обследование.

Вакцинопрофилактика

Для активной иммунизации используют анатоксин ботулинический (Трианатоксин очищенный адсорбированный*) и анатоксин ботулинический + анатоксин столбнячный (Тетраанатоксин очищенный адсорбированный*). Анатоксин ботулинический (Трианатоксин очищенный адсорбированный*) представляет собой смесь очищенных ботулинических анатоксинов типа А (5 единиц связывания), типа В (3 единицы связывания) и типа Е (3 единицы связывания), сорбированных на гидроокиси алюминия; анатоксин ботулинический + анатоксин столбнячный (Тетраанатоксин очищенный адсорбированный*), кроме перечисленных компонентов, содержит анатоксин столбнячный (2,5 единицы связывания) и, следовательно, может быть использован для профилактики не только ботулизма, но и столбняка. Иммунизация проводится лицам старше 16 лет. Вакцина вводится подкожно. Курс первичной иммунизации состоит из 3 прививок: двукратной вакцинации с интервалом 25–30 сут и ревакцинации через 6–9 мес. Последующие однократные ревакцинации проводятся по показаниям каждые 5 лет.

Столбняк

Столбняк — острое инфекционное заболевание с симптомами токсикоза и тонико-клоническими судорогами, возникающими вследствие поражения токсином вставочных нейронов ЦНС.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A33. Столбняк новорожденного.

A34. Акушерский столбняк.

A35. Другие формы столбняка.

Этиология

Возбудитель болезни *Clostridium tetani* относится к семейству *Clostridiaceae*. Бактерии имеют форму палочек длиной 4–8 мкм и шириной 0,3–0,8 мкм с характерным терминальным расположением спор в форме барабанных палочек. Столбнячные палочки грамположительны, растут в анаэробных условиях. Вегетативные формы чувствительны к нагреванию и кислороду; споры высокоустойчивы в окружающей среде, выдерживают кипячение в течение 1–3 ч, автоклавирование при 120 °С в течение 40 мин, высушивание, действие дезинфицирующих средств и химических реагентов. В почве сохраняются длительное время, а при благоприятных условиях могут в ней прорасти и размножиться. Токсигенные штаммы образуют сильный экзотоксин. По силе патогенного действия столбнячный токсин уступает лишь ботулиническому токсину.

Столбнячный экзотоксин (tetanus neurotoxin) или тетаноспазмин, синтез которого кодируется плазмидным геном *tenT*, относится к семейству клострициальных нейротоксинов, включающему ботулинические нейротоксины. Все они синтезируются в виде полипептида молекулярной массой 150 кДа, который в процессе посттрансляционной обработки расщепляется протеазами бактерий или хозяина на две цепи, соединяющиеся дисульфидным мостиком. Тяжелая цепь массой 100 кДа осуществляет связывание (С-концевой домен) с ганглиозидами нейронов и транспортировку (N-концевой домен) токсина внутрь пресинаптических окончаний. Легкая цепь массой 50 кДа является цинковой протеазой, расщепляющей SNARE белки [soluble NSF (*N*-ethylmaleimide-sensitive factor) attachment receptor], в норме осуществляющие слияние цитоплазматических везикул с клеточной мембраной. Столбнячный экзотоксин повреждает мембранный белок, связанный с везикулами-2 (он же — синаптобревин 2), из семейства SNARE белков в пресинапсах вставочных нейронов (интернейронов), блокируя экзоцитоз нейротрансммиттера γ -аминомасляной кислоты в синаптическую щель.

C. tetani продуцирует тетанолизин, вызывающий лизис эритроцитов и повреждающий ткани в области входных ворот, создавая оптимальные условия для размножения бактерий. Другие факторы патогенности включают супероксиддисмутазу, пероксидазу, гемоксигеназу, коллагеназу.

Эпидемиология

Столбнячная палочка широко распространена в природе. Обычно она обнаруживается в почве вокруг населенных пунктов, куда попадает с испражнениями травоядных животных. Может находиться в кишечнике здоровых людей, не вызывая у них заболевания.

Заражение происходит при проникновении возбудителя через поврежденную кожу или слизистые оболочки. Особенно опасно загрязнение рваных и колотых ран, хотя возможно заражение и при инфицировании микротравм.

оставшихся незамеченными. У детей наиболее частой причиной заражения бывают травмы ног — ранение стоп при ходьбе босиком, уколы острыми предметами, колючками и др. У новорожденных входными воротами может служить пуповинный остаток, инфицированный при нарушении правил асептики и антисептики. От человека к человеку не передается.

Столбняком чаще болеют дети в возрасте от 3 до 7 лет. В этом возрасте они особенно подвижны и чаще получают различные травмы.

Наибольшее число заболеваний отмечают в южных районах страны с развитым сельским хозяйством, заболеваемость повышается в мае-сентябре.

Естественного иммунитета не существует. Иммунитет после перенесенного заболевания непродолжительный. Восприимчивость очень высокая у людей всех возрастных групп.

Патогенез

Попадая в рану, столбнячная палочка размножается в анаэробных условиях и выделяет нейротоксин. Столбнячный экзотоксин диффундирует через ткани из области входных ворот, проникает в лимфатическую и кровеносную систему и доставляется к нервным окончаниям периферических нейронов. Связавшись с рецепторами на поверхности плазматических мембран, столбнячный экзотоксин проникает в нервные клетки путем эндоцитоза и по аксонам ретроградно транспортируется в ЦНС (в спинной и продолговатый мозг, в ретикулярную формацию ствола). Выделившись в синаптическую щель, столбнячный экзотоксин проникает через пресинаптическую мембрану внутрь вставочных нейронов полисинаптических рефлекторных дуг и блокирует экзоцитоз нейротрансмиссера γ -аминомасляной кислоты в синаптическую щель. Моторные нейроны перестают подвергаться ингибирующему контролю вставочных нейронов и переходят в состояние возбуждения. В результате импульсы, вырабатываемые в мотонейронах, поступают к мышцам непрерывно и некоординированно, обуславливая постоянное тоническое напряжение мышц, что клинически проявляется судорожным синдромом. Поскольку в процесс вовлекается и ретикулярная формация, судороги становятся генерализованными. Любые неспецифические (звуковые, световые, обонятельные и др.) раздражители могут вызвать резкое усиление судорожного синдрома. Связывание нейротоксина с нейронами является необратимым, восстановление нейротрансмиссии происходит путем роста новых нервных окончаний, что требует 6—8 нед.

Большое значение в патогенезе столбняка имеют метаболические нарушения, расстройства гемодинамики и гомеостаза вследствие поражения столбнячным токсином вегетативной нервной системы и ядер продолговатого мозга. У детей раннего возраста и особенно у новорожденных в патогенезе болезни большую роль играют вторичная бактериальная инфекция и интеркуррентные заболевания, присоединившиеся вследствие ослабления специфической и неспецифической защиты.

Патоморфология

Специфических патоморфологических изменений при столбняке нет. В ЦНС обнаруживают гиперемию, небольшие кровоизлияния, явления отека

мозга и мозговых оболочек. Наибольшие изменения наблюдаются в костно-суставной и мышечной системах, они возникают вторично в связи с судорожным синдромом. Возможны переломы трубчатых костей, компрессионный перелом позвоночника, разрывы мышц, связок и сухожилий. При микроскопическом исследовании скелетной мускулатуры выявляют дегенеративные изменения и некроз. У новорожденных можно обнаружить изменения пупочного канатика по типу пупочного сепсиса или изменения легких по типу бронхопневмонии, которые возникают вторично в результате присоединения гнойной инфекции.

Клиническая картина

Инкубационный период при столбняке длится от 1 дня до нескольких недель, в среднем 6–14 сут. Чем короче инкубация, тем тяжелее форма болезни.

Заболевание обычно начинается остро. Лишь у некоторых детей можно отметить состояние продромы в виде ухудшения аппетита, беспокойства, сопровождающегося криком. Бывают неприятные ощущения в ране в виде жжения, покалывания, болей с иррадиацией по ходу нервных стволов. При остром начале первым симптомом становится тризм (судороги) жевательных мышц.

У новорожденных тризму могут предшествовать затруднения при сосании и глотании. Во время тризма ребенок не может открывать рот, прием пищи затруднен, речь невозможна. В тяжелых случаях зубы сжаты, открыть рот не удается даже при помощи шпателя. Сразу вслед за тризмом появляются судороги мимических мышц. Лицо больного принимает своеобразное выражение: улыбка сочетается с плачем («сардоническая улыбка»). Лоб ребенка собирается в морщины, рот растянут в ширину, его углы опущены. Через некоторое время появляется болезненная ригидность мышц затылка, затем других мышечных групп. Ригидность распространяется как бы в нисходящем порядке: шея, спина, живот и конечности. Возникает общий судорожный синдром. Если преобладает тонус разгибательных мышц спины, возникает опистотонус — больной выгибается на постели в виде арки, опираясь только пятками и затылком (рис. 3.89, см. цв. вклейку). При повышенном тонусе сгибательных мышц пальцы сжимаются в кулак, кисть сгибается в запястье, а предплечье — в локтевом суставе. Может появиться напряжение прямых мышц живота, в результате чего живот становится твердым, как доска. В тяжелых случаях бывает полная скованность туловища и конечностей.

В начале заболевания судорожные сокращения продолжаются несколько секунд и появляются 1–2 раза в сутки, затем их частота и продолжительность увеличиваются, и в тяжелых случаях на высоте болезни судороги возникают от малейших раздражителей и продолжаются почти непрерывно. Во время судорог лицо больного бледнеет, затем синее, принимает выражение страдания, вены головы и шеи набухают, большой родничок напряжен, тело вытягивается, возникает опистотонус. Глотание невозможно вследствие спазма глоточной мускулатуры. Голос становится слабым или вообще исчезает. Затрудняются дефекация и мочеиспускание. При нарастающих явлениях асфиксии и нарушения кровообращения может наступить летальный исход.

Столбняк сопровождается сильными потами, слюноотделением, мучительной бессонницей, высокой температурой тела. Печень и селезенка не увеличены. Изменений в спинномозговой жидкости нет. В периферической крови отмечают нейтрофильный лейкоцитоз, иногда анэозинофилию и умеренную анемию.

По тяжести клинических проявлений различают молниеносную, тяжелую, среднетяжелую и легкую формы.

При молниеносной форме инкубационный период укорачивается до 3–5 сут. Болезнь начинается внезапно, с первого дня судороги генерализованные и почти постоянные, сопровождаются гипертермией, тахикардией, резким нарушением дыхания, развитием асфиксии. Быстро наступает смерть.

Тяжелая форма также характеризуется частыми и интенсивными судорогами с гипертермией, тахикардией и нарушением дыхания, но, в отличие от молниеносной формы, не сопровождается угрожающими жизни асфиксиями и отеками легких.

При среднетяжелой форме более продолжительный инкубационный период (более 8–15 сут) сочетается с медленным развитием основного симптомокомплекса (3–4 сут). Приступы общих тетанических судорог кратковременны и нечасты (несколько раз в сутки). Расстройства дыхания непродолжительны, без асфиксии. Глотание не нарушено.

При легкой форме инкубационный период длится более 2 нед. Основной симптомокомплекс развивается постепенно, в течение 5–6 сут. Общие тетанические судороги слабо выражены или вообще отсутствуют, отмечаются лишь локальные судорожные подергивания мышц вблизи очага поражения и гипертонус других мышц. Температура тела нормальная или субфебрильная. Нарушений дыхания и глотания нет. Легкие формы столбняка встречаются обычно у иммунизированных детей и протекают нередко по типу так называемого местного столбняка.

Местный столбняк регистрируют редко. Первоначально поражаются мышцы в области раны, где появляются боль и тоническое напряжение, а затем тетанические судороги. В дальнейшем по мере продвижения токсина в процесс вовлекаются все новые группы мышц, расположенных проксимально от входных ворот инфекции. Местный столбняк может перейти в генерализованный. Вариант местного столбняка — лицевой паралитический столбняк, возникающий при ранении головы. В этих случаях процесс бывает как бы односторонним; наряду с тризмом на пораженной стороне возникает паралич мышц лица, иногда и мышц глазного яблока, а на противоположной стороне возможны лишь напряжение мышц лица и сужение глазной щели.

Течение

Течение столбняка всегда острое. Выраженная клиническая картина наблюдается 2–4 нед. Наиболее опасна 1-я неделя болезни. После 10–14-го дня болезни тетанические судороги становятся более редкими и менее интенсивными. Мышечный тонус медленно нормализуется, тризм исчезает. Полное клиническое выздоровление наступает через 1,5–2 мес от начала заболевания. Рецидивы болезни встречаются крайне редко. В этих случаях нельзя исклю-

чить повторное инфицирование, но возможно, что столбнячная палочка после выздоровления сохраняется в ране в инкапсулированном состоянии и под влиянием различных факторов, ослабляющих организм, может активироваться и снова выделять экзотоксин.

Осложнения

Осложнения при столбняке возникают в связи с основным процессом (разрывы мышц и сухожилий, аспирационная пневмония, отек легких, переломы костей, вывихи и др.) или обусловлены наслоением вторичной бактериальной инфекции (бронхопневмония, сепсис и др.). В восстановительном периоде возможны компрессионные деформации позвоночника, контрактуры мышц и суставов, параличи черепных нервов.

Столбняк у новорожденных и детей первого года жизни

Заражение новорожденных происходит при инфицировании пуповинного остатка в случае родов в антисанитарных условиях, при оказании помощи лицами, не имеющими медицинского образования, особенно часто — если при контакте с пуповиной используются случайные нестерильные режущие предметы и материалы для последующей обработки культи.

Инкубационный период в этих случаях короткий — в среднем 3–7 сут. Первые признаки болезни возникают в связи с затруднениями при кормлении: ребенок плачет, беспокоится, отказывается брать грудь из-за затруднений при открывании рта и глотании. Вскоре появляются тетанические судороги, которые сопровождаются криком ребенка, тремором нижней губы, подбородка и языка, а также отхождением мочи и кала. Во время судорожного приступа усиливается цианоз, мышцы становятся твердыми, тело — напряженным, голова запрокинута назад, лицо застывшее, с наморщенным лбом, сомкнутым ртом, закрытыми глазами (блефароспазм) и выраженными носогубными складками при опущенных углах рта («сардоническая улыбка»). Руки согнуты в локтях и прижаты к туловищу, кисти сжаты в кулачки, ноги согнуты и перекрещены. Ребенок возбужден, кричит, температура тела часто высокая, но может быть и нормальной или даже пониженной. Во время приступа дыхание неправильное, поверхностное, пульс слабый, частый, нередко наступает асфиксия. Ребенок быстро худеет. Сила тонических судорог и частота приступов порой варьируют от непрерывных до слабовыраженных, при этом могут отсутствовать отдельные симптомы (тризм, «сардоническая улыбка» и др.). В отдельных случаях приступы тонических судорог сопровождаются клоническими судорогами. Встречаются и abortивные формы болезни. Течение столбняка у новорожденных очень тяжелое. Летальность составляет 50% и выше.

Диагностика

Столбняк диагностируют на основании клинических симптомов: тянущих болей в области раны, ригидности мышц, тризма, тонических судорог. Следует учитывать обильное потоотделение, тахикардию, гипертермию, нарушение глотания и дыхания.

Основой диагностики столбняка служит характерная клиническая картина заболевания. Лабораторная диагностика проводится в основном в диагностически неясных случаях и может служить чаще всего для ретроспективного под-

тверждения диагноза. Проводят бактериоскопический и бактериологический анализ, материалом для которых служат ткани и гнойное отделяемое из области входных ворот, лоскуты одежды, попавшие в рану, у новорожденных — выделения из пупка и т.п. У трупа берут также кровь, кусочки печени и селезенки. Для обнаружения столбнячного токсина в выросшей культуре или биоматериале проводят реакцию нейтрализации на белых мышах.

Столбняк у новорожденных чаще всего дифференцируют с родовыми травмами и гнойными менингитами, при которых также могут быть тонико-клонические судороги. В трудных для диагностики случаях необходимо прибегнуть к спинномозговой пункции. При столбняке жидкость нормальная, а при черепно-мозговой травме часто обнаруживают примесь крови или ксантохромии; в случаях гнойного менингита спинномозговая жидкость мутная, отмечают высокий цитоз за счет нейтрофилов.

Спазмофилия отличается от столбняка клоническими судорогами, ларингоспазмом, положительными симптомами Хвостека, Труссо («руки акушера»), отсутствием тризма и нормальной температурой тела.

В редких случаях столбняк приходится дифференцировать с паратонзиллярным абсцессом, шейным лимфаденитом и другими воспалительными заболеваниями в области нижней челюсти, при которых может быть спазм жевательных мышц. От столбняка эти заболевания отличает отсутствие ригидности других мышечных групп.

При отравлении стрихнином опистотонус и тризм возникают в позднем периоде, при этом зрачки расширены, мышечной ригидности в межприступном периоде нет, но сразу появляются симметричные судороги в нижних конечностях. В анамнезе удается установить применение стрихнина.

У детей старшего возраста столбняк иногда приходится дифференцировать с истерией, при которой также могут возникать общие судорожные припадки. Однако таким припадкам предшествует характерный анамнез. В межприступном периоде гипертонус отсутствует. Температура тела нормальная, проливных потов обычно не бывает.

Лечение

Больного с подозрением на столбняк необходимо немедленно госпитализировать. Производят хирургическую обработку имеющихся ран с обязательным очищением карманов и удалением некротизированной ткани. Необходимо как можно раньше ввести антитоксин столбнячный (Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная*) или иммуноглобулин человека противостолбнячный из сыворотки крови человека (иммуноглобулин человека противостолбнячный).

Перед применением антитоксина столбнячного (Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная*) проводится проба по Безредке. Сыворотку вводят внутривенно или в спинномозговой канал в дозе 100 000—200 000 МЕ. В зависимости от тяжести заболевания введение сыворотки повторяют до исчезновения рефлекторных судорог. Иммуноглобулин человека противостолбнячный вводится внутримышечно в дозе от 3000 до 6000 МЕ, которая должна быть разделена и введена в разные области тела.

Этиотропная терапия также включает назначение антибактериальных препаратов метронидазола или бензилпенициллина. В качестве альтернативы могут быть использованы меропенем, доксицилин, клиндамицин и др. Для уменьшения судорог больного помещают в изолированную затемненную палату и назначают противосудорожные препараты, в том числе бензодиазепины (диазепам), магния сульфат в/в, барбитураты и др. При тяжелых формах столбняка в отсутствие эффекта от антиконвульсантов назначают миорелаксанты и переводят больного на ИВЛ. Проводится посиндромная терапия. Большое значение в лечении столбняка имеют мероприятия, направленные на предупреждение вторичных гнойных осложнений, нормализацию гомеостаза, борьбу с гипертермией и поддержание сердечно-сосудистой деятельности.

Успешное лечение немыслимо без правильного индивидуального ухода и высококалорийного питания. При затруднении глотания пищу вводят через зонд вслед за введением седативных препаратов.

Выписка больного столбняком проводится после полного клинического выздоровления.

Прогноз

Прогноз при столбняке всегда серьезный. Однако использование современных методов лечения снизило летальность до 20–25%.

Вакцинопрофилактика

Противоэпидемические мероприятия и дезинфекция при столбняке не проводятся, разобщение контактных лиц не требуется.

Для создания активного иммунитета всем детям с 3-месячного возраста вводят анатоксин столбнячный. Иммунизацию проводят вакцинами АКДС, АДС-анатоксином, АДС-М-анатоксином или анатоксином столбнячным. Столбнячный анатоксин также входит в состав комбинированных вакцин, содержащих ацеллюлярный коклюшный компонент: вакцина для профилактики дифтерии, коклюша, полиомиелита, столбняка и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* типа b [Пентаксим (вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b конъюгированная)*], вакцина для профилактики дифтерии, коклюша (бесклеточная) и столбняка [Инфанрикс (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная) трехкомпонентная адсорбированная жидкая)*], вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), гепатита В, полиомиелита (инактивированная) и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b [Инфанрикс Гекса (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированной, адсорбированной)*], вакцина для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша [АДАСЕЛЬ (Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная)*].

АКДС содержит не менее 10 млрд убитых клеток коклюшного микроба, анатоксин дифтерийный — 15 флоккулирующих единиц, анатоксин столбнячный — 5 антитоксинсвязывающих единиц. Применяется для иммунизации детей с 3 мес до 4 лет. Вводится внутримышечно. Противопоказания к применению: прогрессирующие заболевания ЦНС, афебрильные судороги в анамнезе, развитие сильных реакций на предшествующее введение вакцины (температура тела до 40 °С и выше, отек и гиперемия в месте введения свыше 8 см в диаметре).

АДС-анатоксин содержит анатоксин дифтерийный — 30 флоккулирующих единиц, анатоксин столбнячный — 10 единиц связывания. Применяется с 3 мес до 6 лет детям, переболевшим коклюшем, имеющим противопоказания к введению АКДС, детям в возрасте 4–5 лет, не привитым против дифтерии и столбняка. Вводится внутримышечно.

АДС-М-анатоксин содержит анатоксин дифтерийный — 5 флоккулирующих единиц и анатоксин столбнячный — 5 единиц связывания. Применяется у лиц старше 6 лет. Вводится внутримышечно или глубоко подкожно (взрослым, подросткам).

Анатоксин столбнячный содержит анатоксин столбнячный — 10 антитоксинсвязывающих единиц. Предназначен для активной иммунизации и экстренной профилактики столбняка. Вводится глубоко подкожно, детям до 6 лет — внутримышечно.

Плановая вакцинация здоровых детей проводится по схеме 3–4,5–6 мес с ревакцинацией в 18 мес (АКДС), в 7 и 14 лет и далее через каждые 10 лет (АДС-М-анатоксин).

Экстренная профилактика столбняка проводится при травмах с нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек; обморожениях и ожогах (термических, химических, радиационных) II, III и IV степени; проникающих повреждениях и прободениях ЖКТ; внебольничных абортах и родах; гангрене или некрозе тканей любого типа, длительно текущих абсцессах, остеомиелитах; укусах животными. Экстренную профилактику следует проводить как можно раньше, вплоть до 20 дня с момента получения травмы (табл. 3.23).

Большое значение для предупреждения столбняка имеют первичная обработка раны, асептическое содержание пупочного остатка (у новорожденного) и профилактика травм.

Клостридиоидоз диффициле

Клостридиоидоз диффициле — острое инфекционное заболевание с энтеральным путем заражения, вызываемое устойчивыми к антибиотикам штаммами *Clostridioides difficile*, клинически проявляющееся развитием ААД с возможным развитием псевдомембранозного колита. В настоящее время *Clostridioides difficile*-инфекция (CDI) является одной из наиболее значимых госпитальных инфекций.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A04.7. Энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile*.

K52.8.0. Колит псевдомембранозный.

K59.3. Мегаколон, не классифицированный в других рубриках.

Таблица 3.23. Схема выбора профилактических средств при проведении экстренной специфической профилактики столбняка

Предшествующие прививки против столбняка препаратом, содержащим анатоксин столбнячный	Возрастная группа	Сроки, прошедшие после последней прививки	Применяемые препараты		
			АС ¹	Иммуноглобулин человека противостолбнячный ²	Антитоксин столбнячный (Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная*)
Имеется документальное подтверждение о прививках					
Полный курс плановых прививок в соответствии с возрастом	Дети и подростки	Независимо от срока	Не вводят ³	Не вводят	
Курс плановых прививок без последней возрастной ревакцинации	Дети и подростки	Независимо от срока	0,5 мл	Не вводят	
Полный курс иммунизации ⁴	Взрослые	Не более 5 лет	Не вводят		
		Более 5 лет	0,5 мл	Не вводят	
Две прививки ⁵	Все возрасты	Не более 5 лет	0,5 мл	Не вводят	
		Более 5 лет	1,0 мл	250 МЕ	3000 МЕ ⁷
Одна прививка	Все возрасты	Не более 2 лет	0,5 мл	Не вводят ⁶	
		Более 2 лет	1,0 мл	250 МЕ	3000 МЕ ⁷
Непривитые	Дети до 5 мес	—	Не вводят ²	250 МЕ	—
	Остальные возрасты	—	0,5 мл ⁸	250 МЕ	3000 МЕ ⁷
Нет документального подтверждения о прививках					
В анамнезе не было противопоказаний к прививкам	Дети до 5 мес	—	Не вводят	250 МЕ	—
	Дети с 5 мес, подростки, военнослужащие, бывшие военнослужащие	—	0,5 мл	Не вводят ⁶	
Остальные контингенты	Все возрасты	—	1,0 мл	250 МЕ	3000 МЕ

Примечания

1. Вместо 0,5 мл анатоксина столбнячного можно использовать АДС-М, если необходима вакцинация против дифтерии этим препаратом. Если локализация раны позволяет, анатоксин столбнячный предпочтительно вводить в область ее расположения путем подкожного обкалывания.

2. Применять один из указанных препаратов: иммуноглобулин человека противостолбнячный или антитоксин столбнячный (Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная*), предпочтительно вводить иммуноглобулин человека противостолбнячный.

3. При «инфицированных» ранах вводят 0,5 мл анатоксина столбнячного, если после последней ревакцинации прошло 5 и более лет.

4. Полный курс иммунизации анатоксином столбнячным для взрослых состоит из двух прививок по 0,5 мл каждая с интервалом 30–40 дней и ревакцинации через 6–12 мес той же дозой. По сокращенной схеме полный курс иммунизации включает однократную вакцинацию анатоксином столбнячным в удвоенной дозе (1 мл) и ревакцинацию через 6 мес — 2 года дозой 0,5 мл анатоксина столбнячного.

5. Две прививки по обычной схеме иммунизации (для взрослых и детей) или одна прививка по сокращенной схеме иммунизации для взрослых.

6. При «инфицированных» ранах вводят иммуноглобулин человека противостолбнячный или антитоксин столбнячный (Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная*).

7. Все лица, получившие активно-пассивную профилактику, для завершения курса иммунизации через 6 мес — 2 года должны быть ревакцинированы 0,5 мл анатоксина столбнячного.

8. При необходимости назначать анатоксин столбнячный детям до 6 лет препарат следует вводить внутримышечно.

9. После нормализации посттравматического состояния дети до 3 лет — в соответствии со сроками Национального календаря профилактических прививок.

Этиология

Cl. difficile — строгие анаэробы, представляют собой длинные грамположительные палочки, образуют овальные субтерминально расположенные споры. Некоторые штаммы образуют капсулу. В споровой форме *Cl. difficile* довольно устойчивы во внешней среде, где сохраняются до 110–180 сут, а в кишечнике человека могут выживать даже при высоких концентрациях антибиотиков (ампициллина, клиндамицина, цефалоспоринов и др.).

Заболевание вызывают токсигенные штаммы *Cl. difficile*, имеющие хромосомный локус патогенности PaLoc (pathogenicity locus), в котором расположены гены, кодирующие синтез экзотоксинов А и В — *icdA* и *icdB*.

Экзотоксин А (энтеротоксин А) молекулярной массой 308 кДа и экзотоксин В (цитотоксин В) молекулярной массой 270 кДа обладают схожей структурой и механизмом действия. На N-конце полипептидной цепи они содержат домен А, обладающий гликозилтрансферазной активностью (glucosyltransferase domain) и инактивирующий сигнальные белки Rho гуанозинтрифосфатазы путем гликозилирования, оказывая цитотоксический эффект. На С-конце находится домен В, отвечающий за связь с рецепторами на поверхности энтероцитов. Домен цистеиновой протсазы (домен С) отвечает за протеолитическое расщепление токсина (аутопроцессинг) с высвобождением ферментативно-активного домена в цитозоль. Домен D участвует в транслокации токсина в цитозоль. После связывания с рецепторами на поверхности клетки хозяина (сахараза-изомальтаза и гликопротенн 96 для энтеротоксина А; протеогликан хондроитинсульфата 4 и подобный рецептору полиовируса 3 для энтеротоксина В) токсины путем эндоцитоза попадают в цитоплазму, где ферментативно-активные домены выходят из эндосом, гликозилируют белки Rho гуанозинтрифосфатазы (RhoA, RhoB, RhoC, RhoG, Rac1, Rac2, Rac3, Cdc42, TC10), нарушая передачу клеточных сигналов, повреждая структуру актина и разрушая цитоскелет энтероцитов. Поражаются плотные межклеточные соединения, повышается проницаемость эпителия, что ведет к развитию диареи. Цитотоксические эффекты проявляются апоптозом и некрозом клеток, в то время как пролиферация и обновление эпителиальной выстилки ограничены. Энтеротоксины А и В способны увеличивать выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, -8, привлекающих нейтрофилы в очаг воспаления.

Большинство штаммов *Cl. difficile* синтезируют оба токсина, однако заболевание вызывается и продуцентами одного токсина.

Трансфераза (*Cl. difficile* transferase или бинарный токсин) является третьим токсином, продуцируемым некоторыми штаммами *Cl. difficile*. Кодирована генами *cdtA* и *cdtB*, расположенными в хромосомном локусе CdtLoc. Обладает сходством с бинарным токсином *Cl. perfringens*. *Cl. difficile*-трансфераза состоит из двух компонентов: а и б. Компонент б после связывания с рецептором LSR (lipolysis stimulated lipoprotein receptor) образует гептамер и присоединяет компонент а, после чего последний путем эндоцитоза проникает в цитоплазму. Обладая аденозиндифосфатрибозилтрансферазной активностью, *Cl. difficile*-трансфераза разрушает актиновый цитоскелет, приводя к образованию вы-

ступов микротрубочек на поверхности клеток-хозяев, что усиливает адгезию *Cl. difficile*. *Cl. difficile*-трансфераза повышает вирулентность токсинобразующих штаммов *Cl. difficile*, усиливая высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , и подавляя эозинофильный ответ через стимуляцию апоптоза эозинофилов.

Три экзотоксина относятся к семейству клостридиальных гликозилирующих токсинов.

Cl. difficile также способны продуцировать другие факторы патогенности: коллагеназу, гиалуронидазу, хондроитинсульфатазу, гепариназу, протеазы.

Эпидемиология

Cl. difficile — основной возбудитель ААД, а именно колитов и энтероколитов, возникающих в результате нерациональной антимикробной терапии, и псевдомембранозных колитов, которые у детей раннего возраста и новорожденных сопровождаются высокой летальностью (до 50%).

Источник инфекции — человек, больной или носитель. Передача возбудителя осуществляется исключительно контактным путем через предметы окружающей среды (посуда, постельные принадлежности, игрушки, телефоны, унитазы, подкладные судна, дверные ручки, больничная мебель, медицинские приборы, термометры, фонендоскопы, руки медицинского, обслуживающего персонала и др.). Заболевание имеет нозокомальный характер с тенденцией к эпидемическому распространению в госпитальных условиях.

Cl. difficile относительно часто встречаются в природе. Их обнаруживают в почве, воде, испражнениях домашних животных. Определенное значение в развитии ААД играет активация эндогенной флоры. Так, в кишечнике детей старшего возраста и взрослых людей частота обнаружения этих бактерий колеблется от 2 до 10%, а у новорожденных — до 30%, снижаясь к концу 1-го года жизни до 9%. Высокая частота обнаружения *Cl. difficile* у новорожденных без возникновения заболевания связывается с отсутствием или низким содержанием в кишечнике таких детей рецепторов для связывания экзотоксинов клостридий и нейтрализацией последних антителами материнского молока.

Патогенез

Заболевание развивается почти исключительно на фоне или после применения антибиотиков широкого спектра действия, особенно таких, как ампициллина, цефалоспорины, линкосамиды (клиндамицин, линкомицин) и фторхинолоны, широко используемых в клинической практике для лечения пневмоний, менингитов, инфекций мочевыводящих путей и др. СДИ возникает также под влиянием приема противоопухолевых препаратов с антимикробной активностью (метотрексат, доксорубин, циклофосфамид и др.). Риск развития СДИ в 8–10 раз выше во время и через 4 нед антимикробной терапии и в 3 раза выше в следующие 2 мес.

На фоне антибиотикотерапии различных заболеваний *Cl. difficile* могут выживать, находясь в споровой форме или приобретая резистентность к данному антибиотику. Антибиотики, подавляя нормальную микрофлору кишечника, снижают колонизационную резистентность и способствуют заселению

кишечника экзогенными или эндогенными токсигенными штаммами *Cl. difficile*. Происходит его бурное размножение и токсинообразование.

Возбудитель не отличается способностью к инвазивности, а клинические проявления связаны с продуцируемыми им факторами патогенности, такими как коллагеназа, гиалуронидаза, хондроитинсульфатаза, а также экзотоксинами, повреждающими цитоскелет эпителиальных клеток, плотные межклеточные контакты, что приводит к попаданию жидкости в просвет кишечника, нарушению всасывания жидкости, привлечению в очаг нейтрофилов и развитию местного воспаления.

Диарейный синдром при CDI, с одной стороны, возникает в результате поражения энтероцитов и плотных межклеточных контактов токсинами и ферментами *Cl. difficile*. С другой стороны, снижение под влиянием антибактериальной терапии количества нормальной анаэробной флоры кишечника ведет к нарушению переваривания и всасывания растительной клетчатки анаэробной флорой кишечника, что влечет за собой секрецию в просвет кишечника и нарушение всасывания воды и электролитов по осмотическому механизму. Кроме того, снижается образование анаэробной флорой кишечника короткоцепочечных жирных кислот, необходимых энтероцитам в качестве источника энергии. Помимо этого, нарушается дегидроксилирование анаэробными микроорганизмами желчных кислот, накапливающихся в просвете кишечника и являющихся стимуляторами кишечной секреции.

В ряде случаев псевдомембранозные колиты и некротические энтероколиты, обусловленные *Cl. difficile*, могут возникать спустя 1–2 мес после окончания антибиотикотерапии и принимать затяжное или хроническое течение.

Определенную роль в патогенезе CDI играет прием препаратов, угнетающих перистальтику кишечника.

В экспериментах на животных моделях токсинемия приводит к накоплению жидкости, содержащей токсин, в плевральной и брюшной полостях. Отмечается поражение кардиомиоцитов, перикардальный отек, острое почечное повреждение. Нейротоксические свойства проявлялись поражением нейронов мозжечка.

Патоморфология

В слизистой кишечника развивается воспалительный процесс с нейтрофильной и макрофагальной инфильтрацией. Эпителиальные клетки подвергаются апоптозу, разрушаются и отшелушиваются с дезэпителизацией ворсинок. Развиваются некрозы слизистой оболочки. В петлях кишечника у экспериментальных животных накапливается достаточно вязкая жидкость, имеющая геморрагический характер. В случае развития псевдомембранозного колита при сигмоскопии, колоноскопии, а также при ректальной биопсии отмечают гиперемию и отечность слизистой оболочки кишечника, на поверхности которой обнаруживают характерные фибриновые бляшки желтовато-белого цвета диаметром от 2 мм до 2 см, которые, сливаясь между собой, образуют так называемую псевдомембрану. Псевдомембраны состоят из фибрина, тканевого детрита, лейкоцитов и слизи. В ряде случаев гистоморфологические изменения развиваются по типу фолликулярно-язвенных, язвенно-геморрагических и некротических энтероколитов.

Клинические проявления

CDI может протекать как бессимптомно, так и сопровождаться развитием жизнеугрожающих состояний.

Cl. difficile ответственен за 15–25% всех случаев ААД. Факторы риска включают воспалительные заболевания кишечника, операции на органах брюшной полости, тяжелые ожоги, иммунодефицитные состояния и вообще факт пребывания пациента в стационаре.

Заболевание протекает по типу энтерита, колита или (чаще) их сочетания. ААД у большинства больных начинается от 2–3 дней после начала и до 2 нед после отмены антимикробной терапии. Клинические проявления включают повышение температуры тела, слабость, потерю аппетита, боли в животе, метеоризм, тошноту, рвоту, водянистую диарею с примесью слизи и крови. Примесь крови визуально может отсутствовать, но анализ кала на скрытую кровь часто является положительным. Преобладают легкие и среднетяжелые формы заболевания. В тяжелых случаях отмечаются высокая лихорадка, частый жидкий стул (более 15–20 раз в сутки), обезвоживание, гипоальбуминемия с периферическими отеками.

Тяжелым проявлением ААД, вызванной *Cl. difficile*, является псевдомембранозный колит, реже — некротический энтероколит. Псевдомембранозному колиту более подвержены новорожденные, дети раннего возраста и пожилые люди.

Псевдомембранозный колит развивается в среднем на 7–10-й день от начала антибиотикотерапии. Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела, появления срыгиваний или повторной рвоты, болей в животе и диарейного синдрома. Дети отказываются от приема пищи, отмечают вздутие живота, падение массы тела.

Кожные покровы становятся бледно-серыми, нередко обозначается сеть застойных вен на коже живота. Стул жидкий, водянистый, с примесью слизи и нередко крови. Иногда большая часть испражнений состоит из густой белесоватой слизи и обрывков фибринозных наложений. В других случаях стул гнойный и имеет примесь крови. В ряде случаев развивается кишечное кровотечение или парез кишечника с высокой летальностью.

Течение болезни у новорожденных и особенно у недоношенных детей более тяжелое, с профузным поносом, обезвоживанием, расстройством периферического кровообращения (холероподобный вариант) или с расстройством кровообращения по типу коллапса без диареи (гипертоксический вариант). При изъязвлении пораженных участков слизистой оболочки кишечника возможны перфорация кишечника и развитие калового перитонита. Состояние детей при этом тяжелое, кожные покровы серые, резко выражен парез кишечника, дыхание поверхностное, частое, черты лица заострены, отмечаются гиподинамия и гипорефлексия. Может развиваться отечность гениталий. При отсутствии адекватного лечения нередко наступает летальный исход.

Осложнениями ААД являются токсический мегаколон, перфорация толстой кишки, кишечное кровотечение, инвагинация, инфекционно-токсический шок, септицемия, абсцессы различной локализации, реактивные артриты.

Течение

У большинства больных с CDI клинические симптомы исчезают через 5–10 дней после прекращения антибактериальной терапии. При тяжелых формах CDI прогноз серьезный; при развитии псевдомембранозного колита летальность достигает 35%. Возможно рецидивирующее течение CDI, связанное с неполной элиминацией или реинфекцией *Cl. difficile*. Продолжение приема препарата, послужившего пусковым фактором ААД, приводит к длительной диарее с дегидратацией и электролитными нарушениями.

Диагностика

Клостридиоз диффициле диагностируют по антибиотикотерапии в анамнезе, а также на основе соответствующих клинических и инструментальных данных, комплекса лабораторных исследований, направленных на обнаружение возбудителя и его токсинов.

В клиническом анализе крови отмечается лейкоцитоз, нейтрофилия, ускорение СОЭ.

Рентгенографические методы обычно малоинформативны. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости при колите может визуализироваться отечная толстая кишка с утолщениями по ходу кишечной стенки и нарушенной гаустрацией. Ирригография у ряда больных псевдомембранозным колитом выявляет дефекты наполнения в проекции псевдомембран. При компьютерной томографии может быть обнаружено утолщение стенок толстой кишки.

При УЗИ органов брюшной полости у пациентов с псевдомембранозным колитом могут быть выявлены слоистость и утолщение стенок тонкой и толстой кишки.

При колоноскопии и ректороманоскопии выявляются гиперемия, отечность слизистой оболочки; при псевдомембранозном колите обнаруживаются псевдомембраны в виде небольших желтовато-белых бляшек от 2 до 20 мм в диаметре на слизистой оболочке толстой кишки. Эндоскопические исследования должны проводиться с большой осторожностью (обычно в диагностически неясных случаях) из-за опасности перфорации толстой кишки.

Для селективного выделения *Cl. difficile* из биоматериала, которым служат фекалии, содержимое просвета кишечника, биоптаты слизистой оболочки толстой кишки, полученные при эндоскопии, используют циклосерин-цефокситин-фруктозный агар. Выделенные культуры должны тестироваться на чувствительность к антибактериальным препаратам и способность к токсинообразованию. Токсины А и В в испражнениях больных выявляют при иммунохроматографическом исследовании и ИФА. Методом ПЦР определяют последовательности ДНК *Cl. difficile*, соответствующие генам *tcdA* и *tcdB*, отвечающим за синтез токсинов А и В.

Обнаружение *Cl. difficile* и его токсинов в исследуемом биоматериале не является абсолютным доказательством этиологии диарейного синдрома (как и при клостридиозе перфрингенс), так как эти микроорганизмы и их токсины выявляют и у здоровых людей, в первую очередь у новорожденных и детей первого полугодия жизни.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с ААД, связанными с *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida spp* и др.

Лечение

Важным условием успешного лечения ААД является отмена «вызвавшего» ее антибактериального препарата. Этиотропная терапия кишечного клостридиондоза диффициле проводится метронидазолом или ванкомицином. Максимальный эффект достигается при энтеральном введении. Антибактериальные препараты назначают в возрастной дозе в течение 7–10 дней, как правило, при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания. При невозможности прекращения приема индуцировавших ААД препаратов лечение продолжается в сочетании с назначением эффективных в отношении *Cl. difficile* средств.

Для лечения и профилактики ААД применяют бактериальные препараты, содержащие *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* и др. Пробиотики нормализуют биоценоз кишечника, противодействуют колонизации *Cl. difficile* слизистой оболочки кишечника, способствуют расщеплению токсинов *Cl. difficile* и стимулируют продукцию антител. На протяжении всего заболевания показаны ферментные препараты [Фестал[®], сычужные ферменты (Абомин[®]), панкреатин (креон, Эрмигаль[®]) и др.]. В комплексную терапию включают энтеросорбенты [смектит диоктаэдрический (Неосмектин[®]), полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель[®]) и др.]. Проводят активную симптоматическую и патогенетическую терапию. По показаниям назначают инфузионную терапию с целью возмещения жидкости и нормализации водно-электролитного баланса, дезинтоксикации, а также парентерального питания.

Профилактика

Профилактические меры при кишечном клостридиондозе диффициле должны быть направлены в первую очередь на предупреждение неоправданного применения антибиотиков как важнейшего фактора, вызывающего это заболевание. Необходимо избегать использования в профилактических и лечебных целях антибактериальных препаратов широкого спектра действия длительными курсами.

Профилактика и лечение кишечного дисбактериоза препятствуют колонизации кишечника клостридиоидами. В условиях стационара, особенно в отделениях для новорожденных, необходимо обеспечить надлежащий санитарно-гигиенический режим, правильную дезинфекцию инструментария, посуды, белья и др. Большое значение имеет мытье рук и использование перчаток медицинским персоналом. Больные манифестными формами CDI должны быть изолированы для предотвращения распространения инфекции. Специфическая профилактика не разработана.

Вопросы для самоконтроля

1. Охарактеризуйте факторы патогенности *Cl. perfringens*.
2. Объясните механизм развития антибиотико-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита.

3. Дайте эпидемиологическую характеристику ботулизма с указанием путей и факторов передачи.
4. Опишите механизм действия столбнячного токсина.
5. Как проводится профилактика столбняка?

Список литературы

1. Антимикробная терапия у детей по Нельсону / под ред. Дж. Брэдли, Дж. Нельсона. М.: ГРАНАТ, 2016. 368 с.
2. Ботулизм (клиника, диагностика, лечение): пособие для врачей. М.: Департамент здравоохранения правительства Москвы, 2003.
3. Справочник по антимикробной терапии. Вып. 3 / под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. Смоленск: МАКМАХ, 2013. 480 с.
4. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3113-13 «Профилактика столбняка».
5. Методические указания МУ 3.1.2436-09 «Эпидемиологический надзор за столбняком». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 26 с.
6. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) // CID. 2018. Vol. 66, N 7. P. e1–e48.
7. Li J., Adams V., Bannam T.L. et al. Toxin Plasmids of *Clostridium perfringens*. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2013. Vol. 77, N 2. P. 208–233.
8. Lindstrom M., Korkeala H. Laboratory Diagnostics of Botulism // Clin. Microbiol. Rev. 2006. Vol. 19, N 2. P. 298–314.

МАЛЯРИЯ

Малярия — группа трансмиссивных паразитарных заболеваний, протекающих с периодическими приступами лихорадки, ознобами, спленомегалией, гепатомегалией и прогрессирующей анемией.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

B50. Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*.

B50.0. Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, с церебральными осложнениями (церебральная малярия).

B50.8. Другие виды тяжелой и осложненной малярии, вызванной *Plasmodium falciparum* (тяжелая или осложненная малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*).

B50.9. Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, неуточненная.

B51. Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*.

B51.0. Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, осложненная разрывом селезенки.

B51.8. Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, с другими осложнениями.

B51.9. Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, без осложнений.

B52. Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*.

B52.0. Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*, с нефропатией.

B52.8. Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*, с другими осложнениями.

B52.9. Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*, без осложнений.

В53. Другие виды паразитологически подтвержденной малярии.

В53.0. Малярия, вызванная *Plasmodium ovale*.

В53.1. Малярия, вызванная плазмодиями обезьян.

В53.8. Другие паразитологически подтвержденные малярии, не классифицированные в других рубриках.

В54. Малярия неуточненная.

Этиология

Малярию вызывают простейшие, относящиеся к типу *Apicomplexa*, классу *Aconoidasida*, отряду *Haemosporida*, семейству *Plasmodiidae*, роду *Plasmodium*. Малярию у человека вызывают по меньшей мере 5 видов малярийных плазмодиев: *P. malariae*, вызывающий 4-дневную малярию; *P. vivax*, вызывающий 3-дневную малярию; *P. falciparum*, возбудитель тропической малярии; *P. ovale*, вызывающий *ovale*-малярию, и *P. knowlesi*, вызывающий *knowlesi*-малярию (малярию обезьян).

У возбудителя малярии сложный цикл развития. Он обязательно включает бесполое развитие в организме человека (промежуточный хозяин) и половое развитие в организме самок комаров рода *Anopheles* (окончательный хозяин). Заражение человека происходит при укусе комара, со слюной которого в кровь человека попадает одна из промежуточных стадий развития плазмодиев — так называемые спорозоиты. Первоначально они с током крови проникают в гепатоциты, где происходит бесполое развитие паразита с образованием так называемых мерозоитов (экзоэритроцитарная шизогония, или тканевая фаза развития). При *vivax*- и *ovale*-малярии помимо штаммов с короткой инкубацией (тахиспорозоиты), быстро покидающих печень, характерно наличие гипнозоитов (штаммов с длительной инкубацией — до 6—14 мес), длительно сохраняющихся в ткани печени, которые обуславливают появление отдаленных рецидивов; при тропической, 4-дневной и *knowlesi*-малярии все плазмодии полностью выходят из печени в кровотоки. Мерозоиты попадают в эритроциты, где начинается эритроцитарный цикл развития возбудителя — эритроцитарная шизогония. Он завершается разрывом эритроцитов, в результате чего высвобождаются подвижные паразиты (овальной или удлиненной формы, длиной 1,5 мкм и шириной 1 мкм), которые из плазмы крови вновь внедряются в другие эритроциты, и такой цикл может повторяться несколько раз. Продолжительность одного эритроцитарного цикла составляет для *P. knowlesi* — 24 ч; для *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum* — 48 ч; для *P. malariae* — 72 ч. После 3—4 эритроцитарных циклов в крови человека появляются женские (макрогаметоциты) и мужские (микрогаметоциты) половые клетки, дальнейшее развитие которых возможно только в желудке комара, куда они попадают с кровью больного и где гаметоциты развиваются в зрелые формы — гаметы. В результате слияния гамет образуется зигота, которая превращается в ооцисту. Через несколько дней ооциста делится, высвобождая множество спорозоитов (спорогония), которые проникают в гемолимфу комара, а затем в его слюнные железы. С этого момента комар становится заразным для человека.

Эпидемиология

Источником инфекции при малярии является человек, в крови которого имеются половые формы малярийных плазмодиев. В очагах инфекции имеет

значение и паразитоносительство, особенно широко распространенное среди детей.

Передача инфекции от человека человеку осуществляется исключительно самками комара рода *Anopheles*. При заболевании малярией беременной инфекция может передаваться от матери плоду трансплацентарно. В редких случаях возможна парентеральная передача при переливании крови от донора-паразитоносителя, внутривенном введении наркотиков и т.п. Восприимчивость к малярии всеобщая, но в эндемических очагах болеют преимущественно дети до 5 лет, так как практически все взрослое население имеет иммунитет к циркулирующему штамму возбудителя. Восприимчивость новорожденных зависит исключительно от наличия иммунитета у матери. Если мать не болела малярией, новорожденные восприимчивы сразу после рождения. Пассивный трансплацентарный иммунитет сохраняется не более 5–8 мес, после чего ребенок становится восприимчивым к малярии. Кроме того, относительной устойчивостью к малярии обладают лица с гетерозиготным носительством генов серповидноклеточной анемии, талассемии, с генетически обусловленной недостаточностью некоторых ферментов эритроцитов (глюкозо-6-дегидрогеназы), с овалоцитозом, недостаточностью мембранных эритроцитарных белков гликофоринов А, В, С. У коренных жителей природных очагов малярии (Западная Африка) в эритроцитах отсутствуют антигены Даффи, которые служат рецепторами для *P. vivax*, что обеспечивает невосприимчивость к 3-дневной малярии.

В странах умеренного климата заболеваемость малярией имеет выраженную летне-осеннюю сезонность, что определяется периодом активности комаров. В зимние месяцы возбудитель сохраняется только в организме человека. Каждый новый сезон начинается с заражения новой популяции комаров и заканчивается с наступлением холодов и началом зимовки комаров. В тропических странах малярия передается круглогодично.

Малярия до настоящего времени остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в развивающихся странах с жарким климатом. Ежегодно в мире регистрируется 350–500 млн заражений малярийными плазмодиями и до 3 млн связанных с ними смертельных исходов, преимущественно в тропической Африке, где она является одной из основных причин детской смертности. На территории нашей страны регистрируются единичные случаи преимущественно завозной малярии.

Патогенез

Приступы заболевания обусловлены эритроцитарной фазой развития малярийных плазмодиев. Начало приступа можно связать с распадом инфицированных эритроцитов и выходом в кровоток мерозоитов, свободного гемоглобина, продуктов обмена паразита, обломков эритроцитов с пирогенными субстанциями и др. Как чужеродные для организма, они, влияя на центр терморегуляции, вызывают пирогенную реакцию, а также действуют общетоксически. В ответ на циркуляцию в крови патогенных субстанций возникают гиперплазия ретикулоэндотелиальных и лимфоидных элементов печени и селезенки, а также явления сенсибилизации с возможными реакциями гипер-

регерического типа. Повторные приступы с распадом эритроцитов в конечном итоге приводят к анемии и тромбоцитопении, нарушению капиллярного кровообращения и развитию внутрисосудистой коагуляции.

Для тропической малярии характерно особенно быстрое размножение паразита и высокий уровень паразитемии. Происходит слипание эритроцитов, прикрепление их к стенке мелких сосудов (так называемые паразитарные стазы), что вызывает закупорку капилляров. Возникающие микроциркуляторные расстройства приводят к быстрому развитию гипоксии, органным и системным нарушениям, чему способствует достаточно быстро нарастающая при этой форме малярии анемия.

Патоморфология

При малярии откладывается коричневый пигмент во многих органах, но особенно в печени, селезенке, костном мозге, что обуславливает соответствующую окраску внутренних органов. Печень и селезенка резко увеличены, на разрезе имеют бурый или шоколадный цвет. При длительном течении малярии в паренхиматозных органах обнаруживаются участки склероза, перемежающиеся с очагами анемических инфарктов. Внутренние органы полнокровны, с повсеместной гиперплазией ретикулоэндотелиоцитов и тромбированием капилляров эритроцитами, переполненными паразитами. У умерших от тропической малярии, кроме изменений в паренхиматозных органах, с большим постоянством обнаруживаются указанные изменения в ЦНС (увеличение объема мозга, сглаженность борозд, изменение цвета, множественные кровоизлияния и др.).

Клиническая картина

Инкубационный период зависит от вида возбудителя и иммунореактивности ребенка. При 3-дневной малярии продолжительность инкубационного периода обычно — 1–3 нед, при *ovale*-малярии — 1,5–2,5 нед, при 4-дневной — 1–6 нед, а при тропической — 1–2 нед. Кроме того, инкубационный период даже при одном и том же виде малярии существенно зависит от климатических условий, штамма возбудителя (с короткой или длительной инкубацией), профилактического применения химиопрепаратов и др. Так, например, при 3-дневной и *ovale*-малярии в южных районах инкубационный период короткий — 7–20 дней, а в северных — продолжительный, до 6–20 мес за счет гипнозоитов, обеспечивающих переживание возбудителя в течение холодного времени года до нового вылета комаров.

Клинические проявления существенно зависят от возраста ребенка. У детей старше 3 лет те же симптомы заболевания, что и у взрослых.

Продромальные явления в течение 1–5 дней отмечаются редко (недомогание, головная боль, субфебрильная температура, боли в поясничной области, конечностях и др.).

Классический приступ малярии продолжается 8–13 ч и включает следующие стадии: озноба, жара, пота.

Обычно болезнь начинается остро, с потрясающего озноба, иногда небольшого повышения температуры тела. Кожа становится холодной, шероховатой на ощупь («гусиная кожа»), особенно холодеют конечности, появляются лег-

кий цианоз пальцев рук, кончика носа, одышка, сильная головная боль, иногда бывают рвота, мышечные боли. Через несколько минут или через 1–2 ч озноб сменяется чувством жара, что совпадает с подъемом температуры тела до высоких цифр (40–41 °С). Кожа сухая, горячая на ощупь, лицо становится красным, появляются жажда, икота, рвота. Больной мечется, возбужден, возможны бредовые явления, потеря сознания, судороги. Пульс частый, слабый, АД понижается. Печень и селезенка увеличены и болезненны. Приступ заканчивается проливным потом. При этом критически падает температура тела и возникает резкая слабость, которая быстро проходит, и больной чувствует себя вполне удовлетворительно. Частота и последовательность приступов зависят от вида малярии, сроков заболевания, возраста ребенка и других причин. Чем моложе ребенок, тем чаще отмечается ацикличность приступов.

При 3-дневной малярии вначале температурная кривая может носить неправильный характер (инициальная лихорадка), что объясняется несинхронным выходом в кровь нескольких генераций *P. vivax*. После того как остается единственная генерация паразитов, возникают классические приступы.

Лихорадочные приступы малярии повторяются ежедневно при *knowlesi*-малярии, каждые 48 ч при 3-дневной и *ovale*-малярии и через 72 ч при 4-дневной. Продолжительность эритроцитарной шизогонии у *P. falciparum* составляет 48 ч, однако в организме больного параллельно формируются несколько генераций паразита, развивающихся несинхронно, что приводит к отсутствию четко очерченной периодичности пароксизмов лихорадки при тропической малярии, так как приступы накладываются один на другой, обуславливая наличие постоянной лихорадки неправильного типа с нечетко дифференцирующимися стадиями на всем протяжении болезни.

На высоте приступа появляются симптомы поражения ЦНС: тошнота, рвота, делирий, иногда развивается коматозное состояние. Приступы лихорадки сопровождаются учащенным пульсом и снижением АД. При длительном течении болезни развивается анемия гемолитического типа, печень и селезенка могут достигать очень больших размеров. Среди других симптомов часто встречаются герпетические высыпания на губах и крыльях носа, возможно появление субиктеричности кожи и склер при неизменной окраске мочи и кала.

Особенной тяжестью характеризуется тропическая малярия, на долю которой приходится основное число осложнений и летальных исходов. Также тяжело протекает *knowlesi*-малярия (малярия обезьян).

Течение

При своевременном лечении болезнь обрывается после 1–2 приступов. Без лечения приступы обычно повторяются до 10 раз и более и могут спонтанно прекращаться, но на этом болезнь не заканчивается. Период видимого благополучия (латентный период) продолжается от нескольких недель до года и более. Ранние рецидивы возникают в первые 2–3 мес латентного периода. Клинически они практически не отличаются от острого проявления болезни. Их возникновение объясняют усиленным размножением эритроцитарных форм паразита. Однако возможны и так называемые паразитарные рецидивы,

во время которых в крови вновь обнаруживаются паразиты при полном отсутствии клинических симптомов болезни.

Поздние истинные (экзоэритроцитарные) рецидивы возникают спустя 5–9 и более месяцев от начала болезни только при 3-дневной и *ovale*-малярии. Приступы при поздних рецидивах протекают легче, чем при ранних рецидивах и начальном проявлении болезни. Возникновение поздних рецидивов связывают с выходом в кровь из печени тканевых форм малярийных плазмодиев.

Без лечения общая продолжительность болезни при 3-дневной и *ovale*-малярии — около 1,5–3 лет, при тропической — около года. При 4-дневной малярии повторные приступы лихорадки из-за сохраняющейся на низком уровне эритроцитарной шизогонии могут возникать в течение 20–50 лет.

Осложнения

К наиболее тяжелым осложнениям малярии относят отек мозга, малярийную кому, острую почечную недостаточность, малярийный алгид, психические расстройства.

Малярийная кома обычно развивается при тропической малярии у детей 5–12 лет. Она возникает в связи с тяжелыми нарушениями церебральной гемодинамики после заполнения почти всей капиллярной сети эритроцитами, зараженными шизонтами. В клинической картине у таких больных появляются оглушенность, расстройство сознания, судороги, менингеальные симптомы, клонус стоп, исчезают кожные, а затем и сухожильные рефлексы. Нарастают сердечно-сосудистые нарушения, расстройства функции почек, легких и др. Наступает самопроизвольное отхождение мочи и кала. При отсутствии адекватного лечения возможен летальный исход.

Малярийный алгид (инфекционно-токсический шок) — редкое осложнение тропической малярии. Возникает коллаптоидное состояние. При этом сознание сохранено, больной безучастен, черты лица заострены, кожные покровы бледны, цианотичны, покрыты холодным потом, пульс нитевидный, АД и температура тела понижены, сухожильные рефлексы не вызываются; имеют место поносы и явления дегидратации.

Острое почечное повреждение возникает в связи с интенсивным гемолизом эритроцитов, выраженной гемоглобинурией и нарушением почечной микроциркуляции.

Психические расстройства включают в себя двигательное возбуждение, помрачение сознания, галлюцинации и др. Возникают почти исключительно при тропической малярии.

Отек мозга (или так называемая злокачественная, молниеносная форма малярии) в прошлые годы возникал при 3-дневной малярии в средней полосе СССР. Он встречался весной у детей дошкольного возраста и у подростков. На высоте одного из приступов внезапно появляются сильная головная боль, судороги, потеря сознания, пена изо рта и вскоре наступает смерть при явлениях остро развившегося отека и набухания мозга.

Малярия также может осложняться отеком легких, ДВС-синдромом, анемией, тромбоцитопенией, гипогликемией, разрывом селезенки и др.

При 4-дневной малярии у детей может развиваться нефротический синдром, проявляющийся протеннурией, гипопротеинемией, распространенными отеками, почечной недостаточностью и характеризующийся прогрессирующим течением.

Малярия у детей первого года жизни

Типичные приступы болезни у детей 1-го года жизни наблюдаются редко. Периодичность приступов не характерна. Озноб отсутствует. Вместо него бывают приступы цианоза, похолодание конечностей, возможны судороги, повторная рвота, менингеальные симптомы. Часто отмечаются беспокойство, отказ от груди, расстройство сна. Нередко с начала болезни температура тела повышается до высоких значений, а в дальнейшем кривая температуры бывает неправильной формы, нередко субфебрильной. Потоы не типичны, возможно лишь увлажнение кожи головы и туловища. Аппетит резко снижен вплоть до анорексии, бывают срыгивания, иногда рвота, особенно после еды. У детей 1-го года жизни отмечаются боли в животе и жидкий стул. Упорные диспепсические расстройства могут вызвать дегидратацию. Быстро развивается анемия, увеличиваются печень и селезенка. При частых повторных приступах селезенка может занимать почти всю брюшную полость. При пальпации селезенка обычно болезненна, особенно если развивается периспленит или инфаркт селезенки. Течение малярии нередко тяжелое, с выраженным токсикозом, поражением ЦНС, резко выраженным гепатолиенальным синдромом, дистрофией, тяжелой анемией. Встречается бесприступное течение малярии, когда у ребенка в определенное время появляется икота. При этом ни озноба, ни повышения температуры тела, ни потов не бывает, но всегда наблюдаются увеличение печени и селезенки и прогрессирующая анемия.

Врожденная малярия

Заражение ребенка может произойти внутриутробно через поврежденную плаценту. При инфицировании плода в 1-й половине беременности возможен самопроизвольный выкидыш. При заражении во 2-й половине беременности дети часто рождаются недоношенными, слабыми, с проявлениями внутриутробной гипотрофии и анемии. Болезнь проявляется приступами беспокойства, цианоза, тонико-клоническими судорогами, диспепсическими расстройствами, срыгиваниями. Температурная реакция неправильного типа, лихорадка часто отсутствует. Постоянно отмечаются гепатолиенальный синдром, явления гипохромной анемии, дистрофии. При заражении ребенка во время родов масса тела после рождения нормальная, клинические проявления болезни отсутствуют. Болезнь начинается после инкубационного периода и проявляется теми же клиническими симптомами, что и у детей 1-го года жизни.

Диагностика

Диагностика малярии при периодически повторяющихся приступах (озноб, жар, пот) с увеличением печени и селезенки, появлением субиктеричности кожных покровов и склер, признаков гипохромной анемии не представляет затруднений. Трудности возникают при диагностике малярии у грудных детей.

В этих случаях особое значение имеет пребывание больного в эндемическом очаге малярии.

В общем анализе крови отмечают признаки гемолитической анемии (со 2-й недели болезни, после 3–5 приступов), ретикулоцитоз, лейкопения с нейтропенией, палочкоядерный сдвиг, относительный лимфоцитоз, анэозинофилия, тромбоцитопения; при тяжелых формах возможен лейкоцитоз со сдвигом влево; СОЭ повышена.

Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов лабораторных исследований — обнаружения паразитов в периферической крови. В практической работе обычно исследуют толстую каплю и тонкие мазки периферической крови, окрашенные по Романовскому–Гимзе. Периферическую кровь для исследования берут вне зависимости от температуры тела и клинических проявлений. При микроскопии мазка в эритроцитах находят плазмодии.

Антигены плазмодиев могут быть обнаружены методами ИФА и иммуно-хроматографии (экспресс-диагностика). Методом ПЦР выявляют ДНК плазмодиев, определяют их видовую принадлежность и мутации лекарственной резистентности. Для выявления специфических антител используют РИФ, РНГА и ИФА, которые становятся позитивными с началом паразитемии.

Малярию необходимо дифференцировать с бабезиозом, бруцеллезом, возвратным тифом, висцеральным лейшманиозом, гемолитической анемией, лейкозом, сепсисом, туберкулезом, циррозом печени и др. Малярийную кому дифференцируют с коматозными состояниями, возникающими при злокачественном гепатите, брюшном тифе, менингоэнцефалитах, реже — при гнойном менингите.

Лечение

Лечение малярии целесообразно начинать после лабораторного подтверждения диагноза и установления вида плазмодия. Следует принимать во внимание чувствительность паразита к противомаларийным препаратам, что может определяться географической областью, в которой произошло заражение. Для лечения малярии, вызванной *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, применяют гемошизонтоцидные препараты из группы 4-аминохинолинов (хлорохин или гидроксихлорохин). При инфицировании резистентными к хлорохину штаммами *P. vivax* назначают артемизинин-комбинированную терапию, хинин + доксициклин или тетрациклин, атоваквон[®]/прогуанил (маларон[®]), мефлохин.

По окончании курса гемошизонтоцидных препаратов при малярии, вызванной *P. vivax* или *P. ovale*, применяют гисто(гипно)шизонтоцидный препарат примахин для радикального излечения или предупреждения рецидивов, вызванных гипнозоитами, остающимися в печени.

Для лечения тропической малярии рекомендуется применять артемизинин-комбинированную терапию (2 и более препарата с разным механизмом действия): артемизинин/люмефантрин[®] (коартем[®]), артесунат[®] + мефлохин, артесунат[®] + амодиахин[®], артесунат[®] + пириметамин / сульфадоксин (Фансидар[®]), артесунат[®] в комбинации с тетрациклинами (доксициклином)

или клиндамицином, а также атоваквон[®]/прогуанил (маларон[®]) и другие препараты.

Проводится посиндромная терапия, определяемая клиническим статусом пациента и наличием осложнений, включающая антипиретики, дезинтоксикационную терапию, кардиотоническую поддержку, противосудорожные препараты, коррекцию анемии и т.п.

Профилактика

Мероприятия по профилактике включают в себя: раннее выявление и радикальное лечение больных и паразитоносителей, уничтожение переносчиков, предохранение людей от нападения комаров, индивидуальную химиопрофилактику, ликвидацию мест выгола комаров.

За переболевшими малярией и паразитоносителями устанавливается диспансерное наблюдение: при тропической малярии — в течение 1–1,5 мес; при 3-дневной, 4-дневной, *ovale*-малярии — в течение 2 лет. В течение этого времени периодически исследуют кровь на малярийные плазмодии.

Важное значение имеет тщательное выполнение рекомендаций по защите от укусов комаров: использование защитных сеток на окнах и дверях, защитных пологов над постелями, применение инсектицидных испарителей (спиралей), использование индивидуальных защитных средств (мази, кремы, защитные сетки и др.).

Лица, выезжающие в эндемичные по малярии страны, должны получать индивидуальную химиопрофилактику [мефлохин, атоваквон[®]/прогуанил (маларон[®]), хлорохин, хлорохин/прогуанил (Саварин[®]) и др.] в зависимости от географического региона с учетом резистентности плазмодиев. Прием препарата начинается до приезда в районы с риском передачи малярии, продолжается регулярно на протяжении всего пребывания в эндемичных по малярии районах и в течение определенного времени по возвращении. Прибывшим из очагов 3-дневной и *ovale*-малярии дополнительно назначают примахин.

В эндемичных по малярии районах широко используется комплекс мероприятий, направленных на борьбу с окрыленными комарами и их личинками. Большое значение в борьбе с комарами имеет уничтожение их личинок (ликвидация мест их выгола, благоустройство водоемов и т.д.).

Для активной профилактики тропической малярии разрабатываются рекомбинантные вакцины на основе поверхностных белков *P. falciparum*.

Вопросы для самоконтроля

- ▶ Дайте характеристику возбудителей малярии и опишите их цикл развития.
- ▶ Назовите клинические симптомы, отмечающиеся при типичном малярийном приступе.
- ▶ Перечислите осложнения тропической малярии.
- ▶ Как проводится лабораторная диагностика малярии?
- ▶ Перечислите мероприятия по профилактике малярии.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Малярия у взрослых» (утверждены решением пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30.10.2014). М., 54 с.

2. Лабораторная диагностика малярии и бабезиозов: Методические указания (МУК 4.2.3222-14). М.: ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора. 43 с.
3. СП 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории РФ».

ТОКСОПЛАЗМОЗ

Токсоплазмоз — врожденное или приобретенное паразитарное заболевание с длительным, нередко хроническим течением, весьма частым поражением ЦНС, глаз, печени, селезенки, других органов и систем.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

B58.0. Токсоплазмозный гепатит.

B58.2. Токсоплазмозный менингоэнцефалит.

B58.3. Легочный токсоплазмоз.

B58.8. Токсоплазмоз с поражением других органов (миокардит, миозит).

B58.9. Токсоплазмоз неуточненный.

Этиология

Возбудитель болезни — одноклеточный паразит *Toxoplasma gondii* — относится к типу *Apicomplexa*, классу *Conoidasida*, отряду *Eucoccidiida*, семейству *Sarcocystidae*, роду *Toxoplasma*.

В организме человека паразитируют трофозоиты: эндозиты (тахизоиты) и цистозоиты (брадизоиты). Эндозиты (тахизоиты) длиной 4–7 мкм, шириной 2–4 мкм имеют полулунную форму (апельсиновой дольки или полумесяца) с одним заостренным, другим — закругленным концом. Цистозоиты (брадизоиты) имеют удлинненную форму со смещенным к заднему концу тела ядром. В теле окончательного хозяина (кошки), помимо трофозоитов, образуются микро- и макрогаметы, при слиянии которых образуются ооцисты. Ооцисты округлой формы, диаметром 9–11 × 10–14 мкм, имеют бесцветную двухслойную оболочку, внутри подразделяются на две спороцисты, с 4 банановидными спорозонтами в каждой. Спорозонты морфологически сходны с эндозитами.

Токсоплазмы являются внутриклеточными паразитами, способными размножаться бесполом путем в клетках различных тканей (печень, плацента, ЦНС и др.) многих видов животных, а также человека. При остром течении инвазии в процессе быстрого размножения эндозоитов (тахизоитов) внутри клеток образуются псевдоцисты, представляющие из себя скопления паразитов, окруженные оболочкой паразитофорной вакуоли, сформированной клеткой хозяина. При переходе болезни в хроническую форму образуются истинные цисты, окруженные дополнительной собственной оболочкой, внутри которых находятся медленно размножающиеся цистозоиты (брадизоиты).

Половой цикл размножения токсоплазм происходит в эпителии кишечника окончательного хозяина, каким являются домашняя кошка и другие представители семейства кошачьих.

Появляются гаметоциты, а затем мужские и женские гаметы. В результате их слияния образуется зигота, а затем ооциста. В ооцистах уже вне организма окончательного хозяина (кошки) образуются инвазивные формы, которые называют спорозонтами.

Промежуточные хозяева (человек, дикие и домашние животные, птицы, некоторые виды рыб) могут заражаться при попадании в организм либо ооцист, выделенных кошками в почву с фекалиями, либо трофозонтов (эндозоитов и шистозонтов), содержащихся в тканях других промежуточных хозяев, что обычно происходит при употреблении недостаточно термически обработанного мяса инфицированных домашних и диких животных.

Устойчивость токсоплазм во внешней среде зависит от стадии жизненного цикла паразита. Вегетативные формы (трофозонты) погибают вне организма через несколько часов. Они очень чувствительны к нагреванию, высушиванию, замораживанию и т.д. Цисты и особенно ооцисты высокоустойчивы во внешней среде. В мясе при температуре 4–6 °С цисты сохраняются в течение месяца, в ткани мозга — более 2 мес. В почве ооцисты могут сохраняться более года, переносят замораживание и оттаивание. Цисты и ооцисты устойчивы также к воздействию всех лекарственных препаратов.

Эпидемиология

Токсоплазмоз относится к зооантропонозам. Заболевание широко распространено как среди людей, так и среди животных. Среди инфицированных манифестные формы болезни встречаются редко, составляя не более 1%. Возбудители токсоплазмоза обнаружены более чем у 300 видов млекопитающих, 150 видов птиц и некоторых видов рыб. Особенно часто токсоплазмы обнаруживаются у домашних кошек и некоторых других представителей семейства кошачьих (рысь, дикие коты, ягуары и др.). Заболевание у животных проявляется лихорадкой, диареей, поражением ЦНС, но чаще обнаруживается длительное бессимптомное носительство токсоплазм.

Человек заражается почти исключительно алиментарным путем при заглатывании тканевых цист, содержащихся в сыром или недостаточно термически обработанном мясе; при попадании в ЖКТ ооцист, выделенных кошками, с невымытыми овощами, ягодами, сырой водой, при контакте с кошками и почвой. Заражение может происходить при тесном контакте с больными животными через слизистые оболочки и поврежденную кожу, трансплантационным путем — при пересадке органов от донора с токсоплазмозом, парентеральным путем — при гемотрансфузиях. Трансплацентарная передача токсоплазм плоду возможна при наличии у беременной женщины паразитемии, т.е. от женщины, переносящей свежеприобретенную инфекцию. Восприимчивость к токсоплазмозу достигает 100%, она особенно высока у детей. Большинство всех заболевших токсоплазмозом составляют дети. У взрослых токсоплазмоз чаще остается бессимптомным. Человек, страдающий токсоплазмозом (как и другие промежуточные хозяева), для окружающих не опасен.

Патогенез

В области входных ворот (обычно это — ЖКТ) происходит размножение возбудителя и возникает местное воспаление с очагами некроза. Токсоплазмы фагоцитируются макрофагами, однако фагоцитоз остается незавершенным. Из входных ворот токсоплазмы с током лимфы попадают в регионарные лимфатические узлы, где размножаются, вызывая воспалительные изменения с формированием инфекционной гранулемы. Клинически это может про-

являться мезадениом. Достигнув определенной концентрации, паразиты проникают в большом количестве в кровь и разносятся по всему организму, поражая печень, селезенку, нервную систему, миокард, скелетные мышцы, оболочки глаза и другие органы и ткани с образованием в них внутриклеточных скоплений возбудителя и местных воспалительных реакций. *T. gondii* разрушают пораженные клетки с образованием микроабсцессов. В тканях возникают воспалительные изменения с последующим фиброзом и кальцинацией. Активная пролиферация токсоплазм сопровождается выделением различных токсинов и аллергенов, приводящих к гиперсенситиблизации замедленного типа. По мере формирования иммунитета размножение токсоплазм становится менее интенсивным, большинство токсоплазм погибает, оставшиеся трансформируются в цисты, которые могут сохраняться в организме в течение всей жизни. Токсоплазмоз переходит в хроническую стадию, которая в большинстве случаев протекает латентно. Постоянная антигенная стимуляция токсоплазмами, находящимися в цистах, формирует нестерильный иммунитет.

В большинстве случаев (95–99%) инфицирование токсоплазмами не приводит к развитию манифестных форм болезни, а сразу формируется латентная инфекция. Клинически такие формы никак не проявляются, человек остается здоровым, хотя в начальном периоде латентно протекающего заболевания наблюдается диссеминация токсоплазм по всему организму. Если этот период совпадает с беременностью, высока вероятность инфицирования плода.

При манифестных формах болезни процесс может стать тяжелым, генерализованным с возможным летальным исходом. Встречаются легкие и средне-тяжелые формы с исходом в длительное хроническое течение. Под влиянием различных неблагоприятных воздействий (ВИЧ-инфекция, лечение кортикостероидами, цитостатиками и др.), ослабляющих иммунную систему организма, возможен выход паразитов из цист с гематогенной диссеминацией вегетативных форм и обострением хронически протекающего токсоплазмоза. Клинически при обострении могут быть субфебрилитет, незначительное увеличение печени, селезенки, лимфатических узлов, но чаще отмечаются лишь серологические сдвиги при полном клиническом благополучии. В редких случаях развивается тяжелая генерализация процесса.

Патогенез врожденного токсоплазмоза. Внутриутробное инфицирование плода возможно лишь при заражении женщины во время беременности. Если беременность возникает на фоне латентной или хронической инфекции у женщины, плод получает через плаценту антитела класса IgG, которые обеспечивают его защиту от инвазии. Риск и тяжесть врожденного токсоплазмоза зависят от длительности и интенсивности паразитемии, вирулентности токсоплазм, развития у плода защитных механизмов, срока заражения беременной. Заражение женщины токсоплазмозом в первые 2 мес беременности обычно не приводит к передаче возбудителя плоду, на 3–4-м месяце беременности сопровождается инфицированием плода в 25–40% случаев. Наибольший риск заражения отмечается во II и III триместрах (до 75–80%), по мере формирования и повышения проницаемости плаценты. Наиболее серьезные последствия наблюдаются при заражении в I триместре (внутриутробная гибель — выки-

лыши, мертворождения) и II триместре (тяжелые проявления врожденного токсоплазмоза с повреждениями внутренних органов, часто несовместимы с жизнью). У новорожденных, инфицированных на 3-м месяце гестации, заболевание в 50% случаев протекает в клинически выраженной форме; при инфицировании на 3–6-м месяце клинически выраженные формы возникают только у 25%. Инфицирование в III триместре чаще приводит к развитию латентного процесса или стертых форм токсоплазмоза.

Патоморфология

При приобретенном генерализованном токсоплазмозе изменения обнаруживаются во всех органах и тканях, но преимущественно в печени, головном мозге, лимфатических узлах и миокарде. В тканях возникают воспалительные изменения с последующим фиброзом и кальцинацией. В головном мозге отмечаются очаги воспаления вплоть до очаговых некрозов и кальцификатов, иногда встречаются изменения, свойственные энцефалиту и менингоэнцефалиту. Могут быть признаки гидроцефалии. В печени обнаруживается картина холестатического гепатита с мелкими очагами некроза и клеточной инфильтрацией, формирующей токсоплазмозные гранулемы, которые состоят из эпителиоидных клеток, макрофагов, плазматических клеток, лимфоцитов и эозинофилов. Аналогичные инфильтраты порой наблюдаются в легких, почках, лимфатических узлах и других органах. Поражение глаз проявляется очаговыми некрозами, продуктивным воспалением сетчатки и сосудистой оболочки. Во внутренних органах обнаруживаются геморрагии, полнокровие и отек.

При врожденном токсоплазмозе основные патологоанатомические изменения обнаруживают в мозге. Возможны недоразвитие полушарий головного мозга с явлениями микроцефалии, поражение эпендимы, спаечный процесс с явлениями гидроцефалии, макрофагальная реакция с фагоцитированными токсоплазмами, встречаются дистрофические изменения. Возможны тромбоваскулиты с развитием очагов асептического некроза, последующим их рассасыванием и образованием множественных полостей-кист. Иногда выявляют обызвествление очагов воспаления с образованием рассеянных кальцификатов.

В печени обнаруживается картина интерстициального гепатита с мелкими участками некрозов и перипортальной инфильтрацией. Порой находят очаги экстрамедуллярного кроветворения. Селезенка увеличена, с гиперплазией пульпы и обширной клеточной инфильтрацией. Отмечаются дилатация полостей сердца, отек легких, набухание лимфатических узлов. Типичны кровоизлияния и мелкие рассеянные очаги некроза во всех внутренних органах.

Клиническая картина

В зависимости от механизма инфицирования различают приобретенный и врожденный токсоплазмоз, который может проявляться в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме и иметь острое или хроническое течение.

Приобретенный токсоплазмоз. Инкубационный период длится от 3 до 21 дня, но может удлиняться до нескольких месяцев. Продолжительность инкубационного периода зависит от вирулентности токсоплазм, массивности инфицирования и преморбидного фона.

Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до 38–39 °С или постепенно. Иногда бывают продромальные явления в виде недомогания, слабости, незначительной головной боли. При остром развитии болезни дети жалуются на общую слабость, сильную головную боль, иногда познабливание, боли в мышцах верхних и нижних конечностей, суставах, отказываются от еды, худеют. Могут отмечаться явления острого гастроэнтерита или энтерита — рвота и жидкий стул. У части детей появляются высыпания на коже, обычно пятнисто-папулезные, они иногда сливаются, образуя пятна с фесточатыми краями. Сыпь располагается равномерно по всему телу, но шадит волосистую часть головы, ладони и подошвы. Увеличиваются лимфатические узлы, преимущественно шейные, подмышечные и паховые, реже — лимфатические узлы брюшной полости и средостения. Обычно лимфатические узлы подвижные, умеренной плотности, чувствительные при пальпации. К концу 1-й недели от начала заболевания увеличиваются печень и селезенка. Возможны сердцебиение, одышка, иногда возникает острый миокардит с нарушением ритма и проводимости, расширением границ сердца. Эти симптомы часто сочетаются с поражением ЦНС по типу энцефалита, энцефаломиелиита или менингоэнцефалита. Отмечаются резкие головные боли, повторная рвота, менингеальные симптомы, судороги, потеря сознания, поражение черепных нервов, мозжечковые расстройства, гемипарезы. Типичны психические расстройства. Заболевание может закончиться летально. Возможно развитие хориоретинита и интерстициальной пневмонии.

Наряду с тяжелыми формами при приобретенном токсоплазмозе встречаются легкие и инаппарантные (субклинические) формы. При легких формах болезнь проявляется общим недомоганием, субфебрильной температурой, болями в мышцах, небольшими диспепсическими расстройствами. Легкие формы приобретенного токсоплазмоза с abortивным течением обычно не диагностируются. О перенесенном заболевании можно судить по положительным серологическим реакциям. При инаппарантной форме клинические симптомы полностью отсутствуют, но позже можно обнаружить очаги кальцификатов, склерозированные лимфатические узлы, остаточные явления перенесенного хориоретинита и др.

Приобретенный токсоплазмоз обычно заканчивается полным клиническим выздоровлением, но иногда процесс принимает хроническое течение. При этом выявляются симптомы длительной интоксикации: общая слабость, повышенная утомляемость, адинамия, снижение аппетита, нарушение сна, похудание, боли в мышцах, суставах, сердцебиение, головная боль. Хроническому токсоплазмозу свойственны продолжительный субфебрилитет, лимфаденопатия, явления мезаденита, болезненность при пальпации отдельных мышечных групп с возможным обнаружением уплотненных участков, генерализованные артралгии без видимых изменений суставов, увеличение печени без существенного нарушения ее функций, частое поражение желчных путей. При хроническом токсоплазмозе нередко поражается нервная система с появлением астенических состояний, различного рода фобий, неврастенических реакций. Иногда возникает хронический вялопротекающий токсоплазмоз-

ный энцефалит, проявляющийся эпилептиформным синдромом с периодически возникающими клоническими или клонико-тоническими судорогами. При вовлечении в патологический процесс головного мозга и его оболочек хронический приобретенный токсоплазмоз протекает тяжело. Длительное многолетнее течение с периодическими обострениями приводит к снижению интеллекта, формированию джексоновской эпилепсии, стойким психическим расстройствам, тяжелой дисэнцефальной патологии.

Весьма характерны изменения вегетативной нервной системы: акроцианоз, мраморный рисунок кожных покровов, сухость и шелушение кожи, гипергидроз ладоней, трофические изменения ногтей, возможны также приступы потливости, головокружения, тахикардии. У некоторых больных выявляется клиническая картина хронического арахноидита с очаговыми симптомами (снижение остроты зрения и сужение полей зрения). Частое проявление хронического токсоплазмоза — поражение глаз (хориоретинит, увеит, прогрессирующая близорукость). Хроническое токсоплазмозное поражение глаз может привести к атрофии зрительного нерва и полной потере зрения.

Особую опасность токсоплазмоз представляет для больных с иммунодефицитами, в том числе ВИЧ-инфекцией. В этих случаях происходит реактивация латентной инвазии с выходом токсоплазм из цист и диссеминацией процесса. СПИД-индикаторным заболеванием является токсоплазменный энцефалит, при котором отмечаются лихорадка, очаговые поражения (гемипарезы, гемиплегии, тремор, сужение полей зрения, афазия, резкие головные боли, судороги), слабость, дезориентация, острый психоз, летаргия, спутанность сознания, кома. При поражении спинного мозга наблюдается поперечный миелит. Диссеминированный токсоплазмоз у больных СПИДом проявляется также пневмонией, миокардитом, некротизирующим хориоретинитом, орхитом.

Врожденный токсоплазмоз — острое или хроническое заболевание новорожденных, возникающее при инфицировании плода токсоплазмами во время внутриутробного развития. При остром токсоплазмозе состояние ребенка с первых дней болезни тяжелое. Выражены симптомы интоксикации. Температура тела чаще высокая, но может быть и субфебрильной. На коже обильная пятнисто-папулезная или геморрагическая сыпь, реже бывают кровоизлияния в слизистые оболочки и склеры. Часто отмечаются желтуха, увеличение печени и селезенки, лимфатических узлов всех групп, возможны диспепсические расстройства, пневмония, миокардит. В особо тяжелых случаях болезнь сопровождается энцефалитом или менингоэнцефалитом (рвота, судороги, тремор, дрожь, параличи, парезы, поражение черепных нервов и др.). В спинномозговой жидкости повышено содержание общего белка, отмечаются лимфоцитарный цитоз, ксантохромия. При прогрессировании болезни может наступить летальный исход. В других случаях патологический процесс постепенно переходит в хроническую форму. Клинически при этом долго сохраняются субфебрильная температура, увеличение печени и селезенки, лимфаденопатия, желтуха и др. Постепенно прогрессируют признаки поражения ЦНС. Отмечается задержка умственного и физического развития ребенка, нарушается развитие речи и двигательных функций, повышен мышечный тонус, появляются патологические рефлексы.

Формируются гидроцефалия или микроцефалия с олигофренией, а также тяжелые необратимые изменения глаз в виде микрофтальмии, хориоретинита, атрофии зрительного нерва. Реже встречаются тугоухость и глухота.

Помимо тяжелых форм, при врожденном токсоплазмозе бывают легкие, стертые, латентные формы. В этих случаях последствия токсоплазменного вялотекущего энцефалита могут проявляться в более старшем возрасте — в 5–7 лет и старше. Обычно признаки олигофрении становятся очевидными в начальных классах школы. Дети жалуются на повышенную утомляемость, головные боли, у них возможны судороги, явления хориоретинита. Болезнь может продолжаться долгие годы, приводя в ряде случаев к инвалидности (первично-хронический врожденный токсоплазмоз).

Если манифестная форма токсоплазмоза протекала внутриутробно, то рождается ребенок с гидроцефалией, микроцефалией, олигофренией, парезами, параличами, поражением глаз (хориоретинит, микрофтальм, атрофия зрительного нерва, слепота), тугоухостью и глухотой.

На рентгенограммах черепа у больных врожденным токсоплазмозом обнаруживаются внутричерепные кальцификаты. Они возникают в результате обызвествления некротических участков мозговой ткани, кроме того, выявляются признаки гидроцефалии в виде изменения формы и размеров черепа, преждевременного обызвествления швов, уплотнения венечного шва, истончения костей свода черепа и др.

Диагностика

Диагноз токсоплазмоза устанавливают на основании комплексного обследования больного с обязательным осмотром глазного дна, снятием ЭКГ, электроэнцефалографии, проведением компьютерной томографии, рентгенографии черепа, исследованием пораженных мышц, а также с применением специальных методов исследования. Из клинических симптомов диагностическое значение имеют длительный субфебрилитет, лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки, поражение глаз и обнаружение кальцификатов в головном мозге.

В периферической крови отмечают лейкопению, лимфоцитоз, могут появляться атипичные мононуклеары.

Диагноз подтверждают методом ИФА для обнаружения антител к токсоплазмам класса IgM и IgG в сыворотке крови, при поражении ЦНС — в ликворе; методом ПЦР — для выявления ДНК *T. gondii* в крови и другом биоматериале. Токсоплазмы могут быть обнаружены в ликворе и биоптатах при микроскопии.

Приобретенный токсоплазмоз следует дифференцировать с лимфогранулематозом, туберкулезом, ревматизмом, ИМ, бартонеллезом, ВИЧ-инфекцией и др. Врожденный токсоплазмоз дифференцируют с краснухой, герпетической инфекцией, ЦМВИ, листериозом, сепсисом, сифилисом, внутричерепной травмой и др.

Прогноз

У большинства инфицированных формируется латентная инфекция при полном клиническом благополучии. После перенесенных манифестных

форм приобретенного токсоплазмоза могут оставаться необратимые изменения ЦНС, глаз, внутренних органов, приводящие к инвалидности. У детей раннего возраста генерализованные формы болезни порой заканчиваются летально. При врожденном токсоплазмозе прогноз часто неблагоприятный. Заболевание нередко приводит к смерти или тяжелым необратимым последствиям.

Лечение

Лечение токсоплазмоза должно быть комплексным, с включением этиотропных, патогенетических и симптоматических средств. В качестве противопаразитарной терапии назначается ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) взрослым и детям старше 12 лет по 960 мг 2 раза в день; детям от 2 мес до 12 лет — 36 мг/кг в сутки в 2 приема курсами по 10 дней с перерывами 10 дней или спирамицин взрослым по 3 млн ЕД каждые 8 ч, детям — 150–300 тыс. ЕД/кг в сутки (не более 9 млн ЕД) в течение 10 дней. Проводится посиндромная терапия, включающая дезинтоксикационную, противоотечную, десенсибилизирующую; жаропонижающие, противосудорожные препараты и др.

При хронических формах токсоплазмоза этиотропная терапия проводится только в периоды обострения болезни одним из указанных выше препаратов. Основное внимание в этих случаях необходимо уделить усилению неспецифических факторов резистентности и нормализации функций организма. Назначают поливитамины (аскорбиновая кислота, тиамин, рибофлавин, рутозид, никотиновая кислота и др.), десенсибилизирующие, седативные, желчегонные и другие лекарственные препараты.

Профилактика

Для профилактики токсоплазмоза большое значение имеют элиминация или санация окончательных хозяев паразита, ограничение контакта с кошками, соблюдение правил личной гигиены, термическая обработка пищевых продуктов, особенно мяса. Важно не допускать загрязнение почвы на детских игровых площадках, в песочницах испражнениями кошек. Домашних кошек нельзя кормить сырым мясом. Рекомендуются обследовать их на токсоплазмоз и в случае заболевания лечить.

Для предупреждения врожденного токсоплазмоза целесообразно обследование на токсоплазмоз за 2–3 мес до планируемой беременности. У всех беременных, впервые обратившихся в женскую консультацию, следует провести тестирование на токсоплазмоз. Беременные с хроническим (латентным или манифестным) процессом, т.е. иммунные, опасности для инфицирования плода не представляют, в этиотропном лечении для профилактики антенатальной передачи инвазии не нуждаются. Беременные с отрицательными серологическими реакциями (неиммунные) относятся к группе риска, так как могут заразиться токсоплазмозом в ходе беременности. Они подлежат повторному серологическому обследованию во II и III триместрах беременности. Сохранение отрицательных иммунологических проб свидетельствует об отсутствии заражения. Женщинам, у которых во время беременности выявлены признаки острого токсоплазмоза (манифестного или инаппарантно-

го). рекомендуется этиотропная терапия для профилактики антенатальной передачи инвазии паразита; рассматривается вопрос о прерывании беременности.

Предпринимаются попытки создания вакцины против токсоплазмоза.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику возбудителя токсоплазмоза и опишите цикл его развития.
2. Укажите пути заражения человека токсоплазмами.
3. Перечислите клинические симптомы, характерные для врожденного и приобретенного токсоплазмоза.
4. Как проводится лабораторная диагностика токсоплазмоза?
5. Перечислите препараты, применяющиеся для этиотропной терапии токсоплазмоза.

Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): руководство для врачей / под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб.: Фолиант, 2006. 592 с.

ЛЕЙШМАНИОЗ

Лейшманиоз — группа острых и хронических протозойных заболеваний человека и животных, передающихся москитами и характеризующихся разнообразием клинических форм.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

B55.0. Висцеральный лейшманиоз.

B55.1. Кожный лейшманиоз.

B55.2. Кожно-слизистый лейшманиоз.

B55.9. Лейшманиоз неуточненный.

Этиология

Лейшмании являются одноклеточными паразитами, принадлежащими к отряду *Kinetoplastida*, семейству *Trypanosomatidae*, роду *Leishmania*. В организме человека и животных они располагаются внутриклеточно, в виде неподвижных овальных или круглых форм (амастиготы) размерами 2–6×2–3 мкм, а в организме москита-переносчика и в культурах развиваются ланцетовидные подвижные формы (промастиготы) размером 10–20×5–6 мкм с длинным жгутиком (10–15 мкм).

Лейшмании хорошо растут при температуре 22 °С на специальных кровяных средах. Размножаются продольным делением. По Романовскому–Гимзе протоплазма окрашивается в голубой цвет, а ядро — в красный. Экспериментальными моделями для изучения особенностей лейшманиоза служат собаки, мыши, крысы, суслики и другие животные, у которых развивается генерализованный процесс.

Классификация

По клиническим проявлениям выделяют кожный и висцеральный лейшманиозы, которые по географической принадлежности разделяют на лейшманиозы Старого и Нового Света.

Лейшманиоз Старого Света включает висцеральный лейшманиоз [индийский (кала-азар) (вызывается *L. donovani*), средиземноморско-среднеазиатский (*L. infantum*)] и кожный лейшманиоз [антропонозный (городской) (*L. tropica*), зоонозный (сельский) (*L. major*), кожный, диффузный кожный, кожно-слизистый, вызываемый *L. aethiopica*].

Лейшманиозы Нового Света включают висцеральный лейшманиоз (вызывается *L. chagasi*), кожные, диффузные кожные и кожно-слизистые лейшманиозы (*L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. lainsoni*, *L. lindenbergi*, *L. mexicana*, *L. peruviana*, *L. panamensis*, *L. pifanoi*, *L. naffi*, *L. shawi*, *L. waltoni* и др.).

Кроме того, висцеральный и кожный лейшманиоз в Старом и Новом Свете вызывает *L. martiniquensis*. Известно также, что ряд возбудителей, обычно ассоциирующихся с кожным лейшманиозом (*L. major*, *L. tropica*, *L. braziliensis*, *L. amazonensis*), способны вызывать развитие висцерального лейшманиоза.

Перечень патогенных для человека лейшманий постоянно пополняется, их таксономия уточняется.

Эпидемиология

Лейшманиоз встречается в странах с жарким климатом в поясе обитания москитов. Ежегодно диагностируется от 700 тыс. до 1 млн новых случаев лейшманиоза и от 20 до 30 тыс. летальных исходов. Большинство случаев лейшманиоза регистрируется в странах Центральной и Южной Азии, Южной Америки, Восточной и Северной Африки. В практической работе следует учитывать, что кожный и висцеральный лейшманиоз встречается также в Средней Азии и Закавказье. В России регистрируется в основном завозной лейшманиоз. Случаи местного (аутохтонного) висцерального лейшманиоза описаны в Крыму и на Северном Кавказе.

Источником инфекции в зависимости от нозологической формы являются собаки, шакалы, грызуны, лисицы, ленивцы, дикобразы, другие животные и человек, больной лейшманиозом. Передача инфекции осуществляется москитами. Заражение происходит в момент укуса.

Восприимчивость к висцеральному и кожному лейшманиозу очень высокая. В эндемических очагах большая часть населения переболевает в дошкольном возрасте и приобретает стойкий иммунитет. Повторные заболевания редки.

Висцеральный лейшманиоз

Висцеральный лейшманиоз — длительно протекающее заболевание с волнообразной лихорадкой, гепатоспленомегалией, анемией и прогрессирующей кахексией. Различают несколько вариантов висцерального лейшманиоза: индийский (кала-азар) (возбудитель *L. donovani*), средиземноморско-среднеазиатский висцеральный лейшманиоз (возбудитель *L. infantum*), американский висцеральный лейшманиоз (возбудитель *L. chagasi*, генетически идентичный

L. infantum). Все варианты висцерального лейшманиоза имеют сходную клиническую картину.

Патогенез

На месте укуса москита через несколько дней или недель возникает первичный аффект в виде небольшой зудящей папулы, которая иногда покрыта чешуйкой или корочкой. Из места укуса лейшмании гематогенным путем разносятся по всему организму и оседают в фагоцитирующих клетках селезенки, костного мозга, печени, лимфоузлов, где размножаются и вызывают системный ретикулоэндотелиоз. В патогенезе лейшманиоза имеет значение специфическая интоксикация, обусловленная продуктами метаболизма и распада лейшманий.

Патоморфология

Морфологические изменения обнаруживаются в печени, селезенке и костном мозге. В печени на фоне гиперплазии лимфоретикулярной ткани наблюдаются атрофия печеночных балок, дистрофические изменения и некробиоз в гепатоцитах; в селезенке — геморрагические инфильтраты с атрофией капсулы и мальпигиевых телец; в лимфатических узлах — полнокровие, ретикулярная гиперплазия; в костном мозге — ретикулярная и эритробластическая гиперплазия.

Клиническая картина

Инкубационный период продолжается от 20 дней до 8—12 мес, иногда — несколько лет, чаще составляя 3—6 мес. Заболевание может начинаться как постепенно (у жителей эндемичных регионов — детей), так и остро (у приезжих). Первичный аффект (лейшманиома) в виде не изъязвляющейся папулы или узелка выявляется редко, в основном у жителей Восточной Африки, за несколько месяцев до появления висцеральных поражений, и, как правило, остается незамеченным. В начальном периоде заболевания отмечаются слабость, субфебрильная или фебрильная температура тела, снижение аппетита, иногда увеличение селезенки. В дальнейшем симптомы прогрессируют, температура тела нарастает, температурная кривая волнообразная, интермиттирующая. Период разгара характеризуется высокими кратковременными подъемами температуры тела до 39—40 °С, сильными ознобами и потами. Всегда увеличена печень и особенно селезенка, которая может занимать почти всю брюшную полость и достигать уровня лобка. При пальпации печень и селезенка плотные, безболезненные. Лимфатические узлы также увеличены. Состояние больных постепенно ухудшается, появляются признаки анемии. Кожные покровы становятся восковидно-бледными, иногда с землистым оттенком. Аппетит исчезает, прогрессирует общая дистрофия. Без лечения болезнь переходит в заключительный, кахектический, период с резким истощением и отеками. Возможны носовые кровотечения, кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, а также желудочно-кишечные кровотечения. Тоны сердца глухие, отмечается тахикардия, АД понижено. Нередко развивается агранулоцитоз и формируется приобретенный иммунодефицит с присоединением вторичных инфекций. В крови резко снижено количество эритроцитов, гемоглобина, типичны пойкилоцитоз, анизоцитоз, анизохромия, имеются лейкопения,

нейтропения, иногда — агранулоцитоз, относительный лимфоцитоз, анэозинофилия, моноцитоз, тромбоцитопения; СОЭ повышена. Содержание факторов свертывания крови понижено.

По тяжести клинических проявлений различают легкие, среднетяжелые и тяжелые формы болезни с острым или хроническим течением. Острое течение обычно наблюдается у детей раннего возраста. Заболевание начинается с подъема температуры тела до 39–40 °С и появления выраженных симптомов интоксикации. Быстро прогрессируют гепатоспленомегалия, анемия, общая дистрофия. Без своевременного лечения наступает смерть через 3–6 мес от начала заболевания. При хроническом течении продолжительность болезни — 1–3 года. Долго сохраняется повышение температуры тела (около 37,5–38 °С) с периодическими подъемами до 39–40 °С, возможна ремиссия лихорадки в течение нескольких недель или месяцев. Без лечения болезнь постепенно прогрессирует. Печень и селезенка достигают огромных размеров, усиливаются общая дистрофия, анемия, кахексия. У детей старшего возраста встречаются стертые формы болезни без лихорадки, с незначительным увеличением печени и селезенки и при отсутствии изменений крови.

При индийском висцеральном лейшманиозе спустя несколько месяцев или лет после лечения и достижения ремиссии может развиваться посткалаазарный кожный лейшманоид. Проявляется образованием кожных инфильтратов (в основном на лице и ушных раковинах), состоящих из наспигованных лейшманиями макрофагов и других клеточных элементов, трансформирующихся в неизъязвляющиеся папулы, узелки, бляшки, которые могут сохраняться много лет.

Осложнения

Осложнения возникают при тяжелых формах болезни. Обычно они обусловлены присоединением вторичной бактериальной инфекции (пневмония, агранулоцитарная ангина, периспленит, энтерит, сепсис и др.). В редких случаях возможны разрывы селезенки.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины с учетом эпидемических данных. Специфическая диагностика включает обнаружение лейшманий при микроскопии пунктатов костного мозга, печени, лимфатических узлов, селезенки. ДНК лейшманий может быть выявлена при ПЦР в костном мозге, крови, слюне и другом биоматериале. Проводится определение антител к лейшманиям в РА, непрямой РИФ, ИФА, при иммунохроматографии (экспресс-диагностика). При необходимости осуществляют культивирование паразитов путем посева на кровяную среду NNN (Novy, McNeal, Nicolle).

Лечение

Препаратом выбора для этиотропной терапии являются производные 5-валентной сурьмы: натрия стибоглюконат[®] (пентостам[®]), меглумина антимонат[®] (глюкантим[®]). Могут быть назначены препараты амфотерицина В. Среди последних предпочтение отдается амфотерицину В (липосомальному) (Амбизому[®]). Для лечения висцерального лейшманиоза, вызванного *L. donovani*,

назначается милтефозин. Признаки вторичной бактериальной инфекции (пневмония, кишечные расстройства и др.) требуют назначения антибиотиков. Проводят посиндромное лечение, назначают высококалорийное питание и витамины.

Кожный лейшманиоз

Кожный лейшманиоз — локализованное или диффузное поражение кожи и слизистых оболочек с образованием характерных гранулем (лейшманиом), изъязвлением и рубцеванием.

Выделяют несколько вариантов кожного лейшманиоза. Лейшманиозы Старого Света включают антропонозный (городской) (вызывается *L. tropica*), зоонозный (сельский) (вызывается *L. major*), кожный, диффузный кожный, кожно-слизистый, вызываемый *L. aethiopica*. Лейшманиозы Нового Света включают локализованные кожные, диффузные кожные и кожно-слизистые лейшманиозы (вызываются *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. lainsoni*, *L. lindenbergi*, *L. mexicana*, *L. peruviana*, *L. panamensis*, *L. pifanoi*, *L. naffi*, *L. shawi*, *L. waltoni* и др.).

Патогенез

В области входных ворот лейшмании размножаются и вызывают местный пролиферативный процесс с образованием специфической гранулемы (лейшманиомы). Гранулемы состоят из плазматических и лимфоидных клеток, фибробластов и макрофагов, содержащих большое количество лейшманий. В дальнейшем гранулемы-лейшманиомы некротизируются, изъязвляются, а затем рубцуются. У некоторых больных гранулематозный процесс прогрессирует, но изъязвления может не наступать — формируется так называемый туберкулоидный лейшманиоз.

Клиническая картина

Кожный лейшманиоз характеризуется образованием на коже лейшманиом — специфических гранулем, состоящих из макрофагов, гистиоцитов, плазмоцитов, нейтрофилов, лимфоидных клеток. Лейшманиомы проходят 3 стадии развития: бугорок—изъязвление—рубцевание. Сначала в месте укуса москита появляется бугорок, затем в центре элемента образуется корочка, после отпадения которой появляется язва. Язва постепенно заживает с образованием рубца. Весь процесс занимает от нескольких месяцев до нескольких лет. Диффузный кожный лейшманиоз проявляется инфильтратами, папулами и множественными узлами, особенно на лице и открытых частях тела, напоминая лепроматозную форму лепры. Самопроизвольно узлы не рассасываются, изъязвление обычно отсутствует. Нередко развивается у лиц с иммунодефицитными состояниями. Отдельно выделяют диссеминированный кожный лейшманиоз, для которого характерно образование и изъязвление множественных лейшманиом. Кожно-слизистый лейшманиоз протекает с поражением кожи и слизистой оболочки рта, носа, глотки. Постепенно процесс распространяется на хрящи носа, мягкие ткани губ, щек, носоглотки, мягкое небо с их разрушением и деформацией. При тяжелых формах в процесс вовле-

каются гортань и трахея с развитием дыхательных расстройств. Спонтанного выздоровления не происходит.

Кожный лейшманиоз Старого Света. Различают антропонозный городской лейшманиоз, зоонозный сельский лейшманиоз и лейшманиоз, вызываемый *L. aethiops*.

При антропоножном городском лейшманиозе (сухая форма) источником инфекции является больной человек с открытыми очагами поражения. Инкубационный период длится от 2—3 мес до 1 года и более. На месте укуса москита появляется папула или папулы, представляющие собой мелкие розовые или буроватые безболезненные бугорки величиной до 3 мм. В дальнейшем папулы как бы созревают, разрастаются до 5—10 мм, приобретают красноватый цвет с синюшным оттенком и через 3—5 мес изъязвляются. Вначале язвы покрыты плотной корочкой, после отпадения которой обнажаются довольно глубокие, кратерообразные язвы. Вокруг язвы определяется плотный инфильтрат, возвышающийся над поверхностью кожи. На дне язвы обнаруживаются гнойные налеты. Некоторое время язвы увеличиваются в результате распада инфильтрата, а к 10—12 мес болезни начинается их очищение и заполнение грануляционной тканью. На месте язвы образуется рубец. Течение болезни длительное, с момента появления бугорка до образования рубца проходит около года (иногда 1,5—2 года), поэтому болезнь получила название «годовик». У некоторых детей процесс может затягиваться на многие годы, обычно тогда, когда формируется так называемый туберкулоидный лейшманиоз. У таких больных на месте входных ворот инфекции образуются множественные узелки, которые растут и образуют узелковые лепроподобные инфильтраты без тенденции к изъязвлению.

При зооножном сельском лейшманиозе (мокнущая, влажная форма) источником инфекции являются грызуны. Инкубационный период длится от недели до 1—1,5 мес. На месте входных ворот инфекции возникает бугорок; он быстро увеличивается и изъязвляется (через 1—2 нед с момента появления). Образуется крупная язва размером до 15—20 см с подрытыми краями, обильным серозно-гнойным отделяемым и болезненная при пальпации (пендинская язва). Вокруг таких крупных язв возможно формирование мелких рассеянных бугорков, которые также могут быстро увеличиваться и изъязвляться. Сливаясь, они образуют сплошные язвенные поля. Процесс грануляции начинается через 2—3 мес, полное заживление с образованием рубца наступает в среднем через 6 мес с момента появления первых признаков болезни. Существуют также длительно протекающие туберкулоидные варианты мокнущей формы болезни.

Кожный лейшманиоз Старого Света, вызываемый *L. aethiops*, протекает в следующих вариантах: локализованный кожный лейшманиоз, диффузный кожный лейшманиоз, кожно-слизистый лейшманиоз. Источником инфекции являются различные дикие и домашние животные. Локализованный кожный лейшманиоз сходен по клинике с зоонозным кожным лейшманиозом, вызываемым *L. major*. Диффузный кожный лейшманиоз характеризуется образованием множественных элементов, преимущественно на коже разгибательных поверхностей конечностей и на лице; изъязвление отсутствует. Кожно-сли-

зистый лейшманиоз обычно проявляется поражением краев ноздрей и губ. Спонтанное выздоровление не характерно.

Кожные лейшманиозы Нового Света представляют собой группу зоонозных природно-очаговых заболеваний. Источниками инвазии являются многие виды животных (грызуны, собаки, ленивцы, дикобразы, приматы и др.), обитающие в ареалах распространения переносчиков (москитов) в эндемичных очагах. В группе риска находятся лица, посещающие природные очаги (сельскохозяйственные рабочие, охотники, звероловы и др.). Кожные лейшманиозы Нового Света в зависимости от возбудителя и иммуногенетических особенностей макроорганизма протекают по типу локализованного кожного лейшманиоза, диффузного кожного, диссеминированного кожного и кожно-слизистого лейшманиоза, имеющих свои особенности.

Болезнь, вызываемая *L. mexicana*, носит местное название «язва чиклерос», т.е. сборщиков сока саподиллового дерева, используемого для получения чикла — основы жевательной резинки. Лейшманиомы и язвы часто возникают на ушных раковинах, с последующей их деформацией. Может вызывать диффузный кожный лейшманиоз. Перуанский лейшманиоз («ута»), вызываемый *L. peruviana*, протекает обычно с единичными, спонтанно заживающими через изъязвление и рубцевание лейшманиомами. *L. naiffi* ответственна за развитие локализованного кожного лейшманиоза. *L. amazonensis* и *L. pifanoi* приводят к развитию диффузного кожного лейшманиоза, напоминающего лепроматозную форму лепры. Гвианский кожный лейшманиоз (лесная фрамбезия), вызываемый *L. guyanensis*, проявляется диссеминированным кожным лейшманиозом с множественными инфильтратами и язвами по ходу лимфатических сосудов конечностей. Бразильский кожно-слизистый лейшманиоз («эспундия»), вызываемый *L. braziliensis*, характеризуется особой тяжестью течения. После образования первичных элементов происходит лимфогематогенная диссеминация лейшманий с поражением слизистых оболочек и хрящей носа, ротовой полости, нёба, губ, глотки, а также гортани и трахеи. Лицо деформируется: утолщенный, загнутый вниз нос и выступающая вперед верхняя губа образуют так называемый «нос тапира»; нарушается носовое дыхание за счет образования узелков и полипозных образований в носовых ходах, разрушаются мягкие ткани губ. В тяжелых случаях возникает разрушение носа, глотки, гортани; затрудняется прием пищи, появляются кашель, охриплость голоса, присоединяются нарушения дыхания. Панамский кожный и кожно-слизистый лейшманиоз (по названию местности в Панаме — «язва Бехуко»), вызываемый *L. panamensis*, по клинике напоминает «эспундию».

Диагностика

Кожный лейшманиоз диагностируют на основании характерной клинической картины с учетом эпидемиологических данных.

Специфическая диагностика включает обнаружение паразитов путем микроскопии пораженной кожи, ДНК лейшманий методом ПЦР, антигена лейшманий при иммунохроматографии в пораженной коже (материал со дна язв, утолщенные края язв, лейшманиома). Антитела при кожном лейшманиозе обычно выявляются в низком, медленно нарастающем титре; наибольшая

вероятность успешного обнаружения антител отмечается при диффузном и кожно-слизистом лейшманиозе.

Дифференцируют кожный лейшманиоз с фурункулом, сифилисом, лепрой, трофическими язвами и другими поражениями кожи.

Лечение

При кожных лейшманиозах в основном применяются местные средства: мазь клотримазола, инъекции препаратов 5-валентной сурьмы в область кожных поражений, криотерапия (жидким азотом), лазерная терапия. Системная этиотропная терапия проводится при сильной воспалительной реакции, при локализации лейшманиом в местах, где образование рубцовой ткани может стать причиной ограничения трудоспособности или вызвать обезображивающий дефект, при диффузном кожном, диссеминированном и кожно-слизистом лейшманиозе. Назначают производные 5-валентной сурьмы: (натрия стибоглюконат[®], меглумина антимолат[®]), амфотерицин В, милтефозин, пентамидин, флуконазол, кетоконазол и другие препараты. Для подавления вторичной бактериальной флоры назначают антибиотики. Проводят общеукрепляющую и стимулирующую терапию.

Профилактика

Включает выявление и своевременное лечение больных, для предупреждения распространения инфекции на пораженные участки тела накладывают повязки. Важную роль играет уничтожение резервуаров инвазии, защита от укусов moskitов (использование репеллентов, защитных сеток на окнах и дверях), борьба с москитами (ликвидация мест выплода, обработка помещений инсектицидами).

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику возбудителей лейшманиоза.
2. Назовите клинические симптомы висцерального лейшманиоза.
3. Перечислите клинические симптомы, характерные для различных вариантов кожного лейшманиоза.
4. Какие лабораторные методы исследования позволяют подтвердить диагноз висцерального и кожного лейшманиоза?
5. Как проводится лечение лейшманиозов?

Список литературы

1. Борьба с лейшманиозом. Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом. Женева, 22–26 марта 2010 г. 225 с.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): руководство для врачей / под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб.: Фолиант, 2006. 592 с.
3. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 841н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при лейшманиозе (кожная форма)».

АМЕБИАЗ

Амебиаз — протозойный антропоноз, проявляющийся поражением толстой кишки, а также абсцессами печени и других органов.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A06. Амебиаз: инфекция, вызванная *Entamoeba histolytica*.

A06.0. Острая амебная дизентерия:

- острый амебиаз;
- кишечный амебиаз БДУ.

A06.1. Хронический кишечный амебиаз.

A06.2. Амебный недизентерийный колит.

A06.3. Амебома кишечника:

- амебома БДУ.

K77.0. Поражения печени при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках:

- амебный абсцесс печени.

J99.8. Респираторные нарушения при других болезнях, классифицированных в других рубриках:

- респираторные нарушения при амебиазе.

G07. Внутричерепной и внутрипозвоночный абсцесс и гранулема при болезнях, классифицированных в других рубриках:

- амебный абсцесс головного мозга.

A06.7. Кожный амебиаз.

A06.8. Амебная инфекция другой локализации:

- амебный аппендицит;
- амебный баланит.

A06.9. Амебиаз неуточненный.

Этиология

Возбудитель — одноклеточный паразит *Entamoeba histolytica*, относится к семейству *Entamoebidae*, роду *Entamoeba*. Существует в виде трофозоитов (вегетативных форм) и цист. К трофозоитам относят патогенные тканевую и большую вегетативную форму (*foema magna*), непатогенную просветную (мелкую вегетативную форму) (*foema minuta*), а также переходную предцистную форму. Тканевая форма паразитирует в тканях стенки толстой кишки и других органах, вызывая их поражение. Размер — 20–25 мкм, цитоплазма разделена на 2 слоя: наружный (эктоплазма) и внутренний (эндоплазма). Характеризуется поступательным движением с образованием псевдоподий. Большая вегетативная форма обладает сходством с тканевой формой, некоторыми авторами они отождествляются. Размер — 30–60 мкм и более. Происходит из тканевых форм, попавших при кишечном амебиазе в просвет кишки из язв. Эту форму также называют эритрофагом, так как она обладает способностью фагоцитировать эритроциты, также попавшие в просвет кишки из язв. Просветная форма имеет размер 15–20 мкм, обитает в просвете верхних отделов толстой кишки, цитоплазма содержит бактерии, которыми питается амеба, и мелкие вакуоли. Движение и образование псевдоподий слабее, чем у тканевых форм. Предцистная форма напоминает просветную, вакуоли отсутствуют, движение еще более замедленное. Цисты размером 8–15 мкм, неподвижны, покрыты плотной оболочкой, имеют округлую форму, в незрелой цисте — 1–3 ядра, в зрелой — 4 ядра.

Эпидемиология

Источник инвазии — человек. Основное эпидемиологическое значение имеют носители, выделяющие зрелые цисты, тогда как больные, выделяющие большие вегетативные (тканевые) формы, представляют меньшую угрозу. Это связано с тем, что большие вегетативные (тканевые) формы быстро погибают вне организма человека, тогда как цисты устойчивы во внешней среде и могут в зависимости от условий сохраняться неделями или месяцами. Механизм передачи — фекально-оральный; пути передачи: водный (вода из открытых источников), пищевой (термически необработанные овощи и другие продукты) и контактно-бытовой (от человека к человеку, при анальном половом акте, через окружающие предметы и с участием тараканов, мух).

Амебиаз встречается повсеместно, особенно в странах с жарким климатом. Считается, что во всем мире носителями являются до 500 млн человек, из них у 48 млн развивается амебиаз, у 40–100 тыс. заболевших наступает летальный исход. В развитых странах умеренного климата к группам риска относят мигрантов, гомосексуалистов, путешественников, иммунокомпрометированных лиц.

Патогенез

После заглатывания цист амеб в начальных отделах тонкой кишки они эцистируются и начинают делиться, образуя 8 клеток, превращающихся в непатогенные просветные (мелкие вегетативные) формы. Последние поселяются в просвете толстой кишки (носительство). По мере продвижения в дистальные отделы толстой кишки через предцистную форму происходит образование цист, выделяющихся в окружающую среду.

У части носителей просветные формы могут превращаться в патогенные тканевые. Тканевые формы внедряются в стенку кишки с развитием язвенного поражения. Возникает инвазивный амебиаз. Попадая обратно в просвет кишечника, тканевые формы увеличиваются в размерах, приобретают способность поглощать эритроциты и превращаются в большие вегетативные формы. Тканевые формы гематогенным и контактным путем могут проникать в ткани многих органов (печень, легкие, головной мозг, кожа и др.), где возникают абсцессы.

Патоморфология

Для кишечного амебиаза характерен язвенно-некротический процесс в слизистой оболочке толстой кишки, преимущественно локализующийся в слепой и восходящей ободочной кишке. Образуются эрозии и язвы, имеющие неровные, приподнятые края; на дне язв находятся некротические массы и фибрин; язвы могут достигать мышечного и серозного слоя с прободением кишки. Слизистая вокруг язв отечна, гиперемирована, содержит кровоизлияния. При хроническом кишечном амебиазе происходит фиброзирование поврежденных участков толстой кишки с возможной деформацией и сужением просвета последней. При внекишечном амебиазе образуются абсцессы печени, легких, мозга и других органов, содержащие жидкие некротические массы с примесью крови.

Клиническая картина

Острый кишечный амебиаз. Инкубационный период — от нескольких дней до нескольких месяцев. Интоксикация обычно выражена слабо, температура

тела субфебрильная. На первый план выходят симптомы колита. Отмечаются боли в животе, частый жидкий стул, который вначале имеет каловый характер, но постепенно в нем увеличивается количество слизи и крови. Если язвы расположены в проксимальном отделе толстой кишки, то слизь диффузно пропитывается кровью и возникает характерный симптом кишечного амебиаза — стул типа «малинового желе». Отмечаются боли в нижних отделах живота, толстая кишка пальпируется в виде утолщенного болезненного тяжа, возникают тенезмы. У детей младшего возраста чаще отмечается лихорадка, может присоединяться рвота и развиваться дегидратация. Процесс спонтанно разрешается в течение 1—4 нед. или отмечается прогрессирование заболевания.

Хронический кишечный амебиаз. Протекает в виде непрерывного или рецидивирующего процесса. Возникает нарушение моторики кишечника, диарея чередуется с запорами. Отмечаются боли в животе, гемоколит, снижение массы тела вплоть до кахексии, анемия.

Осложнения кишечного амебиаза: перфорация стенки кишки, кишечное кровотечение, амебный аппендицит, выпадение прямой кишки, кишечная непроходимость (в результате рубцевания язв), амебома (опухолевидное разрастание в стенке толстой кишки).

Внекишечный амебиаз. Характеризуется развитием амебных абсцессов практически в любом органе.

Амебный абсцесс печени. Наиболее частое проявление внекишечного амебиаза. Амебный абсцесс печени развивается в основном у взрослых. Амебы попадают в печень по ходу воротной вены. Абсцессы чаще образуются в правой доле под диафрагмой или в нижней части печени. Амебный абсцесс печени может развиваться на фоне кишечного амебиаза, сразу после перенесенного амебного колита или спустя несколько месяцев или лет после перенесенного кишечного амебиаза. Возможно, как острое течение (внезапное начало с фебрильной лихорадкой, ознобом и обильным ночным потоотделением), так и подострое (хроническое) течение, когда клиника нарастает постепенно. Возникает боль в правом подреберье или в эпигастрии постоянного давящего характера, которая усиливается при дыхании, движении, перемене положения тела, иррадирует в правое плечо или лопатку. В постели больные обычно занимают вынужденное положение с приведенными к животу ногами. Изменена походка: больной ходит очень осторожно, согнувшись в больную сторону. Печень увеличена, отмечается болезненность при пальпации ее нижнего края. Возможен прорыв абсцесса печени в брюшную полость с развитием перитонита, в плевральную полость, полость перикарда, забрюшинное пространство.

Абсцессы легких возникают при прорыве абсцесса печени через диафрагму в легкие или попадании амеб в легкие гематогенным путем. Отмечаются лихорадка с ознобом, кашель, одышка, боль в грудной клетке, гной и кровь в мокроте. При вскрытии абсцесса в бронх отхаркивается обильная желто-коричневая масса. При прорыве в грудную полость развивается эмпиема плевры.

Абсцесс мозга характеризуется соответствующей очаговой симптоматикой в зависимости от локализации. Отмечается острое начало болезни с быстрым течением и летальным исходом.

Кожный амебиаз встречается чаще у ослабленных и истощенных больных. Язвы обычно локализуются в перианальной области или на месте прорыва абсцессов в области кишечной фистулы на брюшной стенке; у гомосексуалистов — на половых органах. Повреждения хорошо отграничены, округлые, с возвышающимися краями, некрозами в центре и обильным экссудатом.

Амебный перикардит обычно развивается за счет прорыва абсцесса печени из левой доли через диафрагму в перикард, что может вести к тампонаде сердца и летальному исходу. Редко встречаются амебные поражения почек и селезенки.

Диагностика

Диагностическое значение при кишечном инвазивном амебиазе имеет обнаружение в испражнениях больших вегетативных (тканевых) форм амёб. Выявление только просветных форм и цист не дает основания для постановки диагноза инвазивного амебиаза. Используют серологические тесты (ИФА и непрямая РИФ) для обнаружения специфических антител в сыворотке крови, иммунохроматографический анализ для выявления антигена и ПЦР для определения ДНК *E. histolytica* в фекалиях.

В клиническом анализе крови отмечают лейкоцитоз, нейтрофиллез, эозинофилия, ускорение СОЭ.

Ректороманоскопия, фиброколоноскопия позволяют обнаружить очаговый тип поражения кишечника и характерные язвы с подрывными краями, окруженные зоной гиперемии. При ректо- и колоноскопии целесообразна биопсия из пораженных участков кишки для выявления амёб и дифференциальной диагностики.

При внекишечном амебиазе исследование фекалий нередко (до 80%) дает отрицательный результат. У таких больных высокоинформативными являются серологические тесты. Инструментальные методы (рентгенография, УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) выявляют характерные абсцессы с неполным заполнением полужидким содержимым, при абсцессе печени — высокое стояние купола диафрагмы, а также позволяют установить локализацию, размер и число абсцессов. При проведении аспирации содержимого абсцесса следует учитывать то, что амёбы обычно локализуются в наружных стенках абсцесса и редко находятся в центре некротических масс.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с шигеллезом, кампилобактериозом, балантидиазом, кишечным шистосомозом, воспалительными заболеваниями кишечника и др.

Лечение

В качестве этиотропной терапии назначают 5-нитроимидазолы (метронидазол, орнидазол, секнидазол), нифурател и другие лекарственные средства в соответствии с инструкциями по применению препаратов. При внекишечном амебиазе при отсутствии эффекта от химиотерапии, угрозе разрыва абсцесса проводится чрескожное дренирование или открытое оперативное

лечение. Проводится посиндромная терапия, изложенная в разделе «Острые кишечные инфекции».

Контроль эффективности лечения проводится через 10–14 дней после окончания терапии. Критерием эффективности являются 2 отрицательных результата лабораторного исследования, проведенного с интервалом в 2–3 дня.

Профилактика

Профилактика включает выявление и санацию больных и носителей, улучшение санитарных условий жизни населения, качественное водоснабжение, предупреждение загрязнения пищевых продуктов, соблюдение правил личной гигиены, кипячение воды.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику возбудителя амебиаза и опишите цикл его развития.
2. Назовите клинические симптомы кишечного амебиаза.
3. Перечислите клинические симптомы, характерные для амебного абсцесса печени.
4. Какие лабораторные и инструментальные методы исследования позволяют поставить диагноз кишечного и внекишечного амебиаза?
5. Каковы принципы терапии амебиаза?

Список литературы

1. Амeбиаз у детей. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2016.

ЛЯМБЛИОЗ

Лямблиоз (гиардиаз, жиардиаз) — заболевание, вызываемое простейшими — лямблиями, паразитирующими в тонкой кишке.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A07.1. Жиардиаз [лямблиоз].

Этиология

Возбудитель — *Giardia intestinalis*, синоним — *Giardia duodenalis*, *Giardia lamblia*, *Lamblia intestinalis* (лямблия кишечная), относится к отряду *Diplomonadida*, семейству *Hexamitidae*, роду *Giardia*. Существуют вегетативные формы лямблий и цисты. Вегетативная форма лямблий внешне напоминает грушу, имеет тело длиной 10–18 мкм, 2 ядра и 4 пары жгутиков. Дорсальная сторона тела выпуклая, на вентральной имеется присасывательный диск, с помощью которого паразит прикрепляется к микроворсинкам щеточной каймы энтероцитов.

Лямблии обитают в тонкой кишке (преимущественно — в верхних отделах), иногда попадают в желудок и желчный пузырь, где концентрированная желчь оказывает на них неблагоприятное воздействие. Лямблии обитают на поверхности щеточной каймы эпителиальных клеток тонкой кишки, откачивая питательные вещества — продукты мембранного пищеварения — из промежутков между микроворсинками. По мере продвижения по кишечнику в неблагоприятных условиях толстой кишки лямблии превращаются в цисты, кото-

рые попадают с фекалиями в окружающую среду. Цисты лямблий устойчивы к неблагоприятным воздействиям окружающей среды, где могут сохраняться в водоемах, водопроводных и сточных водах в течение нескольких месяцев. На предметах при комнатной температуре цисты сохраняются в течение 2 нед, на продуктах питания — от нескольких часов до нескольких суток. При кипячении погибают мгновенно, при нагревании до 55 °С — в течение 5 мин. Устойчивы к действию обычных концентраций хлора. Vegetативные формы лямблий могут попадать во внешнюю среду лишь при ускоренном пассаже кишечного содержимого, т.е. при выраженной диарее. Vegetативные формы неустойчивы во внешней среде и погибают через несколько минут.

Эпидемиология

Источник инвазии — человек, в меньшей степени — животные (собаки, крупный рогатый скот, свиньи, птицы). Цисты начинают появляться в кале на 9–12-е сутки после заражения и могут выделяться многие месяцы. В 1 г фекалий больного может содержаться 200–250 тыс. цист, а за сутки выделяется до 900 млн цист, в то время как инфицирующая доза составляет 10–100 цист. Механизм передачи — фекально-оральный, факторы передачи — грязные руки, предметы обихода, вода, пища. Возможное участие в распространении цист лямблий принимают насекомые (мухи, тараканы и др.). Лямблиоз распространен повсеместно, чаще поражаются дети до 14 лет.

Патогенез

Множественное прикрепление-открепление лямблий к слизистой оболочке кишечника вызывает механическое повреждение и воспаление слизистой тонкой кишки, а также раздражение нервных окончаний стенки кишки с развитием патологических рефлекторных реакций, приводящих к нарушению моторики ЖКТ. Лямблии индуцируют апоптоз и замену зрелых энтероцитов молодыми клетками, нарушается процесс мембранного пищеварения, а также всасывание питательных веществ и витаминов. Характерно развитие дисахаридазной (лактазной) недостаточности. Происходит сенсибилизация организма продуктами обмена веществ и антигенами лямблий, что подтверждается эозинофилией и высоким уровнем сывороточного иммуноглобулина Е.

Хронический лямблиоз обычно развивается у лиц с иммунодефицитными состояниями, особенно дефицитом иммуноглобулина А (играющего основную роль в самоограничении инвазии), хроническими заболеваниями ЖКТ, длительным приемом антибактериальных препаратов, нарушением микробиоценоза кишечника и т.п.

Патоморфология

Значимые морфологические изменения регистрируются обычно при массивной инвазии. Слизистая оболочка двенадцатиперстной и верхних отделов тощей кишки гиперемирована, отечна, складки сглажены, характерен лимфостаз в постбульбарных отделах двенадцатиперстной кишки, морфологически визуализирующийся в виде симптома «манной крупы». В местах прикрепления лямблий к слизистой оболочке кишечника наблюдаются атрофия и субатрофия ворсинок, проявляющаяся их уплощением и утолщением, расширение и углубление крипт. Слизистая оболочка и подслизистый слой тонкой киш-

ки инфильтрированы лимфоцитами, плазмочитами, нейтрофилами, эозинофилами.

Клиническая картина

Нередко инвазия протекает бессимптомно. В случае манифестных форм инкубационный период составляет от 1 до 4 нед. в среднем — 2 нед.

Острый лямблиоз проявляется слабостью, повышенной утомляемостью, снижением аппетита, тошнотой, рвотой, вздутием и болями в верхних отделах живота, околопупочной области или без четкой дифференциации. Стул частый, жидкий, пенистый, с примесью слизи; развивается стеаторея. При затяжном и хроническом лямблиозе указанные симптомы сохраняются от 1 до 3 мес и дольше, нередко принимая рецидивирующий характер. Развивается мальабсорбция, возможно чередование диарей и запоров. Отмечаются слабость, утомляемость, раздражительность, головные боли, головокружения, боли в области сердца, снижение массы тела, гиповитаминозы, у детей — отставание в физическом развитии. Изменения со стороны кожи включают бледность кожи лица и носа («мраморная белизна»), неравномерную окраску кожи (симптом «грязной шеи», буро-коричневая окраска кожи боковых поверхностей живота, вокруг пупка и белой линии живота, подмышечных впадин), фолликулярный точечный кератоз («гусиная кожа»), поражение красной каймы губ (шелушение, сухость, трещины, «заеды»), сухость, шелушение кожи, выпадение волос. Аллергические реакции проявляются кожным зудом, крапивницей, атопическим дерматитом, блефаритом, ринитом, развитием эозинофильных легочных инфильтратов, бронхообструктивным синдромом (БОС), бронхиальной астмой, артритами.

Диагностика

В гемограмме общее количество лейкоцитов обычно нормальное; может отмечаться умеренная эозинофилия. Диагноз подтверждается обнаружением вегетативных форм лямблий в дуоденальном содержимом; цист и вегетативных форм лямблий в фекалиях. Используют ПЦР для определения ДНК лямблий в кале и/или биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки; непрямую РИФ, ИФА, иммунохроматографию для обнаружения антигена лямблий в фекалиях и/или биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а также ИФА, непрямую РИФ для определения антител класса IgM, IgG к антигенам лямблий в сыворотке крови. Антитела появляются на 10–14-й день после заражения и циркулируют несколько месяцев после элиминации возбудителя.

Лечение

Препаратами стартовой этиотропной терапии лямблиоза являются нифурател, метронидазол, фуразолидон. Нифурател (Макмирор[®]) назначается детям по 15 мг/кг 2 раза в день, взрослым — по 400 мг 2–3 раза в день в течение 7 дней. Метронидазол принимают по 500 мг 2 раза в день, дети до 12 лет — 15 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 5–7 дней. Фуразолидон назначают взрослым по 100 мг × 4 раза в день, детям от 3 лет — по 10 мг/кг в сутки в 3–4 приема в течение 7–10 дней. Могут использоваться албендазол (Албендазол[®]), ниморазол (Наксоджин[®]), орнидазол, секнидазол и другие препараты. Назначаются

пробиотические препараты и проводится посиндромная терапия по принципам, изложенным в разделе «Острые кишечные инфекции».

Контроль эффективности лечения проводится через 10–14 дней после окончания терапии. Критерием эффективности являются 2 отрицательных результата лабораторного исследования, проведенного с интервалом в 2–3 дня (СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации»).

Профилактика

Профилактика включает соблюдение правил личной гигиены, предотвращение фекального загрязнения внешней среды, продуктов питания, воды, уничтожение механических переносчиков (мух и тараканов).

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику возбудителя лямблиоза и опишите цикл его развития.
2. Каким образом происходит заражение человека лямблиями?
3. Назовите клинические симптомы острого лямблиоза.
4. Какие лабораторные методы исследования позволяют диагностировать лямблиоз?
5. Перечислите препараты, применяющиеся для этиотропной терапии лямблиоза.

Список литературы

1. Методические указания (МУ 3.2.1882-04) «Профилактика лямблиоза».

ГЕЛЬМИНТОЗЫ

Гельминтозы (В65–В83) — группа заболеваний, вызываемых паразитическими червями (гельминтами). Последние относятся к типу плоские черви (*Plathelminthes*), к которому принадлежат класс сосальщиков (*Trematoda*) и класс ленточных червей (*Cestoda*), и к типу круглые черви (*Nematoda*).

Гельминтозы характеризуются стадийностью развития паразита. Жизненный цикл гельминта включает несколько стадий развития: яйцо, личинка, взрослый гельминт. Жизненные циклы бывают простые (от одного организма к другому) и сложные. В последнем случае выделяют окончательных (дефинитивных) хозяев, в организме которых обитает половозрелый паразит, и промежуточных хозяев, в организме которых пребывает личиночная стадия паразита.

С эпидемиологической точки зрения принято выделять контактные (контагиозные) гельминтозы, которые передаются при прямом контакте с больным человеком (энтеробиоз и гименолепидоз), геогельминтозы, при которых обязательным условием является созревание яиц или личинок во внешней среде (почве) (аскаридоз, трихуроз и др.) и биогельминтозы, при которых цикл развития включает смену нескольких хозяев (дифиллоботриоз, описторхоз и др.).

В клинике паразитозов, помимо инкубационного периода, выделяют препатентный период, т.е. время от заражения до момента, когда хозяин начинает представлять опасность для других организмов, в течение которого

паразит достигает половой зрелости и начинает откладывать яйца или отрождать личинок. Клиника большинства гельминтозов включает острую стадию, связанную с внедрением, перемещением, ростом и развитием личинок (симптомокомплекс *larva migrans*, т.е. мигрирующей личинки, проявляющийся токсико-аллергической реакцией на личинки и продукты ее обмена веществ), и хроническую стадию, обусловленную пребыванием в организме взрослого гельминта. Если человек служит промежуточным хозяином (эхинококкоз, шистосомоз), проявляется клиника, связанная с паразитированием в тканях хозяина личиночных форм паразита. При попадании в организм не свойственных человеку паразитов (токсокары и др.) также развивается симптомокомплекс *larva migrans*; личинки не развиваются до половозрелых форм, человек служит биологическим тупиком.

Выделяют тканевые (филяриозы, дракункулез и др.) и просветные (дифиллоботриоз, энтеробиоз и др.) гельминтозы в зависимости от места обитания паразита и связанных с этим клинических проявлений. Основными гельминтозами человека являются:

1) трематодозы:

- инвазии, вызванные печеночными сосальщиками [фасциолез, описторхоз (кошачий сосальщик), клонорхоз (китайский сосальщик), меторхоз, дикроцелиоз (ланцетовидный сосальщик) и др.];
- инвазии, вызванные кишечными сосальщиками (фасциолопсидоз, метагонимоз, гетерофиоз, гаплорхоз, гастродискоидоз, нанофиетоз и др.);
- трематодные инвазии легких [парагонимоз (легочный сосальщик)];
- шистосомозы (кишечный Мэнсона, кишечный интеркалатный, гвинейский, японский, меконговый, мочеполовой);

2) цестодозы: дифиллоботриоз (широкий лентец), тениоз, вызванный *T. solium* (свиной цепень с цистицеркозом), тениоз, вызванный *T. saginata* (бычий цепень), тениоз, вызванный *T. asiatica*, эхинококкозы, родентолепидоз (карликовый цепень), гименолепидоз (крысиный цепень), дипилидиоз (собачий цепень), ценуроз, спарганоз и др.;

3) нематодозы: аскаридоз, анкилостомидозы, энтеробиоз (острица), трихуроз (власоглав), дракункулез (ришта), трихинеллез, стронгилоидоз, филяриозы [вухерериоз, бругиоз, лоаоз (африканский глазной червь), онхоцеркоз (речная слепота), мансонеллезы], диروفилляриозы, токсокароз, байлисаскароз, анизакидоз, капилляриозы, трихостронгилоидозы, ангиостронгилез, диоктофимоз (гигантский почечный червь), гнатостомоз, телязиоз (глазной червь) и др.

Аскаридоз

Аскаридоз — геогельминтоз, для миграционной фазы которого характерны токсико-аллергические реакции с лихорадкой, кожными высыпаниями, «летучими» эозинофильными инфильтратами в легких, гиперэозинофилией, а в кишечной фазе (хронической стадии) преобладают астенический синдром и диспептические явления.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

B77.0. Аскаридоз с кишечными осложнениями.

B77.8. Аскаридоз с другими осложнениями.

B77.9. Аскаридоз неуточненный.

Этиология

Возбудитель — аскарида человеческая (*Ascaris lumbricoides*) — крупный червь веретенообразной удлиненной формы, бело-желтого или бледно-розового цвета. Самка длиной 25–40 см, задний конец тела прямой, заостренный; самец длиной 15–20 см, хвостовой конец крючкообразно загнут на брюшную сторону. Тело гельминта покрыто толстой, поперечно-исчерченной кутикулой. Самка откладывает в просвет кишечника более 200 тыс. оплодотворенных и неоплодотворенных яиц в сутки. Яйца выделяются с фекалиями в окружающую среду. Продолжительность жизни аскариды — около 1 года.

Эпидемиология

Аскаридоз является одним из наиболее распространенных в мире гельминтозов, встречается во всех климатических зонах земного шара, за исключением районов вечной мерзлоты, высокогорий, пустынь. Наиболее поражено население зон влажного тропического и субтропического климата.

Аскаридоз относится к геогельминтозам. Выделившиеся с фекалиями яйца попадают в почву, где в зависимости от окружающей температуры, влажности, аэрации они созревают в течение 2 нед — нескольких месяцев. Заражение происходит при употреблении овощей, фруктов, зелени, питьевой воды, а также контактным путем через предметы, загрязненные яйцами паразита. Определенное значение в распространении инвазии играют мухи и тараканы. Яйца аскарид чувствительны к высоким температурам, высушиванию; во влажной почве могут сохранять жизнеспособность до 10 лет. Передача аскаридоза в средней полосе происходит с апреля по октябрь, в зоне тропического климата — в течение всего года. Наиболее поражены аскаридозом дети в возрасте 5–10 лет вследствие активности, малоразвитых гигиенических навыков и отсутствия иммунитета к инвазии.

Патогенез

Выделяют миграционную и кишечную фазу аскаридоза. Инвазионная личинка аскариды освобождается от оболочек при воздействии ферментов верхнего отдела ЖКТ. В тонкой кишке личинка с помощью ферментов пептидазы, гиалуронидазы проникает через эпителиальный покров в кровеносные сосуды. Внедрению личинок способствует активация их метаболитами эндогенных факторов воспаления. По системе воротной вены личинки мигрируют через печень в правый отдел сердца, по малому кругу кровообращения попадают в легкие, где возникают мигрирующие эозинофильные инфильтраты. Из капилляров они активно проникают в альвеолы, затем постепенно по бронхиальному дереву поднимаются до гортани, попадают в глотку, заглатываются со слюной и вновь попадают в тонкую кишку. Процесс миграции, в течение которого личинки претерпевают линьки и созревают, занимает около 2–3 нед. В тонкой кишке, преимущественно в подвздошной, личинки достигают половой зрелости, что занимает около 2 мес. Метаболиты личинок и освободив-

шиеся в процессе их линьки продукты обладают высокой алергизирующей способностью и иммуногенностью. По ходу миграции в легких и в тонкой кишке возникают гиперемия, отек, пролиферация лимфоидных, макрофагальных элементов, эозинофильная местная и общая реакция. В зависимости от интенсивности инвазии ранняя стадия болезни может быть субклинической или проявляться выраженной общей алергической реакцией, а при массивных инвазиях у детей — тяжелыми органными поражениями и анафилактическим шоком. Во время кишечной фазы аскаридоза продолжается десенсибилизация организма продуктами жизнедеятельности аскарид. Чтобы удержаться в организме хозяина, аскариды упираются концами в стенки кишечника, что приводит к повреждению слизистой оболочки кишечника с развитием воспалительного процесса и кровоизлияний. Происходит нарушение пристеночного пищеварения. У детей нарушается всасывание жиров, белка, развиваются лактазная недостаточность, дефицит витаминов А и С. Аскариды способны выделять иммуносупрессивные субстанции, что проявляется снижением эффекта вакцинации. Аскариды способны заползть в желудок, пищевод, глотку, дыхательные пути, гайморовы пазухи, аппендикс, желчевыводящие и панкреатические пути; перфорировать стенку кишечника при наличии слабых мест, таких как послеоперационные швы. При массивной инвазии скопление аскарид в кишечнике может приводить к механической кишечной непроходимости.

Клинические проявления

Инкубационный период при аскаридозе составляет 2—3 нед. При малоинтенсивной инвазии ранняя стадия болезни бывает субклинической. У детей дошкольного и раннего школьного возраста острая (миграционная) фаза болезни обычно проявляется лихорадкой, кожными экссудативными высыпаниями, иногда болями по всему животу, тошнотой, расстройством стула. Чаше отмечают: легочный синдром в виде сухого или влажного кашля с развитием «летучих» инфильтратов, реже — пневмонических очагов, эозинофилия крови до 20—40% на фоне лейкоцитоза до $12-15 \times 10^9/\text{л}$. При особо массивной инвазии, помимо пневмонии и плевропневмонии, может развиваться гранулематозный гепатит с гепатоспленомегалией, умеренной желтухой, повышением в сыворотке крови активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, уровня билирубина и всех фракций глобулинов. Возникают поражения сердца с тахикардией, глухостью сердечных тонов, признаками дистрофических изменений миокарда (аллергический миокардит). Без десенсибилизирующей и активной специфической терапии у детей раннего возраста массивная инвазия может привести к летальному исходу.

В хронической (кишечной) стадии аскаридоз проявляется повышенной утомляемостью, головными болями, периодически возникающими болями в эпигастрии, вокруг пупка, иногда в правой подвздошной области, снижением аппетита, тошнотой, отрыжкой, вздутием живота, реже — повышенным чувством голода, неустойчивым стулом, иногда только запорами. У детей раннего возраста, у ослабленных детей при недостаточном питании отмечается жидкий стул не более 2—3 раз в сутки с примесью слизи, без крови. При массив-

ной инвазии у детей раннего возраста обращает на себя внимание бледность кожи, слизистых оболочек, снижение питания, задерживается физическое и психомоторное развитие; в сыворотке крови выявляются умеренная анемия, выраженная эозинофилия, тенденция к лейкопении, увеличение СОЭ до 15–20 мм/ч, гипоальбуминемия.

Осложнения

В редких случаях возможно заползание зрелых аскарид в общий желчный и вирсунгов протоки, желчный пузырь, червеобразный отросток с развитием аппендицита и прободение кишечной стенки с развитием перитонита. При рвоте, высокой лихорадке, нерациональной химиотерапии аскариды могут попасть из глотки в дыхательные пути и вызвать удушье; описано заползание гельминта в придаточные пазухи носа, слуховую трубу и полость среднего уха. При интенсивной инвазии и склонности к спазмам в кишечнике возможна динамическая непроходимость, реже непроходимость вызывается клубком аскарид.

Прогноз

Прогноз неосложненного аскаридоза благоприятный. Однако инвазия может осложнять течение острых бактериальных инфекций, приводя к анемии, астении, задержке развития ребенка.

Диагностика

Диагноз аскаридоза в острой стадии устанавливают на основании эпидемиологического анамнеза, клинической картины лихорадочного заболевания с кожным, легочным синдромами, гиперэозинофилией, преходящими диспепсическими явлениями. Для подтверждения диагноза проводят серологическое исследование методами РНГА, ИФА, латекс-агглютинации, которое дает положительные результаты на 2–3-й неделе после заражения. Обнаружить личинки в мокроте удается редко, но выявляется большое число эозинофилов, иногда имеются кристаллы Шарко–Лейдена. Через 2–2,5 мес после заражения диагноз аскаридоза подтверждают обнаружением яиц паразита в фекалиях. Яйца аскарид размером 0,05–0,1 × 0,1–0,04–0,06 мм, овальные, с двухконтурной оболочкой, которая у оплодотворенных яиц обычно окружена фестончатой белковой оболочкой, окрашенной пигментами содержимого кишечника в желтый или коричневатый цвет. Неоплодотворенные яйца неправильной, шаровидной или даже треугольной формы, редко окружены белковой оболочкой, заполнены крупными неправильной формы желтыми телами. Выявление ДНК аскариды в фекалиях проводится методом ПЦР.

Лечение

Этиотропная терапия проводится албендазолом (Немозол*, Гелмодол-ВМ*), мебендазолом (Вермокс*, Гельминдазол*, Мебендазол*) или пирантелом (Пирантел*, Немоцид*, Гельминтокс*) в возрастных дозировках согласно инструкции по применению препаратов. Албендазол назначают в дозе 400 мг (при массе тела менее 60 кг — 15 мг/кг), детям от 1 года до 2 лет — 200 мг однократно. Мебендазол принимается по 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Пирантел дается в дозе 10 мг/кг (12,5 мг/кг — Гельминтокс*) однократно. По необходимости назначается посиндромная терапия (антигистаминные, спазмолитические препараты и др.).

Контроль эффективности лечения проводят через 2 нед после окончания терапии путем трехкратного исследования кала с интервалом в 7–10 дней (СП 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации»).

Профилактика

Профилактика инвазии аскаридами состоит прежде всего в развитии у детей гигиенических навыков (мытье рук после пользования туалетом, перед едой, употребление только тщательно вымытых фруктов и овощей, кипяченой воды). Охрана окружающей среды от загрязнения яйцами аскарид достигается обезвреживанием нечистот с помощью отстойников и фильтрации, хлорированием и фильтрацией водопроводной воды. В сельской местности важное значение имеют правильная и своевременная очистка выгребных ям с предупреждением попадания нечистот в источники водоснабжения, а также использование фекалий для удобрения садов и огородов только после 4-летнего компостирования. Жители очага аскаридоза находятся под наблюдением и подлежат обследованию на аскаридоз в течение 2 лет ежегодно (СП 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации»).

Прогноз

При своевременной диагностике и проведении специфической терапии прогноз благоприятен. У детей раннего возраста в острой стадии болезни с органическими поражениями прогноз серьезный. При аскаридозе, осложненном перфорацией кишки, инвагинацией паразита в протоки органов пищеварения, при удушении в результате заползания червей в верхние дыхательные пути, кишечной непроходимости летальный исход предупреждается только экстренным хирургическим вмешательством.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику человеческой аскариды и опишите цикл ее развития.
2. Укажите клинические проявления, отмечаемые в миграционной и кишечной фазе аскаридоза.
3. Перечислите возможные осложнения аскаридоза.
4. Какие лабораторные методы исследования позволяют диагностировать аскаридоз на разных стадиях заболевания?
5. Перечислите препараты, применяющиеся для этиотропной терапии аскаридоза.

Список литературы

1. Клинические рекомендации Минздрава России «Аскаридоз у детей», 2014.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): руководство для врачей / под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб.: Фолиант, 2006. 592 с.
3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории РФ».

Энтеробиоз

Энтеробиоз — контагиозный антропонозный нематодоз, проявляющийся перианальным зудом и симптомами поражения ЖКТ.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
B80. Энтеробиоз.

Этиология

Возбудитель — *Enterobius vermicularis* (или острица) — мелкая нематода веретенообразной формы серо-белого цвета. Длина самки составляет 9–13 мм, самца — 2–5 мм, ширина — до 0,5 мм. Хвостовой конец самца загнут на брюшную сторону, у самки — прямой, шиловидно заостренный (отсюда произошло название «острица»). Пищевод остриц содержит расширенную луковичеобразную часть — бульбус, которая, сокращаясь, участвует в прикреплении паразита к стенкам кишечника хозяина. Яйца остриц имеют размер 50–60×20–32 мкм, почти прозрачные, удлинено-овальные и асимметричные — слегка сплюснутые с одной стороны.

Яйца остриц заглатываются человеком, в ЖКТ из яиц выходят личинки, которые прикрепляются к слизистой оболочке кишечника (обычно — слепой кишки). В течение 12–14 дней паразиты достигают половой зрелости. Самцы после копуляции погибают. В матке самки накапливается от 7 до 20 тыс. яиц, после чего сильно растянутая матка сдавливает бульбус, нарушая его присасывающее действие, в результате чего самки не могут удержаться на слизистой оболочке кишки. Самки спускаются в нижние отделы кишечника до прямой кишки и во время сна, когда сфинктер несколько расслабляется, выползают из анального отверстия, откладывая яйца в перианальных складках, после чего погибают. Продолжительность жизни одной особи — 1 мес, однако в результате повторных заражений инвазия может протекать годами. Личинки внутри яиц созревают в присутствии кислорода в окружающей среде, в подбрюшном пространстве и становятся инвазивными через 4–6 ч. В благоприятных условиях, обычно внутри помещений, яйца могут сохранять инвазионность более 2 нед.

Эпидемиология

Энтеробиоз относится к контактным гельминтозам. Единственным хозяином и источником инвазии является человек, представляющий эпидемиологическую опасность весь период нахождения у него половозрелых паразитов. Механизм передачи инвазии — фекально-оральный. Заражение происходит при непосредственном контакте с больным, у которого яйца остриц обнаруживают не только на коже перианальной области, но и на коже пальцев рук, особенно под ногтями, в результате расчесывания аногенитальной области. Важную роль в качестве факторов передачи инвазии играют предметы окружающей обстановки, такие как нательное, постельное белье, ночные горшки, ковры, столы, стулья, шкафы, полы, мягкие и твердые игрушки, посуда, книги, дверные ручки. Заражение может происходить с пищей, водой или ингаляционным путем при вдыхании содержащей яйца остриц пыли. В последнем случае в результате движения ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей яйца попадают в глотку и заглатываются.

Энтеробиоз встречается во всем мире, во всех природно-климатических зонах. Энтеробиоз считается самым распространенным в мире и в России гельминтозом человека. В жарких странах энтеробиоз встречается несколько реже, чему способствует ношение более легкой одежды, меньшее количество постельного белья и чувствительность яиц остриц к высыханию при высокой температуре.

Поражаются преимущественно организованные дети дошкольного и школьного возраста, у которых слабо развиты гигиенические навыки. Большое значение в эпидемиологии энтеробиоза играет аутоинвазия.

Патогенез

Повреждающее действие гельминта включает механическое, токсическое (химическое), аллергизирующее и иммуносупрессивное воздействие на организм хозяина. Острицы, прикрепляясь к слизистой кишечника, вызывают механическое повреждение с развитием воспалительного процесса, который при массивной инвазии может сопровождаться появлением болей в животе и жидкого стула. Выползающие из ануса острицы оказывают местное механическое воздействие и химическое раздражение метаболитами, вызывая развитие воспаления и стимуляцию нервных окончаний с появлением перианального зуда. Постоянный и выраженный кожный зуд вызывает у детей неврологические нарушения. При массивной инвазии и интенсивном раздражении кожи вокруг ануса могут формироваться стойкие очаги возбуждения в коре головного мозга, сохраняющиеся даже после излечения инвазии. В перианальной области в результате воздействия остриц и расчесывания происходит раздражение, травматизация тканей и развиваются воспалительные процессы.

Острицы оказывают на организм хозяина аллергизирующее и в то же время иммуносупрессивное воздействие. Последнее приводит к повышенной восприимчивости больного к вирусным, бактериальным инфекциям, а также снижению эффективности вакцинации.

Определенную роль в патогенезе энтеробиоза играет присоединяющаяся вторичная бактериальная инфекция, приводящая к развитию осложнений (пиодермия, паропроктит, абсцессы).

Патоморфология

При массивной инвазии в области прикрепления паразитов к стенке кишки (обычно толстой) обнаруживаются воспалительные изменения с отеком, гиперемией, инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами, эпителиоидными клетками, эозинофилами. Вокруг погруженных в слизистую оболочку паразитов формируются гранулемы. Могут возникать эрозии и кровоизлияния. При эндоскопии выявляются мелкие гельминты в виде белесых нитей.

Клинические проявления

Инкубационный период заболевания составляет обычно 2—4 нед.

Основным и наиболее ранним клиническим симптомом энтеробиоза является перианальный зуд, возникающий в ночные часы. Вначале при низкой интенсивности инвазии зуд периодический, продолжается в течение 3—4 дней, исчезает и появляется вновь через 2—3 нед, что связано с повторным заражением и созреванием новых самок остриц. По мере возрастания интенсивности

инвазии зуд становится постоянным, изнуряющим больного, захватывающим всю аногенитальную область: промежность, половые органы. Дети плохо спят, становятся капризными, раздражительными, жалуются на головную боль; может развиваться ночной энурез. У больных отмечается повышенная утомляемость, снижается работоспособность, ухудшается память; дети плохо успевают в школе. В перианальной области вследствие постоянного расчесывания возникают экскориации, трещины, сфинктерит, экзематозный воспалительный процесс; в результате присоединения бактериальной инфекции — пиодермии. При массивной инвазии больные жалуются на боли в животе: в околопупочной области, в области слепой кишки или без четкой локализации. Могут отмечаться диспептические явления, включающие тошноту, учащение и разжижение стула, появление патологических примесей в виде слизи, реже — крови. Иногда больные обращают внимание на выделение с фекалиями мелких белых червячков.

У девочек вследствие заползания остриц во влагалище возникают вульвовагиниты.

При однократном заражении и низкой интенсивности инвазии энтеробиоз протекает в стертых и субклинических формах.

Осложнения

Энтеробиоз может сопровождаться развитием тифлита, аппендицита, вульвовагинита, эндометрита, пиодермий, абсцессов, парапроктита.

Диагностика

Энтеробиоз диагностируют на основании характерной клинической картины, включающей перианальный зуд, возникающий в ночные часы, наличие расчесов и трещин в аногенитальной области, а также диспептические расстройства. В клиническом анализе крови отмечается эозинофилия.

Диагноз подтверждается обнаружением яиц *E. vermicularis* в соскобе с перианальных складок кожи, который проводят деревянным шпателем, ватным тампоном или с помощью прозрачной липкой ленты. Реже яйца остриц могут быть обнаружены в фекалиях, а взрослые гельминты — на поверхности кала. ДНК *E. vermicularis* может быть выявлена в фекалиях методом ПЦР.

Энтеробиоз дифференцируют с заболеваниями, сопровождающимися перианальным зудом: геморроем, анальными трещинами, нейродерматозом, сахарным диабетом, кандидозом и др.

Лечение

Этиотропная терапия энтеробиоза проводится одним из следующих препаратов: албендазол в дозе 400 мг (детям от 1 года до 2 лет — 200 мг), мебендазол детям старше 3 лет — 100 мг, пирантел — 10 мг/кг (12,5 мг/кг — Гельминтокс®) внутрь однократно. Курс повторяют через 2 нед с учетом возможности реинвазии. Целесообразно одновременное проведение противопаразитарной терапии всем контактировавшим с больным лицом.

При необходимости проводится посиндромная терапия, включающая антигистаминные препараты, спазмолитические средства, местные противовоспалительные и анальгезирующие препараты и др.

Профилактика

Профилактика энтеробиоза включает выявление больных (паразитоносителей), лечение инвазированных лиц, химиопрофилактику контактных, санитарно-паразитологический контроль объектов внешней среды, гигиеническое воспитание населения.

В период лечения и в течение ближайших 3 дней после его окончания больному рекомендуется тщательно мыть руки после посещения туалета, коротко подстричь ногти, носить нижнее белье, ежедневно менять, стирать в горячей воде и проглаживать горячим утюгом или обрабатывать в дезинфекционной камере нательное, постельное белье и полотенца. Постельные принадлежности (одеяла, подушки, матрасы) обрабатываются с помощью пылесоса с последующим обеззараживанием пыли либо подвергаются камерной дезинфекции. Одеяла и постельное белье запрещается встряхивать в комнате! В этот же период проводится ежедневная влажная уборка помещений дезинфекционно-дезинвазионными средствами. Осуществляется обработка мебели, предметов обихода, игрушек, посуды, санитарно-технического оборудования в соответствии с нормативными документами. Фекалии в горшках перед спуском в канализацию и надворных туалетах обеззараживают дезинфекционно-дезинвазионными средствами, разрешенными к применению в установленном порядке.

Детей, инвазированных острицами, не допускают в дошкольные образовательные учреждения на период лечения и проведения контрольного лабораторного обследования.

При плановых профилактических обследованиях в организованных коллективах и выявлении 20% и более детей, инвазированных острицами, последних на период лечения из детского коллектива не отстраняют. Химиопрофилактику проводят одновременно всем детям и персоналу препаратами, разрешенными для этих целей, в установленном порядке в соответствии с инструкцией по применению.

Плановые профилактические обследования детей и обслуживающего персонала в детских дошкольных коллективах и коллективах младшего школьного возраста проводятся 1 раз в год (после летнего периода, при формировании коллектива) и/или по эпидемическим показаниям.

Прогноз энтеробиоза при своевременном проведении лечения благоприятный.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику остриц и опишите цикл их развития.
2. Каков механизм возникновения перианального зуда при энтеробиозе?
3. Перечислите клинические проявления и возможные осложнения энтеробиоза.
4. Какие лабораторные исследования позволяют диагностировать энтеробиоз?
5. Как проводятся лечение и профилактика энтеробиоза?

Список литературы

1. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): руководство для врачей / под ред. В.П. Сергеева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб.: Фолиант, 2006. 592 с.
2. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.2.3110-13 «Профилактика энтеробиоза».

Трихуроз

Трихуроз (трихоцефалез) — хронический геогельминтоз, вызываемый круглым червем — власоглавом, с преимущественным поражением ЖКТ, анемией и астенией.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра В79. Трихуроз.

Этиология

Возбудитель трихуроза — *Trichuris trichiura* (*Trichocephalus trichiurus*) (власоглав) — тонкая нематода коричневатого цвета. Передняя часть тела до 2/3 длины нитевидная, задняя — короткая, толстая. Длина самки — 3–5,5 см, самца — 3–4,5 см. Задняя часть тела у самца спирально завернута, у самки — прямая. Яйца желтовато-коричневые, бочкообразной формы, с «пробками» на полюсах. Самка выделяет от 1 до 20 тыс. яиц в сутки. Власоглавы обитают преимущественно в слепой кишке, при интенсивной инвазии — на всем протяжении толстой кишки, включая прямую. Передней волосовидной частью тела паразит проникает в поверхностные слои слизистой оболочки кишки, иногда до подслизистого и мышечного слоев. Задняя часть паразита свисает в просвет кишки. Продолжительность жизни власоглава — от 1 года до 5–6 лет.

Эпидемиология

Трихуроз (трихоцефалез) широко распространен во всех климатических зонах земного шара, исключая пустыни и зоны вечной мерзлоты. Особенно высока пораженность населения влажных тропиков и субтропиков, где инвазию выявляют у 40–50%. В зоне умеренного климата в сельской местности поражено до 16–36% детского населения, преимущественно в возрасте 10–15 лет. Источником инвазии является человек, выделяющий яйца паразита в окружающую среду с фекалиями. Развитие яиц происходит в почве при температуре от 15 до 35 °С при достаточной влажности. При температуре 26–28 °С развитие инвазионных яиц завершается в течение 20–24 дней. В почве яйца при благоприятных условиях сохраняют инвазионность до 2 лет. Заражение происходит при занесении зрелых яиц в рот загрязненными руками, а также фруктами, овощами, водой.

Патогенез

В тонкой кишке из инвазионных яиц выходят личинки, которые проникают в слизистую оболочку, где развиваются. Через 5–10 дней они снова выходят в просвет кишечника и спускаются в толстую кишку. Созревание до взрослых особей происходит в течение 1–2 мес. Внедрение головной части власоглава в слизистую оболочку кишки, выделение личиночной стадией паразита ферментов и метаболитов вызывают выраженную местную и относительно ограниченную общую воспалительную реакцию. Антигены власоглавов обладают

невысокой иммуногенностью, но в раннем периоде болезни наблюдается умеренная эозинофильная реакция, при интенсивной инвазии — повышение СОЭ, содержания α - и β -глобулинов сыворотки. При массивной инвазии гранулематозная реакция вокруг головного конца паразита становится распространенной, сопровождается гиперемией, отеком и инфильтрацией слизистой оболочки, кровоизлияниями, образованием эрозий, язв с кровотечениями. Власоглавы являются гематофагами. Одна особь поглощает до 0,005 мл крови в сутки, что наряду с кровопотерями из-за повреждения гельминтами слизистой оболочки кишки при массивной инвазии приводит к развитию анемии; у детей возникает задержка роста и физического развития. Постоянное раздражение гельминтами рецепторного аппарата кишечника приводит к рефлекторным нарушениям моторной и секреторной функций ЖКТ. Может быть нарушена реабсорбция жидкости в толстой кишке.

Клинические проявления

Клинические проявления развиваются через 1–1,5 мес после заражения. При умеренной инвазии без повторных заражений трихуроз нередко протекает субклинически или проявляется редкими, периодически возникающими колющими или спастическими болями в животе с преимущественной локализацией в правой подвздошной области, эпигастрии, иногда по ходу всей толстой кишки.

При массивной инвазии и повторных заражениях у детей нередки тошнота, потеря аппетита, слюнотечение, метеоризм, боли в животе, неустойчивый стул, головные боли, повышенная утомляемость, раздражительность. Дети раннего возраста могут отставать в физическом развитии, у них развиваются анемия (бледность, головокружение, одышка при нагрузке, тахикардия, снижение АД), гипоальбуминемия, гиповитаминозы.

В зоне умеренного климата трихуроз часто сочетается с аскаридозом. При этом боли распространены по всему животу, сопровождаются тошнотой, рвотой, неустойчивым стулом, потерей аппетита, похудением. У детей младшего возраста возможно отставание в физическом и даже умственном развитии. Особенно тяжело инвазия протекает в сочетании с амебиазом и ОКИ: с кровавнистым стулом, тенезмами, выпадением слизистой оболочки прямой кишки, быстрой анемизацией, потерей массы тела. Трихуроз осложняет течение ОКИ, способствуя затяжной реконвалесценции, которой нередко не удается достичь без устранения инвазии. Иммуносупрессивное действие паразита снижает выработку поствакцинального иммунитета.

Трихурозом заражаются преимущественно дети активного возраста, инвазия у новорожденных — казуистика, у детей 1-го года жизни трихуроз бывает редко, протекает стерто при отсутствии осложняющих факторов.

Диагностика

Трихуроз диагностируют на основании эпидемиологического анамнеза, характерной клинической картины и обнаружения в фекалиях яиц власоглава. При ректороманоскопии обнаруживают умеренную отечность, гиперемию слизистой оболочки; при интенсивной инвазии — поверхностные эрозии, точечные геморрагии. Резкий отек слизистой оболочки, язвы, геморрагии

обнаруживают при расселении паразитов по всей толстой кишке и при сочетании инвазии с протозойной или/и бактериальной инфекцией, когда можно видеть в сигмовидной и даже в прямой кишке свисающих в просвет паразитов.

Лечение

Трихуроз лечат албендазолом: взрослым и детям — 400 мг (при массе тела менее 60 кг — 15 мг/кг), детям от 1 года до 2 лет — 200 мг однократно или мебендазолом: взрослым и детям старше 3 лет — по 100 мг 2 раза в сутки × 3 дня. Рацион обычный, без большого количества грубой клетчатки, жира; при плохой переносимости свежего молока его исключают из рациона. Проводится посиндромная терапия.

Контроль эффективности лечения проводят через 2 нед после окончания терапии путем трехкратного исследования кала с интервалом в 7–10 дней (СП 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации»).

Профилактика

Проводится своевременное выявление и санация больных. Предупреждение заражения трихурозом заключается в привитии детей гигиенических навыков, в охране водоемов от попадания нечистот, в коммунальном благоустройстве поселков, использовании для удобрения садов и огородов фекалий только после их компостирования.

Прогноз

Прогноз при трихурозе в случаях своевременной диагностики и проведения специфического лечения вполне благоприятен.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику власоглава и опишите цикл его развития.
2. Перечислите клинические симптомы, отмечающиеся при трихурозе.
3. Какие лабораторные исследования позволяют диагностировать трихуроз?
4. Перечислите препараты, применяющиеся для этиотропной терапии трихуроза.
5. В чем заключается профилактика трихуроза?

Список литературы

1. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): руководство для врачей / под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб.: Фолиант. 2006. 592 с.
2. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории РФ».

Трихинеллез

Трихинеллез — это биогельминтоз, вызываемый нематодами рода *Trichinella*, протекающий с лихорадкой, миалгиями, отеком лица, экзантемами, а также поражением сердца, легких, ЦНС.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра В75. Трихинеллез.

Этиология

Возбудителями трихинеллеза являются нематоды рода *Trichinella*: *T. spiralis*, *T. nativa*, *T. britovi*, *T. nelsoni*, *T. murrelli*, *T. patagoniensis*, *T. pseudospiralis*, *T. rapuae*, *T. zimbabwensis* и другие трихинеллы, наименование и таксономический статус которых уточняются.

Выделяют капсулообразующие трихинеллы и бескапсульные трихинеллы.

Все инкапсулирующиеся виды трихинелл развиваются у млекопитающих. *T. spiralis* распространена повсеместно, паразитирует у домашних свиней, высокопатогенна для человека. *T. nativa* встречается в Северном полушарии, паразитирует у диких млекопитающих (белый медведь), чрезвычайно устойчива к холоду, патогенна для человека. *T. britovi* выявляется на севере Евразии, паразитирует у диких млекопитающих, малопатогенна для человека. *T. nelsoni* встречается в Экваториальной Африке, паразитирует у диких млекопитающих, хищников и падальщиков, малопатогенна для человека. *T. murrelli* встречается в США и Южной Канаде у плотоядных лесных животных, особенно у черных медведей, может поражать человека. *T. patagoniensis* заражает плотоядных млекопитающих, таких как пумы, в Южной Америке; случаи заражения человека пока не описаны.

Бескапсульные трихинеллы. *T. pseudospiralis* распространена повсеместно, паразитирует у птиц и диких млекопитающих. *T. rapuae* встречается в Папуа — Новой Гвинее и Таиланде у рептилий (крокодилы) и млекопитающих (дикие и домашние свиньи), описаны случаи у человека. *T. zimbabwensis* находят у рептилий (крокодилы) в Африке (Зимбабве, Мозамбик, Южная Африка и Эфиопия), в эксперименте поражает млекопитающих, патогенность для человека изучается.

Трихинеллы — одни из наиболее мелких нематод. Половозрелая самка трихинеллы — длиной до 1–4 мм, самец — длиной 1–2 мм. Паразиты располагаются в слизистой оболочке тонкой кишки, частично свисая в ее просвет. Взрослые особи и личинки развиваются у одного и того же хозяина, который является и окончательным, и промежуточным. После оплодотворения самок самцы погибают. Оплодотворенные самки через 2–3 сут начинают откладывать личинки, которые проникают в кровеносные и лимфатические сосуды слизистой оболочки кишки и через систему портальной вены и грудной проток попадают в крово- и лимфоток. Частично задерживаясь в паренхиме внутренних органов, они оседают в поперечнополосатой мускулатуре. В зависимости от интенсивности инвазии самки находятся в кишечнике и продуцируют личинок в течение 3–6 нед. В скелетных мышцах на 3–4-й неделе после инвазии вокруг личинок капсулообразующих трихинелл формируется соединительно-тканная капсула с постепенно образующимся внутренним гиалиновым слоем. Инкапсулированная личинка имеет овальную («лимоновидную») форму и размер 0,5×0,2–0,6×0,3 мм. Инвазионность большинства личинок сохраняется в течение 0,5–2 лет, однако некоторые личинки остаются жизнеспособными до 20 и более лет, после чего они погибают, импрегнируются солями кальция и петрифицируются.

Эпидемиология

Основной источник заражения — домашние свиньи (в синантропных очагах), реже — мясо диких животных (в природных очагах). В синантропных очагах трихинеллез передается между свиньями, собаками, кошками, домовыми грызунами при поедании зараженного мяса и трупов больных животных. В природных очагах происходит обмен между дикими животными при поедании одних животных другими (медведи, волки, енотовидные собаки, песцы, лисицы, горностаи, морские млекопитающие, дикие кабаны, белки, полевки, землеройки и др.). В природно-синантропном очаге циркуляция возбудителя происходит между домашними и дикими животными (в поселениях с развитым охотничьим промыслом, где отходы добытых животных и птиц скармливают свиньям и другим домашним животным или они становятся доступны грызунам).

Личинки трихинелл, находящиеся в мышцах животных, устойчивы к действию неблагоприятных факторов среды. Особенно важным считается способность выживать в разлагающихся тканях трупа и переживать замораживание. Личинки трихинелл при температуре минус 10–14 °С сохраняются в мясе до 2 мес., а личинки *T. nativa*, более устойчивые к замораживанию, при температуре минус 20–35 °С — в течение 40 дней. Высокие температуры действуют на личинок трихинелл губительно. При плюс 70 °С они погибают, но при нагревании больших кусков мяса достаточная температура создается только в поверхностных слоях, тогда как в глубине личинки остаются живыми, так же как при солении и копчении.

Человек заражается при употреблении не прошедшего санитарно-ветеринарную экспертизу сырого, недостаточно проваренного, прожаренного, копченого или соленого мяса.

Трихинеллез распространен повсеместно, ареал трихинелл прерывистый. Морозостойкие виды (*T. nativa*, *T. britovi*) обнаруживаются даже в палеоарктических областях. На территории бывшего СССР высокая заболеваемость отмечается в регионах с развитым, в том числе индивидуальным, свиноводством (Белоруссия, Литва, Украина, Россия — Северный Кавказ, центральные области). Трихинеллез, связанный с употреблением в пищу мяса диких животных, в России чаще регистрируется в Сибири и на Дальнем Востоке. В России встречаются 4 вида трихинелл: *T. spiralis*, *T. pseudospiralis*, *T. nativa* и *T. britovi*.

Вспышки трихинеллеза объясняются употреблением инвазированного, недостаточно термически обработанного мяса, солонины, колбас, не прошедших санитарно-ветеринарного контроля. При одновременном и неравномерном употреблении инвазированного мяса вспышка или групповое заболевание могут быть растянуты до месяца, иногда более. Инвазированные продукты нередко развозят в разные районы страны. При массивном заражении первыми заболевают дети.

Патогенез

Личинки трихинелл освобождаются от капсулы под действием желудочного сока. В тонкой кишке личинки проникают в поверхностный слой слизистой оболочки, развиваются до половой зрелости, самки оплодотворяются, нахо-

дятся частично в просвете кишки. Личинки активно проникают в кровеносные и лимфатические сосуды, током крови и лимфы разносятся по организму, задерживаясь в миокарде, легких, печени и скелетной мускулатуре. Наиболее интенсивно поражаются активно сокращающиеся хорошо васкуляризованные мышцы (диафрагмальные, межреберные, жевательные, глазодвигательные, шейные, гортани и языка). В процессе созревания трихинелл в организм инвазированного поступают метаболиты паразита, оказывающие прямое токсическое действие и запускающие клеточно-воспалительные реакции с участием биологически активных веществ, преимущественно в стенках сосудов, в строме и паренхиме внутренних органов, ЦНС с формированием характерного морфологического субстрата. В скелетной мускулатуре клеточные инфильтраты служат основой формирования капсулы паразита. Трихинеллы обладают высокой иммуногенностью, что приводит к быстрому формированию капсулы паразита, продукции специфических защитных IgG и IgE с максимумом во 2–4-ю (в зависимости от интенсивности инвазии) неделю после заражения, что совпадает с началом клинических проявлений.

При инвазии средней интенсивности к 4-й неделе кишечные трихинеллы изгоняются из кишечника. Формирование фиброзной капсулы вокруг мышечных личинок резко сокращает поступление антигенов паразита в организм, что соответствует быстрому снижению температуры и ослаблению других проявлений острой стадии болезни. Длительная продукция личинок приводит к интенсивной клеточно-пролиферативной реакции в мышечной ткани с нарушением образования капсулы паразита и соответственно с затяжными клиническими проявлениями. Трихинеллезы, вызванные бескапсульными трихинеллами (например, *T. pseudospiralis*), характеризуются пролонгированной клинической симптоматикой.

Аллергические реакции проявляются катаральными явлениями в виде конъюнктивита, блефарита, респираторных нарушений, дизурических явлений. Гранулемы, образующиеся в паренхиматозных органах, мозге, приводят к развитию миокардита, пневмонии, менингоэнцефалита, редко — гепатита с глубокими дистрофическими изменениями паренхимы органов. В особо тяжелых случаях развиваются эозинофильные миокардиты, пневмония, системные васкулиты. Отечный синдром при трихинеллезе имеет сложный генез — первоначально аллергический, затем гипопроотеинемический и при сердечно-сосудистой и легочной недостаточности — гипостатический. Дистрофические процессы в печени, миокарде, железах внутренней секреции сопровождаются алопецией, глубокой дистрофией кожи.

Клинические проявления

Инкубационный период при трихинеллезе обратно пропорционален тяжести болезни и составляет от 2–7 дней до 4–6 нед, в среднем составляя 14–20 дней. Инкубационный период до 5–6 нед бывает при заражении северными природными штаммами трихинелл.

Клинические симптомы трихинеллеза включают в начале заболевания тошноту, рвоту, жидкий стул, лихорадку продолжительностью от нескольких дней до месяца, далее присоединяются миалгии; отеки лица, век (в сочета-

нии с конъюнктивитом), в тяжелых случаях переходящие на шею, туловище, конечности; макулопапулезные, уртикарные, иногда геморрагические высыпания.

Описывается «энтеропатический» вариант течения трихинеллеза, проявляющийся длительной диареей (5–6 нед) с коротким периодом миалгии и мышечной слабости (4–5 дней) и классический «миопатический» с преобладанием миалгии и периорбитального отека. «Энтеропатический» вариант возникает у ранее инвазированных трихинеллами людей, тогда как «миопатический» вариант — при первичном заражении.

Трихинеллез у детей при равных условиях заражения протекает относительно легче, чем у взрослых. Наиболее яркие симптомы трихинеллеза — лихорадка, мышечные боли при нагрузке, отсутствующие в покое, отек лица — у детей младшего возраста выражены относительно слабее, чем у школьников. Однако у маленьких детей отмечаются: лимфаденопатия с увеличением глоточных миндалин и болями в горле; увеличение селезенки (она мягкая, малоблезненная при пальпации); яркая экссудативная или эритематозная сыпь (в случаях тяжелого течения — сыпь геморрагического характера).

Трихинеллез стерттого течения ограничивается лимфаденопатией, кожными высыпаниями, субфебрилитетом с эозинофилией до 7–12% без лейкоцитоза. При легком и среднетяжелом трихинеллезе отмечается умеренная лихорадка, обычно с температурной кривой послабляющего типа в течение 5–12 дней, резким падением температуры и последующим длительным субфебрилитетом. Возникают умеренные мышечные боли, в том числе в жевательных, глазных, межреберных, мышцах языка и конечностей, отечность лица или только век, кожная сыпь. Максимум клинических проявлений приходится обычно на 2–5-й день от начала болезни. Выраженной интоксикации, как правило, не бывает. Эозинофилия может достигать 25–40% при лейкоцитозе до $12-14 \times 10^9/\text{л}$. При тяжелом течении болезни инкубационный период сокращается до 7–10 дней. Болезнь начинается с подъема температуры тела до 39–40 °С, иногда выше, выраженной интоксикации (головная боль, гиподинамия, тошнота, рвота, общее беспокойство). Обычны умеренные боли по всему животу, жидкий стул до 3–5 раз в сутки без выраженных примесей, необильный. Присоединяются резкие мышечные боли вплоть до обездвиживания больного и развития мышечных контрактур, отеки лица, переходящие на шею, туловище, конечности, кожные высыпания пятнисто-папулезного, нередко геморрагического характера. У детей раннего возраста отеки мало выражены из-за эксикоза. При групповых заболеваниях трихинеллезом дети с подобной клинической картиной обычно бывают первыми заболевшими. На высоте лихорадки усиливается тахикардия, нарастают артериальная гипотензия, глухость сердечных тонов с умеренным систолическим шумом, часто аритмия; на ЭКГ можно отметить признаки диффузного поражения миокарда, при рентгенологическом исследовании легких — усиление сосудистого рисунка, мягкие очаговые тени, иногда перемещающиеся в течение недели. Выявляют менингеальные симптомы, иногда — признаки очагового поражения головного мозга. Эозинофилия обычно не превышает 30–40% на фоне

лейкоцитоза до $25-35 \times 10^9/\text{л}$; с развитием болезни эозинофилия снижается, а нейтрофильный лейкоцитоз нарастает.

При трихинеллезе злокачественного течения инкубационный период может сократиться до 2–3 сут. Болезнь начинается с боли в животе, тошноты, рвоты, частого жидкого стула с примесью крови, геморрагических высыпаний. Температура обычно субфебрильная, но иногда повышается до $38,5-39^\circ\text{C}$. С первых дней болезни развиваются признаки язвенно-некротического поражения кишечника, миокардита, пневмонии, энцефалита. В крови нейтрофильный лейкоцитоз может достигать $50-60 \times 10^9/\text{л}$, а количество эозинофилов остается нормальным или даже снижается.

Наиболее частым клиническим симптомом при трихинеллезе различной этиологии является миалгия. Инвазия, вызванная *T. pseudospiralis*, характеризуется более тяжелой, растянутой во времени клинической симптоматикой и высокой эозинофилией.

Хроническая фаза трихинеллеза обычно протекает субклинически, некоторые пациенты предъявляют жалобы на парестезии, онемение, снижение мышечной силы; продолжительность этой фазы может достигать 10 лет.

Осложнения

При тяжелом и злокачественном трихинеллезе у детей частыми осложнениями являются кровотечение из слизистой оболочки ЖКТ, прободение язв желудка и кишечника, перитонит.

На 3–4-й неделе от начала заболевания отмечается развитие иммунопатологических реакций, проявляющихся миокардитом, менингоэнцефалитом, пневмониями.

После массивной инвазии у детей возникают тяжелое истощение, алопеция, нарушается физическое развитие, временно также могут нарушаться умственные способности, эмоциональная сфера.

Диагностика

Трихинеллез диагностируют на основании эпидемиологического анамнеза — употребление сырой или недостаточно кулинарно обработанной свинины, мяса диких животных, колбас, консервов домашнего приготовления за 1–6 нед до появления клинических признаков инвазии; наличия острого лихорадочного заболевания с яркими аллергическими проявлениями (отек лица, миалгии, кожная сыпь).

Употреблявшееся в пищу мясо и мясные продукты подлежат лабораторному исследованию на предмет обнаружения личинок трихинелл с помощью трихинеллоскопии или методом переваривания в искусственном желудочном соке.

В клиническом анализе крови у больного отмечают лейкоцитоз и эозинофилия (от 20 до 80%). В биохимическом анализе крови выявляется гипопотеинемия, гипоальбуминемия (при тяжелых формах), повышение уровня лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы.

Диагноз подтверждается проведением серологических реакций с трихинеллезными диагностикумами (РСК, РНГА, ИФА), направленных на выявление специфических антител. У лиц, заразившихся при употреблении в пищу мяса домашних животных, антитела начинают определяться с конца

2–3-й недели после заражения. При заражении от диких животных антитела выявляются спустя 4–6 нед. Диагностически значимыми считается нарастание титров антител в 4 и более раза в парных сыворотках, взятых с интервалом 14–20 дней. Уровень антител достигает максимума на 2–4-м месяце после начала заболевания и затем постепенно снижается, сохраняясь в течение длительного времени — до 10 и более лет. В сомнительных случаях, при одиночных заболеваниях иногда приходится прибегать к биопсии мышц (икроножной, дельтовидной, широчайшей мышцы спины) с последующим гистологическим исследованием и перевариванием мышцы для обнаружения личинок.

Лечение

Этиотропная терапия наиболее эффективна в первые 2 недели после заражения, пока самки не начали отрождать личинок. Препаратом выбора считается албендазол, менее эффективен мебендазол. Албендазол (Немозол[®], Гелмодол-ВМ[®]) детям старше 1 года назначается по 400 мг × 2 раза в сутки 10–14 дней. Мебендазол (Гельминдазол[®], Вермокс[®], Вормин[®]) пациентами старше 3 лет принимается в 1-й день 3 раза по 200–300 мг, во 2-й день — 4 раза по 200–300 мг, с 3-го по 14-й день — 3 раза по 500 мг. Рекомендуются постельный режим, назначаются дезинтоксикационная, инфузионная терапия, нестероидные противовоспалительные средства, жаропонижающие и антигистаминные препараты, при тяжелой гипопроотеинемии вводится альбумин. При выраженных болях в животе, диспепсических расстройствах к патогенетическим средствам добавляют дротаверин или папаверин. Глюкокортикостероиды усиливают ларвопродукцию в кишечнике и тормозят процесс инкапсуляции личинок в мышцах, что приводит к пролонгации клинической симптоматики, поэтому они могут быть назначены только при тяжелом течении болезни, возникновении инфекционно-токсического шока, миокардита или менингоэнцефалита. Если ребенок поступил под наблюдение после прекращения острых явлений, лечение ограничивают патогенетическими и симптоматическими средствами. Реабилитация детей после тяжелого трихинеллеза требует полноценного белково-витаминного питания, назначения лечебных доз аскорбиновой кислоты, альфа-токоферола ацетата, детям раннего возраста — витамина D. Массаж, бальнеотерапия необходимы для восстановления функций опорно-двигательного аппарата.

Профилактика

К мерам профилактики относят санитарно-ветеринарный контроль мясных продуктов, колбас, консервов из мяса, стойловое содержание свиней, запрещение их подворного убоя, скармливания тушек диких животных свиньям. Имеют значение дератизация в домах и надворных постройках, предотвращение доступа диких грызунов в свинарники. Мясо или солонину нужно варить кусками диаметром не более 2,5 см в течение 3 ч. Предупреждение распространения трихинеллеза достигается уничтожением (сжиганием) инвазированного мяса и экстренным извещением в территориальный орган, осуществляющий государственный санитарно-эпидемиологический надзор, с последующим обследованием населения и ликвидацией последствий инва-

зIII. Лицам, употреблявшим инвазированное мясо, проводится превентивное лечение албендазолом или мебендазолом.

Прогноз

Прогноз при трихинеллезе средней тяжести благоприятный, при тяжелом течении болезни он определяется быстротой установления диагноза и проведением комплексного специфического и патогенетического лечения. При трихинеллезе злокачественного течения выздоровление может обеспечить только комплексная специфическая, патогенетическая и реабилитационная терапия с первых дней болезни.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите возбудителей трихинеллеза и дайте их характеристику.
2. Каким образом происходит заражение человека трихинеллезом?
3. Опишите патогенез трихинеллеза.
4. Перечислите клинические проявления и осложнения трихинеллеза.
5. Какие лабораторные исследования позволяют подтвердить диагноз трихинеллеза?

Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
2. Методические указания МУ 3.2.3163-14 «Эпидемиологический надзор за трихинеллезом». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. 26 с.
3. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): руководство для врачей / под ред. В.П. Сергеева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб.: Фолиант, 2006. 592 с.
4. Gottstein B., Pozio E., Nockler K. Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control of Trichinellosis // Clin. Microbiol. Rev. 2009. Vol. 22. P. 127–145.

Токсокароз

Токсокароз человека — ларвальный тканевой геогельминтоз, характеризующийся поражением внутренних органов и глаз.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

B83.0. Висцеральная форма заболеваний, вызываемых миграцией личинок гельминтов [висцеральная *larva migrans*].

H45.1. Эндофтальмит при болезнях, классифицированных в других рубриках.

Этиология

Возбудитель — личинка нематод рода *Toxocara*: *Toxocara canis*, *T. cati*, реже — *T. malayasiensis* и другие виды токсокар.

Половозрелые паразиты представляют собой крупные нематоды: длина самок составляет 6–18 см, самцов — 4–10 см. Паразитируют у псовых (*T. canis*) или кошачьих (*T. cati*, *T. malayasiensis*).

Жизненный цикл токсокар у животных подобен таковому человеческой аскариды. Животные инвазируются при попадании в организм личинок:

через плаценту (не характерно для *T. cati*), с молоком матери, при поедании других животных — паратенических хозяев, содержащих в тканях живые личинки (в последних 2 случаях взрослые гельминты развиваются в кишечнике без миграции) или при проглатывании яиц. Яйца попадают в ЖКТ, где из них высвобождаются личинки, проникающие через стенку кишки в кровоток. Через портальную систему, печень, нижнюю полую вену, правые отделы сердца личинки попадают в легкие, дыхательные пути, глотку, снова в кишечник, где заканчивают цикл развития, превращаясь в половозрелых особей. Продолжительность жизни взрослых гельминтов в организме животных не превышает 4–6 мес. Самки токсокар откладывают более 200 тыс. яиц в сутки. Яйца паразита почти круглые, коричневые, с толстой мелкобугристой оболочкой, размером 65–80 мкм; созревают до инвазионной стадии в почве в зависимости от условий окружающей среды в течение 1–2 и более недель; могут сохраняться в почве на протяжении нескольких месяцев и лет.

Человек является биологическим тупиком, так как в его организме токсокары не развиваются до половозрелой стадии.

Эпидемиология

Источником инвазии для человека являются обычно домашние собаки и кошки, преимущественно молодые особи, выделяющие с калом яйца токсокар. В 1 г фекалий зараженной собаки содержится до 10–15 тыс. яиц, а при интенсивной инвазии за сутки в окружающую среду выделяется до $1,5 \times 10^7$ яиц токсокар. Яйца токсокар очень липкие, что позволяет им легко прикрепляться к пальцам и предметам.

Токсокароз встречается повсеместно. Пораженность животных варьирует по странам и территориям. Яйца токсокар обнаруживаются в почве населенных пунктов на газонах, детских площадках, в песочницах, на территории детских садов, школ, в общественных парках, во дворах жилых домов, на пляжах, т.е. везде, где происходит выгул собак, кошек и пребывают загрязняющие экскрементами окружающую среду безнадзорные животные. Яйца токсокар способны развиваться и сохранять жизнеспособность в условиях жилых помещений.

Человек заражается при проглатывании яиц токсокар, что происходит через грязные руки при контакте с контаминированной почвой, пищей (ягодами, овощами, фруктами) и сырой водой. Существует возможность инвазирования при прямом контакте с собаками или кошками, на шерсти и лапах которых нередко обнаруживаются зрелые яйца. Заражение человека может происходить при употреблении в пищу термически необработанного мяса и печени животных, зараженных личинками токсокар (свиней, овец, крупного рогатого скота, кур, цыплят, голубей и др.). Дискутируется существование трансплацентарной и трансмаммарной передачи.

Наиболее часто заражаются дети раннего и дошкольного возраста, интенсивно контактирующие с почвой и не имеющие развитых гигиенических навыков. Максимальное число случаев заражения приходится на теплое время года, когда дети особенно активно взаимодействуют с контаминированной землей.

Патогенез

В основе патогенеза токсокароза лежат повреждение тканей мигрирующими личинками с развитием воспалительного процесса и иммунопатологические реакции.

Из проглоченных яиц токсокар в проксимальном отделе тонкой кишки вылупляются личинки размером приблизительно $290-350 \times 18-21$ мкм. Механическим путем и при помощи ферментов — протеаз — они проникают через стенку кишки в кровоток, далее попадают в печень (где задерживается часть личинок), печеночные вены, правую половину сердца, сосуды легких (где остается еще часть личинок), левые отделы сердца и большой круг кровообращения, по которому разносятся по тканям и органам. Личинки проникают в глаза, селезенку, сердце, скелетные мышцы, головной мозг, где развивается воспалительный процесс.

В процессе миграции и пребывания в тканях личинки токсокар оказывают выраженное аллергизирующее воздействие на организм больного. Реакции немедленного типа проявляются эозинофильными инфильтратами легких, бронхоспазмом, экзантемами, гиперэозинофилией, гипергаммаглобулинемией, повышением содержания общего IgM, IgG и особенно IgE, высоким уровнем провоспалительных цитокинов. Циркулирующие иммунные комплексы повреждают стенки кровеносных сосудов с развитием васкулитов. Реакции замедленного типа приводят к образованию в пораженных тканях гранулем вокруг личинок. В зависимости от состояния иммунной системы большая или меньшая часть личинок погибает и разрушается, другая — сохраняет жизнеспособность в течение нескольких месяцев и лет. Изолированное поражение глаз является результатом слабого иммунного ответа организма, позволяющего личинке длительное время оставаться подвижной и мигрировать в глаз.

Патоморфология

В процессе миграции личинки повреждают ткани, вызывая развитие воспалительных реакций, кровоизлияний и некрозов. В легких по ходу миграции личинок обнаруживается воспалительная инфильтрация с преимущественным содержанием эозинофилов. В пораженных тканях образуются множественные гранулемы вокруг личинок токсокар (диссеминированный эозинофильный гранулематоз). Клеточный состав гранулем представлен эозинофилами, макрофагами, эпителиоидными клетками, лимфоидными клетками, гистиоцитами. В центре гранулемы находятся личинка и некротизированные ткани. По периферии гранулемы со временем формируется соединительнотканная капсула.

Клинические проявления

Токсокароз человека протекает в двух основных формах: висцеральный токсокароз (висцеральная форма *larva migrans*) и глазной токсокароз (глазная форма *larva migrans*).

Инкубационный период при висцеральном токсокарозе составляет ориентировочно 2–3 нед, хотя обычно остается неизвестным вследствие многократного контакта с факторами передачи инвазии. Висцеральный токсокароз начинается с повышения температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр с умеренным общеинтоксикационным синдромом в виде головной

боли, вялости, слабости, снижения аппетита. Появляются боли в животе, тошнота, вздутие живота, реже — рвота и жидкий стул, которые связаны с энтеральной фазой токсокароза. Появляется кожный зуд, пятнисто-папулезная или уртикарная экзантема, реже — миалгии и боли в суставах. Развивается бронхит, БОС (сухой упорный малопродуктивный кашель преимущественно в ночные часы, приступы удушья, одышка, цианоз, при аускультации — сухие свистящие хрипы), реже — эозинофильные пневмонии. Отмечаются увеличение периферических лимфоузлов и гепатоспленомегалия. У ряда больных возникает поражение ЦНС с развитием эозинофильного менингита, энцефалита, церебрального васкулита, миелита, проявляющихся общемозговой и менингеальной симптоматикой, судорожным синдромом, параличами, парезами, психическими нарушениями. Реже встречаются миокардит, эндокардит, выпот в полость перикарда, нефрит, поражение поджелудочной, щитовидной железы, других органов и тканей.

Глазная форма токсокароза чаще встречается у детей школьного возраста и подростков. Глазные проявления могут возникнуть через 4—10 лет после заражения. Наблюдаются воспалительный процесс и формирование гранулемы вокруг попавших в глаз личинок. У большинства пациентов отмечается односторонний процесс. По характеру поражения выделяют солитарные гранулемы и хронические эндофтальмиты (увеит, витреит, хорионидит, хориоретинит, иридоциклит, панувеит). Могут возникать отслоение сетчатки, кератит, неврит зрительного нерва, абсцесс стекловидного тела и панофтальмит. Основными клиническими симптомами глазного токсокароза являются снижение остроты и выпадение полей зрения, косоглазие, болезненность глазного яблока, лейкокория (белый зрачковый рефлекс). В случае поражения личинками параорбитальной клетчатки отмечаются отек, гиперемия тканей, экзофтальм. Висцеральные поражения не характерны либо на 5—10 лет предшествуют глазной форме.

Токсокароз имеет легкую, среднетяжелую и тяжелую формы. Нередко заболевание протекает в бессимптомной или стертой форме («скрытый токсокароз») с неспецифической клинической симптоматикой (повышение температуры тела или ее отсутствие, астенический синдром, кашель, умеренная лимфаденопатия, невыраженные диспептические расстройства, незначительное увеличение размеров печени и др.).

Течение

Выделяют острый и хронический токсокароз. Особенностью токсокароза человека является длительность и рецидивирующий характер заболевания, которое может продолжаться несколько месяцев и даже лет.

Осложнения

Висцеральный токсокароз может осложняться развитием бронхиальной астмы. Описано развитие бактериальных абсцессов печени. Накапливаются доказательства роли токсокар в генезе эпилепсии. Осложнениями глазного токсокароза являются вторичная глаукома и слепота.

Диагностика

Токсокароз у детей диагностируют с учетом эпидемиологического анамнеза (тесный контакт с почвой, песком, домашними и уличными собаками

или кошками) и клинических данных (повышение температуры тела, общинтоксикационный синдром, явления бронхообструкции, боли в животе, невыраженные диспептические явления, увеличение периферических лимфоузлов, гепатоспленомегалия, полиморфная экзантема либо симптомы одностороннего поражения глаз).

В клиническом анализе крови отмечается лейкоцитоз с гиперэозинофилией вплоть до 50–90% (особенно выражена при висцеральной форме), увеличение СОЭ.

При рентгенографии легких в случае висцерального токсокароза выявляются усиление легочного рисунка, «летучие» инфильтраты, признаки пневмонии. При УЗИ органов брюшной полости отмечаются гепатоспленомегалия и увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов.

В основе специфической диагностики токсокароза лежит выявление антител класса М, G, E к токсокарам. Наиболее распространено обнаружение антител класса IgG к антигенам личинок токсокар методом ИФА с определением их титра. Антитела к токсокарам появляются через 4 дня — 4 нед после инвазии и сохраняются в течение многих лет. При глазном токсокарозе отмечаются невысокие титры специфических антител, что связывают с изолированностью тканей глаза от иммунных процессов и частым присутствием в организме всего одной личинки, иммунологический ответ на которую достаточно слабый. При глазном токсокарозе личинки токсокар могут обнаруживаться в ходе офтальмоскопии. В диагностически неясных случаях личинки токсокар и эозинофильные гранулемы можно обнаружить при гистологическом исследовании пораженных тканей.

Токсокароз дифференцируют с ранней стадией других гельминтозов (аскаридозом, анкlostомидозами, описторхозом, филяриозами, шистосомозами), байлисаскарозом, стронгилоидозом, бронхиальной астмой, лимфогранулематозом, другими системными, гематологическими и онкологическими заболеваниями, протекающими с гиперэозинофилией. Глазной токсокароз дифференцируют с новообразованиями и хориоретинитами другой этиологии (токсоплазменным, ЦМВ и др.).

Лечение

Препаратом выбора для лечения токсокароза является албендазол, который назначается по 400 мг 2 раза в сутки (детям младше 14 лет — 10 мг/кг в сутки) в течение 10 дней. Критериями эффективности терапии служат стойкая нормализация температуры, уменьшение и исчезновение клинических проявлений, снижение количества лейкоцитов, эозинофилов и титров специфических антител; уровень последних целесообразно контролировать не ранее чем через 2–4 мес. При необходимости проводятся повторные курсы албендазола с интервалом 2–4 нед. В качестве антигельминтного препарата может быть назначен мебендазол, эффективность которого ниже.

Посиндромная терапия включает жаропонижающие препараты, дезинтоксикационную (в том числе инфузионную) терапию, бронхолитики, антигистаминные средства. При тяжелых формах токсокароза назначают глюкокортикостероидные гормоны. При глазном токсокарозе также используют микрохирургические методы лечения.

Профилактика

Человек эпидемической опасности не представляет.

Основные меры профилактики токсокароза включают: регулирование численности бродячих животных в населенных пунктах; плановую дегельминтизацию домашних животных; выделение на территории домовладений площадок для выгула собак и обеспечение их надлежащего состояния; дезинвазию песка в песочницах и предупреждение загрязнения их фекалиями собак и кошек; санитарную очистку территорий населенных пунктов; предупреждение загрязнения яйцами гельминтов почвы, выращиваемых на ней овощей, фруктов, ягод, столовой зелени, а также блюд из них, употребляемых в пищу без термической обработки; санитарно-паразитологический контроль источников водоснабжения населения, эффективности работы очистных сооружений канализации; соблюдение личной гигиены в быту, общественных местах, а также при контакте с почвой, песком и растительной продукцией; гигиеническое воспитание и обучение населения.

Идет разработка вакцин против токсокароза на основе секреторно-экскреторных антигенов личинок токсокар.

Прогноз

Прогноз токсокароза — серьезный, вплоть до летального исхода при развитии тяжелых поражений внутренних органов и односторонней потери зрения при поражении глаз.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику токсокар и опишите цикл их развития.
2. Как происходит заражение человека токсокарозом?
3. Объясните патогенез висцеральных и глазных форм токсокароза.
4. Опишите клинику различных форм токсокароза.
5. Как проводится лечение токсокароза?

Список литературы

1. Методические указания МУ 3.2.1043-01 «Профилактика токсокароза».
2. Токсокароз. Клиника. Диагностика. Лечение. Профилактика: информационно-методическое пособие. Новосибирск, 2004. 48 с.

Описторхоз

Описторхоз — хронический биогельминтоз с преимущественным поражением билиарной системы и поджелудочной железы. У детей — коренных жителей высокоэндемичных очагов — инвазия обычно протекает субклинически и реализуется в зрелом или пожилом возрасте. В районе эндемии у приезжих из неэндемичных по описторхозу районов развивается острая стадия болезни разной выраженности с последующим переходом в хроническую.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

B66. Другие трематодозы.

B66.0. Описторхоз.

Этиология

Возбудителем описторхоза в России и в странах Европы является плоский червь *Opisthorchis felineus* — сибирский или кошачий сосальщик. Паразит имеет листовидную форму с заостренным головным концом, длину 4–20 мм, ширину 1–4 мм, толщину около 1 мм. На головном конце находится ротовая присоска, на границе между 1-й и 2-й четвертями тела — брюшная присоска. Описторхи гермафродиты. Тело гельминта от брюшной присоски до концевой части окрашено в ярко-коричневый цвет просвечивающими петлями матки, наполненной яйцами. Яйца овальной формы, бледно-желтого цвета, с тонкой двухконтурной оболочкой, на одном конце имеют крышечку, на противоположном — конусовидный выступ. Размеры яйца 25–30×10–15 мкм. Описторх выделяет в сутки около 900–1000 яиц.

В Юго-Восточной Азии и Индии возбудителем описторхоза является *O. viverrini*, имеющий несколько меньшие размеры (5,4–10,2×0,8–1,9 мм), схожую морфологию и физиологию.

Половозрелые описторхи у человека и млекопитающих животных обитают в желчных ходах печени и протоках поджелудочной железы, выделяя яйца в протоки. С желчью, панкреатическим соком яйца попадают в кишечник и с фекалиями — в окружающую среду. В водоемах яйцо заглатывается пресноводными моллюсками семейства *Bithyniidae*, в организме которых происходит развитие и бесполое размножение паразита через стадии мирацидия, спороцисты, редии, церкария. Хвостатые личинки (церкарии) через 2 мес выходят из моллюска и активно проникают в тело второго промежуточного хозяина — рыб семейства карповых. В мышцах и соединительной ткани рыб личинки инвестируются, превращаясь в метацеркарии. Метацеркарий достигает инвазионной стадии в течение 1,5 мес, представляет собой цисту овальной формы размером 0,24×0,34 мм с толстой соединительнотканной оболочкой; внутри находится личинка, покрытая мелкими шипиками. В кишечнике окончательного хозяина личинки под действием пищеварительных соков эксцистируются и достигают половой зрелости в течение 3–4 нед. Весь цикл развития описторхиса занимает 4–4,5 мес. Продолжительность жизни гельминта у человека составляет 20–25 лет.

Эпидемиология

Описторхоз, вызванный *O. felineus*, распространен в бассейнах Днестра, Немана, Северной Двины, Днепра, Камы, Волги, Урала, Оби, Иртыша и других рек. Наиболее крупная эндемичная по описторхозу территория — бассейн Оби и Иртыша в Западной Сибири и Восточном Казахстане. Заболевание встречается также в России в центральных областях, Поволжье, Сибири вплоть до бассейна реки Енисей на востоке, в Белоруссии, Молдавии, Прибалтике, на Украине, странах Восточной Европы, в Германии, Италии и др. Инвазия *O. viverrini* широко распространена в бассейне реки Меконг и ее притоков в Таиланде, Вьетнаме, Камбодже, Лаосе. Описторхоз — природно-очаговая инвазия, широко распространенная среди рыбоядных животных, но в эндемических очагах основным источником заражения является человек. Заражение происходит при употреблении сырой, мороженой, слабосоленой, вяленой

рыбы семейства карповых — язя, сльца, чебака, плотвы, леща, сазана, усача и др. Пораженность описторхозом коренного населения Севера достигает 80–100% и связана с традиционным потреблением термически не обработанной высокоинвазированной рыбы. Пораженность детей описторхозом на севере Западной Сибири уже к 8 годам достигает 80–100%. В Камском бассейне у детей коренных жителей описторхоз выявляют с 1–3-летнего возраста, к 14–15 годам пораженность достигает 30–40%. Пораженность местного русского населения несколько ниже.

Патогенез

При переваривании инвазированной рыбы в желудке и двенадцатиперстной кишке метацеркарии освобождаются от оболочки и по общему желчному протоку в течение 3–5 ч перемещаются во внутривенечные желчные ходы. У лиц с объединенным выходом общего желчного и вирсунгова протоков метацеркарии инвазируют и поджелудочную железу.

Основные звенья патогенеза описторхоза включают: механическое повреждение, воздействие токсических метаболитов гельминта, токсико-аллергические реакции, рефлекторные нарушения функций ЖКТ. Немаловажная роль отводится присоединению вторичной бактериальной инфекции.

Паразиты вызывают механическое повреждение эпителия желчных и панкреатических протоков ротовой и вентральной присосками. Взрослые гельминты, их яйца, слизь, клеточный детрит вызывают закупорку желчных и панкреатических протоков. Выделяемые паразитом при миграции и созревании метаболиты оказывают прямое токсическое действие на эпителий протоков, активируют выделение эндогенных факторов воспаления (интерлейкина-6, -8, -12, фактора некроза опухоли- α , трансформирующих факторов роста- α и - β и др.), активных форм кислорода и азота лимфоидными и макрофагальными элементами, эпителиоцитами, оказывают сенсибилизирующее действие. Запускается комплекс иммунопатологических клеточных и гуморальных реакций, продуцируются антитела различных классов (IgM, IgG и особенно IgE), образуются комплексы антиген–антитело, отмечается эозинофилия. Пролиферативно-экссудативный процесс в слизистых оболочках ЖКТ, дыхательных путей, продукция антител определяют распространенную аллергическую реакцию. Клеточная пролиферация в стенках микрососудов, строме внутренних органов приводит к развитию дистрофических процессов в печени, миокарде. При тяжелом течении инвазии развиваются васкулиты. Раздражение рецепторного аппарата протоков приводит к рефлекторным нарушениям моторной и секреторной функции ЖКТ. Клинические проявления инвазии зависят от массивности заражения, возраста ребенка и уровня иммунитета. У детей коренных народностей Севера — хантов, манси, коми, пермяков — ранняя стадия болезни протекает субклинически, что связано с трансплацентарной иммунизацией антигенами паразита, поступлением защитных антител с материнским молоком.

Патогенез хронической стадии описторхоза в очагах инвазии во многом определяют повторные многократные заражения с персистирующей клеточной пролиферацией в стенках протоков, строме органов с развитием

холангита, перихолангита, каналикулита с элементами фиброза, поражением железистого аппарата верхнего отдела ЖКТ, дискинетическим и дистоническим расстройством билиарной системы, желудка, двенадцатиперстной кишки с болевым синдромом, холестазом, нарушением стула. При тяжелых хронических инвазиях выраженный фиброз тканей, окружающих желчные протоки, может привести к развитию портальной гипертензии. Аллергические явления в хронической стадии болезни выражены незначительно, преобладают явления иммунодепрессии, что способствует осложненному течению бактериальных, вирусных инфекций, развитию бактерионосительства.

При длительном течении инвазии вследствие непрерывного механического повреждения, воздействия секреторных и экскреторных продуктов описторхов, выделения иммунными клетками различных провоспалительных цитокинов и факторов роста, активных форм кислорода и азота в сочетании с репаративно-пролиферативными процессами развивается гиперплазия и метаплазия эпителия желчных и панкреатических протоков с развитием рака желчевыводящих путей (холангиокарциномы), желчного пузыря, большого дуоденального соска, поджелудочной железы и др. Канцерогенез характерен для взрослых пациентов с описторхозом.

Клинические проявления

Клиническая симптоматика острого описторхоза при манифестных формах появляется через 2–4 нед после заражения и включает общеинтоксикационный синдром, пятнисто-папулезную, уртикарную сыпь, кожный зуд, артралгии, миалгии, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, обструктивный бронхит, экссудативный плеврит, боли в животе, тошноту, рвоту, жидкий стул, желтуху, гепатомегалию. В хронической стадии описторхоза основными проявлениями заболевания являются холангит и холецистит.

У детей, живущих в высокоэндемичных очагах инвазии, описторхоз обычно имеет первично-хроническое течение. Клиническая симптоматика развивается в среднем и даже в пожилом возрасте, провоцируется сопутствующими заболеваниями, интоксикациями. В очагах средней эндемичности острую стадию болезни регистрируют у детей 1–3 лет в виде субфебрилитета, болей в правом подреберье, эпигастрии, иногда экссудативных или полиморфных высыпаний на коже, катара верхних дыхательных путей, расстройства стула. Определяют лимфаденопатию, увеличение печени, эозинофилию до 12–15%, гипоальбуминемию. За первичными проявлениями следуют повышение СОЭ до 20–25 мм/ч, нарастание уровня α_2 -глобулинов, тенденция к анемии, отставание в развитии. В возрасте 4–7 лет аллергическая симптоматика выражена ярче, эозинофилия достигает 20–25% на фоне лейкоцитоза до $10-12 \times 10^9$ /л. У детей среднего и старшего возраста через 2–3 нед после массивной инвазии развиваются лихорадка, кожная сыпь, легочный синдром в виде «летучих» инфильтратов или пневмония, выраженные дистрофические изменения миокарда, при особо тяжелом течении — аллергический гепатит с желтухой, гепатоспленомегалией. Эозинофилия достигает 30–40%, СОЭ — 25–40 мм/ч, нарастают α_1 - и γ -глобулины сыворотки, увеличивается активность трансаминаз, в большей степени — щелочной фосфатазы, билирубин

сыворотки повышается до 25–35 мкмоль/л за счет конъюгированной фракции. Острые явления могут развиваться постепенно, достигая максимума в течение 1–2 нед. В зависимости от интенсивности инвазии острый период длится 1–4 нед с постепенным стиханием всех явлений; эозинофилия до 10–15% может наблюдаться в течение полугода. Хроническая стадия описторхоза у детей в эндемическом очаге проявляется преимущественно выраженной холепатией, реже — гастроэнтеропатическим синдромом, примерно у 1/3 детей преобладает астенический синдром. У детей младшего возраста выявляют замедление физического развития, снижение питания, неустойчивый стул, нарушение аппетита, умеренное увеличение печени, редко ее болезненность при пальпации, эозинофилию до 5–12%, тенденцию к анемии. В связи с повторными заражениями клиническая симптоматика достигает максимума к 10–12 годам. Преобладают жалобы на тяжесть, боли в правом подреберье, тошноту, неустойчивый стул, отсутствие аппетита, что определяется переходом гипертонической дискинезии желчного пузыря в гипотоническую. Нередко сохраняется эозинофилия до 5–12%, выявляются тенденция к анемизации, гипоальбуминемия. К 14–15 годам клинические проявления инвазии нередко компенсируются, лабораторные показатели нормализуются, дискинетические расстройства билиарной системы проявляются редко, что, по-видимому, связано с выработкой иммунитета к антигенам паразита. У детей из неэндемичных по описторхозу регионов страны симптоматика острой стадии болезни имеет относительно меньшие возрастные различия, а хроническая стадия развивается непосредственно или вскоре после прекращения явлений острой стадии и, как правило, протекает с выраженной симптоматикой.

Классификация

У детей с острым описторхозом различают бессимптомные, стертые и манифестные формы, а среди хронического описторхоза — латентные и клинически выраженные формы с холангитом, холециститом, гепатитом, панкреатитом и хроническим гастродуоденитом.

Осложнения

Осложнения описторхоза: вторичная бактериальная инфекция желчевыводящих путей, механическая желтуха, панкреатит, хронические гастрит, дуоденит, опухоли гепатобилиарной системы и др.

Диагностика

Острый описторхоз диагностируют на основании эпидемиологического анамнеза (потребление сырой рыбы семейства карповых), характерной клинической картины (появление острого лихорадочного заболевания с кожными высыпаниями, миалгиями, артралгиями, катаральными явлениями; пневмонии; желтухи; гепатоспленомегалии с интоксикацией).

В клиническом анализе крови в острой фазе инвазии отмечается лейкоцитоз с эозинофилией. При хроническом описторхозе может отмечаться эозинофилия; нередко показатели гемограммы соответствуют норме.

Для выявления специфических антител классов М и G используется ИФА с описторхозным диагностикумом. В острой фазе описторхоза положительные

результаты с высокими титрами антител получены у большинства больных. В хронической стадии вследствие просветного паразитирования, подавления паразитом иммунной системы хозяина, низкой интенсивности инвазии диагностическая ценность серологических тестов снижается.

Яйца описторхисов в фекалиях и желчи обнаруживают не ранее чем через 1–1,5 мес после заражения. В случае отрицательного результата исследование фекалий повторяют несколько раз с промежутками 5–7 дней. При низкой интенсивности инвазии наиболее вероятно обнаружение яиц в дуоденальном содержимом. При исследовании фекалий целесообразно использовать методы обогащения (эфир-уксусный, химико-седиментационный и др.).

При УЗИ выявляют дискинезию желчных путей преимущественно гипертонического типа у детей младшего возраста и гипотонического — у старших.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с трихинеллезом, фасциолезом, клонорхозом, острыми и хроническими вирусными гепатитами, холециститом, холангитом, панкреатитом, гастродуоденитом.

Лечение

Лечение описторхоза в острой стадии при высокой лихорадке, органических поражениях начинают с подготовительного этапа, заключающегося в дезинтоксикационной терапии, снижении аллергических и воспалительных проявлений, восстановлении пассажа желчи и панкреатического сока, нормализации моторной функции ЖКТ и другой посиндромной терапии. Назначаются антигистаминные препараты, спазмолитики (дротаверин, папаверин), желчегонные средства (препараты урсодезоксихолевой кислоты), панкреатические ферменты; при тяжелом течении дают внутрь или вводят парентерально глюкокортикоиды в умеренных дозах в течение 5–7 дней с быстрой отменой препаратов. При наличии гнойного холангита проводится антибактериальная терапия. После прекращения лихорадки, уменьшения токсико-аллергических проявлений, исчезновения очаговых изменений в легких, устранения явлений холепатии и холестаза больным назначается празиквантел (Бильтрицид[®]) в дозе 75 мг/кг в сутки в 3 приема после еды в течение 1–3 дней. Назначается печеночный стол с ограничением грубой клетчатки, жиров; при необходимости — антигистаминные препараты, соли кальция, аскорбиновая кислота.

Контроль эффективности терапии включает исследование через 3, 6, 12 мес дуоденального содержимого однократно и/или кала трехкратно (с интервалом в 7 дней) на яйца описторхисов.

Профилактика

Основным методом профилактики описторхоза у детей остается употребление рыбы семейства карповых только в термически обработанном виде. В очагах инвазии необходимо гигиеническое просвещение родителей, особенно старших членов семьи (разъяснение им недопустимости кормления детей раннего возраста сырой рыбой или ее использования в качестве соски). Общие профилактические мероприятия заключаются в предупреждении попадания нечистот в речные бассейны, уничтожении моллюсков, проме-

жуточных хозяев описторхов, контроле за инвазированностью рыбы на производстве и в торговой сети.

Прогноз

Прогноз описторхоза у детей при своевременной диагностике и рациональном комплексном лечении благоприятный.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику возбудителей описторхоза и опишите циклы их развития.
2. Перечислите основные звенья патогенеза описторхоза.
3. Перечислите клинические проявления описторхоза на разных стадиях заболевания.
4. Какие лабораторные исследования позволяют диагностировать описторхоз?
5. Как проводится лечение описторхоза?

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Описторхоз у взрослых» (утверждены решением пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30.10.2014).
2. Методические указания МУ 3.2.2601-10 «Профилактика описторхоза». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 48 с.

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Менингококковая инфекция — острое инфекционное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем и имеющее разнообразные клинические проявления — от назофарингита и бессимптомного носительства до генерализованных форм (гнойного менингита, менингоэнцефалита и менингококкемии).

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A39. Менингококковая инфекция.

A39.0.+ Менингококковый менингит.

A39.1.+ Синдром Уотерхауса—Фридериксена (менингококковый геморрагический аденалит, менингококковый аденаловый синдром).

A39.2. Острая менингококкемия.

A39.3. Хроническая менингококкемия.

A39.4. Менингококкемия неуточненная (менингококковая бактериемия).

A39.5.+ Менингококковая болезнь сердца (менингококковый кардит, эндокардит, миокардит, перикардит).

A39.8. Другие менингококковые инфекции (менингококковый артрит, конъюнктивит, энцефалит, неврит зрительного нерва, постменингококковый артрит).

A39.9. Менингококковая инфекция неуточненная (менингококковая болезнь).

Этиология

Возбудитель — *Neisseria meningitidis* (менингококк), грамотрицательный диплококк. В зависимости от строения полисахарида оболочки различают 12 серогрупп: А, В, С, Х, Y, Z, W, 29E, К, Н, L, I. Полисахаридная капсула является главным фактором патогенности и вирулентности возбудителя. В свою очередь серогруппы подразделяют на субгруппы, внутри которых различают сиквенс-типы. По различиям в строении белков наружной мембраны определяют отдельные штаммы. Доказана способность менингококков к образованию L-форм, которые могут быть причиной затяжного течения менингококкового менингита.

Возбудитель требователен к условиям культивирования. Хорошо растет на средах, содержащих нативный белок (кровь, сыворотка и др.). Менингококк весьма чувствителен к неблагоприятным факторам внешней среды — средняя выживаемость на предметах внешней среды составляет 7,5–8,5 ч. Дезинфицирующие средства оказывают на менингококк бактерицидное действие (погибает мгновенно).

Большинство штаммов менингококка остаются чувствительными к пенициллину.

Менингококк обладает эндотоксином и аллергизирующей субстанцией.

Эпидемиология

Менингококковая инфекция относится к антропонозам, к группе капельных инфекций. Источник инфекции — больные с любой клинической формой и бессимптомные носители. Бактерионосители и лица с явлениями назофарингита представляют наибольшую эпидемиологическую опасность. В очаге инфекции количество носителей значительно увеличивается.

Механизм передачи инфекции — аэрозольный, путь передачи — воздушно-капельный. Восприимчивость к менингококку невысокая. Контагиозный индекс составляет 10–15%. Из-за нестойкости менингококка во внешней среде для заражения имеют значение длительность контакта и скученность в помещении. К группе риска относятся солдаты-новобранцы, студенты и другие лица, проживающие в общежитиях. Существует семейная предрасположенность к развитию генерализованных форм менингококковой инфекции, обусловленная дефектами в системе комплемента.

Менингококковой инфекции свойственны периодические подъемы заболеваемости. Причины подъема заболеваемости недостаточно изучены. Основное значение играет смена серогруппы возбудителя вследствие современных активных миграционных потоков. Наибольшее эпидемиологическое значение в глобальной заболеваемости играют серогруппы А, В, С, W и Y. Однако встречаемость отдельных серогрупп различна и меняется с течением времени. В период эпидемий превалирует одна (ведущая) серогруппа, а в межэпидемический период отмечается циркуляция одновременно нескольких серогрупп. В России исторически имеет место циркуляция серогрупп А, В и С. При этом последние подъемы заболеваемости в 1990-е и 2000-е гг. были обусловлены серогруппой А. С 2016 г. в странах Европы и в России растет доля заболеваний, вызванных гипервирулентным штаммом cc11 серогруппы

ны W. Предвестник подъема заболеваемости — нарастание числа носителей менингококков, а также регистрация 2 и более случаев генерализованных форм в очаге инфекции.

Случаи заболевания регистрируются в течение всего года, подъемы заболеваемости приходятся на зимне-весенний период. Менингококковая инфекция встречается в любом возрасте, но наибольшая заболеваемость и смертность наблюдаются среди детей первых 5 лет жизни и могут достигать 20%.

Летальность при менингококковой инфекции зависит от ряда факторов. У детей первых лет жизни она самая высокая. К группе риска также относятся лица с дефектом в системе комплемента, аспленией, иммунодефицитами, кохлеарной имплантацией, ликвореей, дефектами лицевого черепа. Большое значение для исхода заболевания имеют своевременность диагностики и правильно проведенное лечение.

Патогенез

В патогенезе менингококковой инфекции играют роль возбудитель, его эндотоксин и алергизирующая субстанция.

Входные ворота для менингококка — верхние дыхательные пути с колонизацией слизистых оболочек носо- и ротоглотки. В ряде случаев в месте внедрения менингококка не возникает каких-либо патологических явлений. Это так называемое здоровое носительство. В других случаях появляются воспалительные изменения слизистой оболочки носоглотки — менингококковый назофарингит. У части больных менингококк преодолевает местные барьеры и попадает в кровь. В этом случае возможна транзиторная бактериемия, не сопровождающаяся клиническими проявлениями, или менингококкемия (менингококковый сепсис). Менингококк с током крови заносится в различные органы и ткани: кожу, суставы, надпочечники, сосудистую оболочку глаза, почки, эндокард, легкие и др. Менингококк может преодолевать гематоэнцефалический барьер и вызывать поражение мозговых оболочек и вещества головного мозга с развитием клинической картины гнойного менингита или менингоэнцефалита.

В патогенезе генерализованных форм менингококковой инфекции — менингококкемии и менингита — наряду с менингококком большую роль играет эндотоксин, высвобождающийся в большом количестве при гибели менингококков. Менингококковый эндотоксин — сильный сосудистый яд. При воздействии на эндотелий сосудов он вызывает микроциркуляторные расстройства (спазм капилляров, нарушение их проницаемости).

Изменения гемокоагуляции развиваются по тромбгеморрагическому типу, что ведет к генерализованному внутрисосудистому свертыванию крови с образованием огромного количества бактериальных тромбов в мелких артериолах и развитию коагулопатии потребления, в результате которой возникают обширные кровоизлияния в кожу и внутренние органы, в том числе в почки, надпочечники, вещество головного мозга, миокард и др. Следствием эндотоксемии, гемодинамических и метаболических нарушений могут стать острое набухание и отек мозга. В результате церебральной гипертензии возможно вклинение мин-

далин мозжечка в большое затылочное отверстие со сдавлением продолговатого мозга, в связи с чем порой наступает смерть от паралича дыхательного центра.

В патогенезе гипертоксических (молниеносных) форм наряду с резко выраженной эндотоксемией играют роль гиперсенсibilизация и изменение реактивности организма.

Развитие инфекционно-токсического шока при молниеносной форме менингококкемии обусловлено массивной эндотоксемией в результате быстрого и массивного распада микробных клеток. При этом уже в первые часы болезни возникают обильная геморрагическая сыпь на коже, массивные кровоизлияния во внутренние органы и кровотечения. Клинически инфекционно-токсический шок сопровождается выраженными нарушениями гемодинамики и синдромом острой надпочечниковой недостаточности. При этом наиболее частой причиной смерти являются кровоизлияния в надпочечники (синдром Уотерхауса—Фридериксена).

Иммунитет

После перенесенной клинически выраженной менингококковой инфекции, так же как и после длительного носительства, в организме вырабатываются специфические антитела — агглютинины, преципитины, бактерицидные антитела, опсонины. Характерно медленное нарастание титра антител. Иммунитет является типоспецифическим и формируется только к серогруппе менингококка, вызвавшей заболевание. Перекрестный иммунитет между разными серогруппами не формируется.

Патоморфология

В месте внедрения возбудителя (носоглотке) возникает умеренно выраженный воспалительный процесс — менингококковый назофарингит (полнокровие сосудов задней стенки глотки, гиперплазия лимфоидных элементов, нейтрофильная инфильтрация слизистых оболочек).

При поражении ЦНС воспалительный процесс локализуется в мягких тканях мозговых оболочек (менингит). У отдельных больных поражается вещество мозга (энцефалит) и порой желудочки мозга (эпендиматит). При закупорке гнойным экссудатом или облитерации путей оттока ликвора развивается водянка головного мозга — гидроцефалия.

Менингококкемия сопровождается кровоизлияниями, тромбозом сосудов и обширными некрозами. При крайне тяжелой, молниеносной менингококкемии развивается генерализованное диффузное поражение капилляров, приводящее к циркуляторным расстройствам и поражению различных органов и систем. В надпочечниках возникает отек, могут быть обширные кровоизлияния и некроз. При поражении суставов обнаруживают синовиальный выпот или гнойный артрит. Гнойное воспаление может быть в сосудистой оболочке глаза (иридоциклит, иногда паноптальмит). Возможны также пневмонические очаги, гнойный плеврит, эндокардит, перикардит с лейкоцитарной инфильтрацией и кровоизлиянием. В миокарде имеются дистрофические изменения вплоть до очаговых некрозов. В печени отмечают явления зернистой и гиалиново-коагуляционной дистрофии, исчезновение гликогена, коагуляционный некроз отдельных печеночных клеток.

Клиническая картина

Клинические проявления менингококковой инфекции отличаются разнообразием. Согласно общепринятой классификации, различают локализованные (неинвазивные) формы (носительство, острый назофарингит) и генерализованные (инвазивные) формы — менингококкемию, менингит, смешанную форму (менингит в сочетании с менингококкемией). Также выделяют редкие формы — менингококковый эндокардит, менингококковую пневмонию, менингококковый иридоциклит и др.

Инкубационный период длится от 2—4 до 10 сут.

Носительство не имеет клинических проявлений. Длительность здорового носительства может варьировать.

Острый назофарингит — наиболее частая форма болезни, составляющая до 80% всех случаев менингококковой инфекции. Заболевание начинается остро, чаще с повышения температуры тела до 37,5—38,0 °С. Ребенок жалуется на головную боль, иногда головокружение, першение в горле, боль при глотании, заложенность носа. Отмечают вялость, адинамию, бледность. При осмотре зева выявляют гиперемию и отечность задней стенки глотки, ее зернистость — гиперплазию лимфоидных фолликулов, набухание боковых валиков. На задней стенке глотки может быть небольшое количество слизи.

Нередко заболевание протекает при нормальной температуре тела, удовлетворительном общем состоянии и с весьма слабыми катаральными явлениями в носоглотке. В периферической крови иногда бывает умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. В половине случаев картина крови не меняется.

Течение назофарингита благоприятное, температура тела нормализуется через 2—4 сут. Диагностировать менингококковый назофарингит на основании клинической картины весьма трудно и практически возможно только во время вспышки или в очаге менингококковой инфекции.

Менингококкемия (менингококковая бактериемия, менингококковый сепсис) — клиническая форма менингококковой инфекции, при которой помимо кожи могут поражаться различные органы (суставы, глаза, селезенка, легкие, почки, надпочечники). Болезнь начинается остро, нередко внезапно, с повышения температуры тела до высоких значений. При этом могут быть озноб, рвота и другие признаки интоксикации. В более тяжелых случаях возможна потеря сознания, у детей раннего возраста — судороги. Все клинические симптомы нарастают от нескольких часов до 1—2 сут. В конце 1-го — начале 2-го дня болезни появляется геморрагическая сыпь на коже — сразу на всем теле, но обильнее на ногах и ягодицах. Величина элементов сыпи колеблется от точечных геморрагий до крупных кровоизлияний неправильной звездчатой формы с некрозом в центре (рис. 3.90—3.93, см. цв. вклейку). На местах обширных поражений некрозы в последующем отторгаются и образуются дефекты и рубцы. В особо тяжелых случаях возможна гангрена кончиков пальцев кистей, стоп, ушных раковин. В этих случаях заживление происходит медленно. Бывают кровоизлияния в склеру, конъюнктиву, слизистые оболочки полости рта. Нередко геморрагическая сыпь сочетается с розеолезной или розеолезно-папулезной сыпью.

Возможно поражение суставов в виде синовитов или артритов. Обычно находят изменения мелких суставов пальцев рук, ног, реже — крупных суставов. Дети жалуются на боль в суставах, иногда отмечается их припухание. Кожа над суставами гиперемирована, движения ограничены из-за резкой болезненности. Чаще бывают полиартриты, реже — моноартриты. Течение артритов доброкачественное, функция суставов восстанавливается полностью.

В сосудистой оболочке глаз развиваются увеит, иридоциклохориоидит. При увеите сосудистая оболочка глаза становится коричневого (ржавого) цвета. Процесс обычно односторонний. Описаны случаи панофтальмита. В редких случаях при менингококкемии могут быть плевриты, пиелиты, тромбозы, гнойные поражения печени, эндо-, мио- и перикардиты. При поражении сердца отмечают одышку, цианоз, глухость сердечных тонов, расширение его границ и др. Выявляется и почечная патология в виде очагового гломерулонефрита, вплоть до развития почечной недостаточности, отчетливо определяется гепатолиенальный синдром.

Изменения в периферической крови при менингококкемии проявляются высоким лейкоцитозом, нейтрофильным сдвигом до юных и миелоцитов, аэозинофилией и повышением СОЭ. Вместе с тем при тяжелых молниеносных формах болезни отмечается лейкопения, нейтро- и тромбоцитопения.

Особенно тяжело протекает так называемая молниеносная форма менингококкемии (сверхострый менингококковый сепсис). Болезнь в этих случаях начинается особенно бурно, с внезапного повышения температуры тела, озноба и появления обильной геморрагической сыпи. Элементы сыпи быстро, буквально на глазах, сливаются, образуя обширные геморрагии багрово-цианотичного цвета, напоминающие трупные пятна. Характерно появление первых элементов сыпи в верхней части туловища, особенно на лице. Ребенок бледен, кожа холодная на ощупь, иногда покрыта липким потом, черты лица заострены. Дети беспокойны, возможны жалобы на боли в мышцах, суставах, ощущение холода, выявляется гиперестезия. АД угрожающе падает, определяется тахикардия, пульс нитевидный или не прощупывается, выражена одышка. Могут возникнуть судороги, потеря сознания. Температура тела понижается до нормальных значений. Менингеальные симптомы непостоянны, чаще всего они не определяются, отмечается мышечная гипотония. На заключительном этапе появляется рвота в виде «кофейной гущи» (иногда мелена).

При гнойном менингите, реже — при менингококкемии к смерти в остром периоде приводят острое набухание и отек мозга. Данный синдром возникает вследствие не только локального поражения мозга, но и нейротоксикоза, гемодинамических и метаболических нарушений.

Клинически острое набухание и отек мозга проявляются резкой головной болью, судорогами, потерей сознания, психомоторным возбуждением, повторной рвотой. Вследствие ущемления продолговатого мозга при вклинении головного мозга в большое затылочное отверстие развиваются грозные симптомы: олигурия вплоть до анурии и явления декомпенсированного метаболического ацидоза. Патогенетически эту клиническую форму можно рассматривать как инфекционно-токсический шок, обусловленный массив-

ной бактериемией с интенсивным распадом микроорганизмов и токсинемией. Без адекватной и своевременной терапии смерть наступает через 12–24 ч от начала болезни. На вскрытии обнаруживают массивные кровоизлияния во внутренние органы: надпочечники, сердце, почки, желудок, оболочки и вещество мозга.

Менингококковый менингит. Болезнь начинается остро, с подъема температуры тела до 39–40 °С, сильного озноба. Дети старшего возраста жалуются на сильную головную боль, обычно диффузную, без четкой локализации, но боль может особенно сильно ощущаться в области лба, в висках, затылке. Дети стонут, хватаются за голову, становятся резко беспокойными, вскрикивают, у них полностью расстраивается сон. Головная боль усиливается при движении, повороте головы, сильных световых и звуковых раздражителях. У некоторых больных возбуждение сменяется заторможенностью, безразличием к окружающему. Возможны болевые ощущения по ходу позвоночника, особенно отчетливые при надавливании по ходу нервных стволов и корешков нервов. Любое, даже легкое прикосновение вызывает резкое беспокойство больного и усиление болевых ощущений. Гиперестезия служит одним из ведущих симптомов гнойного менингита. Не менее характерный начальный симптом менингита — рвота. Она начинается с 1-го дня и не связана с приемом пищи. У большинства больных рвота бывает повторной, иногда многократной, более частой в первые дни болезни. Рвота — первый манифестный признак начинающегося менингита. Важный симптом при менингококковом менингите у детей раннего возраста — судороги. Обычно они клонико-тонические, нередко возникают с 1-го дня болезни. Менингеальные симптомы развиваются на 2–3-й день, но могут быть отчетливыми с 1-го дня заболевания. Чаще всего определяются ригидность затылочных мышц, симптом Кернига и верхний симптом Брудзинского.

Сухожильные рефлексы чаще повышены, но при тяжелой интоксикации они могут отсутствовать, нередко определяются клонус стоп, положительный симптом Бабинского, мышечная гипотония. Возможно быстро проходящее поражение черепных нервов (обычно III, VI, VII, VIII пар). Появление очаговой симптоматики указывает на отек и набухание мозга. Лицо больного бледное, имеет страдальческое выражение, склеры слегка инъектированы. Пульс учащен, тоны сердца приглушены, АД имеет тенденцию к понижению. В тяжелых случаях дыхание частое, поверхностное. При перкуссии определяется коробочный звук, а при аускультации — жесткое дыхание, у детей раннего возраста часто возникают поносы, причем расстройство стула может появиться с первых дней и выступить на первый план, что затрудняет диагностику. Возникают сухость языка, иногда жажда, увеличение печени и селезенки. Вследствие интоксикации могут происходить изменения в моче: незначительная альбуминурия, цилиндрурия, микрогематурия. В периферической крови находят лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, анэозинофилию; СОЭ повышена.

Большое значение для диагностики имеют изменения в спинномозговой жидкости. В 1-й день болезни жидкость может быть еще прозрачной или слегка опалесцировать, но быстро становится мутной, гнойной из-за большого

содержания нейтрофилов. Плеоцитоз достигает нескольких тысяч в 1 мкл. Однако бывают случаи, когда плеоцитоз небольшой, количество белка увеличено, а содержание сахара и хлоридов снижено.

Менингококковый менингоэнцефалит встречается преимущественно у детей раннего возраста. При данной форме с первых дней болезни появляется и преобладает энцефалитическая симптоматика: двигательное возбуждение, нарушение сознания, судороги, поражение III, VI, V, VIII, реже других пар черепных нервов. Возможны геми- и монопарезы. Могут возникать бульбарные параличи, мозжечковая атаксия, глазодвигательные расстройства и другие неврологические симптомы. Менингеальные явления при менингоэнцефалитической форме выражены не всегда отчетливо. Заболевание протекает особенно тяжело и нередко заканчивается неблагоприятно.

Менингококковый менингит и менингококкемия. У большинства больных встречается сочетанная форма менингококковой инфекции — менингит с менингококкемией. В клинической симптоматике смешанных форм могут доминировать проявления как менингита и менингоэнцефалита, так и менингококкемии.

Течение и осложнения

Течение генерализованных форм менингококковой инфекции тяжелое и длительное. Болезнь может протекать волнообразно с периодами улучшения и ухудшения. При гнойном менингите смерть в остром периоде нередко вызывают острое набухание и отек мозга. Данный синдром возникает не только вследствие локального поражения мозга, но и главным образом в результате нейротоксикоза, гемодинамических и метаболических нарушений. Вследствие ущемления продолговатого мозга при вклинении головного мозга в большое затылочное отверстие развиваются грозные симптомы: редкий пульс, аритмия, лабильность АД, шумное поверхностное дыхание типа Чейна—Стокса, часто — гипертермия, гиперемия лица, цианоз, потливость. Отмечают гипоксию, гипокапнию, дыхательный алкалоз. Смерть наступает от отека легких и остановки дыхания. У маленьких детей течение болезни может усугубляться развитием синдрома церебральной гипотензии. Возникновение этого синдрома связано с парентеральным введением массивных доз бензилпенициллина (Бензилпенициллина калиевой соли кристаллической[®]), а также с интенсивной дегидратационной терапией. Клиническая картина обусловлена резким токсикозом и обезвоживанием: черты лица заострены, глаза запавшие, вокруг глаз темные круги, возникают судороги, гипотония. Менингеальные симптомы ослабевают или вообще отсутствуют, большой родничок западает. Сухожильные рефлексы угасают. Давление в спинномозговом канале низкое, жидкость вытекает редкими каплями (церебральный коллапс).

Течение менингококкового менингита может существенно утяжелиться и в случае распространения воспалительного процесса на эпендиму желудочков мозга. Явления эпендиматита возникают как в ранние сроки менингококкового менингита, так и в более поздние, особенно при недостаточном или поздно начатом лечении. Клинически эпендиматит проявляется симптомами менингоэнцефалита. Ведущие симптомы: сонливость, двигательное

беспокойство, протрация, кома или сопор, усиливающийся мышечный гипертонус вплоть до опистотонуса, судороги, гиперестезия, дрожание конечностей, упорная рвота. У детей 1-го года жизни отмечают выбухание большого родничка, возможно расхождение швов. Характерна поза ребенка: голени перекрещены, ноги вытянуты, кисти флексированы, пальцы сжаты в кулак. В доантибактериальную эру у таких больных наблюдалось исхудание, вплоть до кахексии и развития тяжелых психических расстройств. При эпендиматите содержание белка в спинномозговой жидкости высокое, отмечается ее ксантохромия. Количество нейтрофилов может быть нормальным, но ликвор, полученный непосредственно из желудочков, бывает гнойным, с большим содержанием полинуклеаров и менингококков.

Наряду с тяжелым течением менингококковой инфекции встречаются легкие abortивные варианты болезни. Симптомы интоксикации в этих случаях слабо выражены, а менингеальные симптомы непостоянны. Диагноз определяют результаты спинномозговой пункции.

Менингококковая инфекция у детей первого года жизни

У детей раннего возраста чаще встречаются менингококкемия и ее молниеносные формы. Менингеальные симптомы при менингите выражены слабо или отсутствуют, преобладает общинфекционная симптоматика в виде гиперестезии, клонико-тонических судорог, тремора рук и подбородка, повторной рвоты. Начало менингококкового менингита у грудных детей проявляется общим беспокойством, плачем, пронзительным криком, плохим сном. В дальнейшем эти нарушения сменяются вялостью.

С большим постоянством отмечают симптом подвешивания Лессажа и запрокидывание головы, вследствие чего ребенок принимает характерную позу. Важное диагностическое значение имеют напряжение и выбухание большого родничка.

Менингококковый менингит у детей 1-го года жизни в ряде случаев приходится дифференцировать со спазмофилией, а также с органическими поражениями ЦНС, при которых также возможны судороги. Однако при этих состояниях температура тела остается нормальной, отсутствуют напряжение и выбухание большого родничка, не бывает симптома подвешивания Лессажа. Спинномозговая жидкость остается нормальной. У детей грудного возраста чаще, чем у старших, в процесс вовлекаются вещество мозга, эпендима желудочков, образуется блок ликвороотводящих путей с развитием гидроцефалии. При своевременно начатом лечении эпендиматит и гидроцефалия встречаются редко.

Течение болезни у детей 1-го года жизни более медленное, нормализация спинномозговой жидкости и улучшение общего состояния наступают позже, чем у старших детей, чаще отмечают остаточные явления (параличи, поражение внутреннего уха и др.). Нередко присоединяются пневмония, отит, связанные со вторичной микробной флорой.

Диагностика

Клиническая диагностика в типичных случаях не представляет затруднений. Менингококковой инфекции свойственны острое начало, высокая тем-

пература тела, головная боль, рвота, гиперестезия, симптомы раздражения мозговых оболочек, геморрагическая звездчатая сыпь. Решающее значение в диагностике менингококкового менингита имеет спинномозговая пункция.

Для специфической диагностики наибольшее значение имеет бактериологическое исследование с последующей идентификацией серогруппы возбудителя. Биологический материал для исследования определяется клинической формой заболевания (слизь с задней стенки глотки, кровь, спинномозговая жидкость). В качестве ориентировочного метода экспресс-диагностики при менингококкемии применяют исследование мазков крови (толстая капля крови), где обнаруживают попарно расположенные включения. В настоящее время для диагностики также применяют ПЦР и латекс-агглютинацию.

Менингококковую инфекцию, протекающую по типу менингококкемии, приходится дифференцировать с инфекционными заболеваниями, сопровождающимися сыпью (корь, скарлатина, персидиоз), геморрагическими васкулитами, сепсисом другой этиологии, тромбопеническими состояниями и др. Формы болезни с поражением ЦНС дифференцируют с токсическим гриппом, прочими ОРВИ, протекающими с менингеальными и энцефалитическими явлениями, а также с другими инфекционными заболеваниями, сопровождающимися менингеальной симптоматикой. У детей первых 5 лет жизни менингококковый менингит и менингококкемию следует дифференцировать прежде всего с пневмококковой инфекцией и гемофильной инфекцией типа b. Клинически дифференциальная диагностика между этими заболеваниями в большинстве случаев невозможна и проводится только на основании результатов лабораторных исследований.

Лечение

Все больные с генерализованными формами менингококковой инфекции или с подозрением на нее подлежат обязательной и немедленной госпитализации в отделения инфекционной реанимации. Госпитализация больных с назофарингитом или бактерионосителей проводится по эпидемическим показаниям. Лечение должно быть комплексным с учетом тяжести болезни.

Лечение больных с менингококкемией начинают немедленно, на догоспитальном этапе. В первую очередь обеспечивают венозный доступ, начинают проведение инфузионной терапии физиологическим раствором 0,9% раствора натрия хлорида. Необходимы введение глюкокортикостероидов (преднизолон, гидрокортизон), контроль уровня АД, диуреза, частоты дыхания и сердцебиения. На фоне начатой инфузионной терапии вводят цефтриаксон из расчета 50 мг/кг.

Антибактериальная терапия. При менингококковой инфекции по-прежнему эффективна пенициллинотерапия. Однако, принимая во внимание тот факт, что результаты этиологической расшифровки требуют времени, а клиническая дифференциальная диагностика с пневмококковой и гемофильной инфекцией у детей затруднена, в настоящее время в качестве стартовой терапии применяют цефтриаксон. Он хорошо проникает в спинномозговую жидкость и медленно выводится из организма. Это позволяет ограничивать его введение до 1, максимум до 2 раз в сутки в дозе 50–100 мг/кг в сутки.

Для контроля эффективности лечения антибиотиками делают спинно-мозговую пункцию. Если в жидкости цитоз не превышает 100 клеток в 1 мм^3 и он лимфоцитарный, то лечение прекращают. Если плеоцитоз остается нейтрофильным, рекомендовано продолжать введение антибиотика в прежней дозе еще 2–3 сут.

Сочетать 2 антибиотика не следует, так как это не повышает эффективности лечения. К комбинированному назначению антибиотиков можно прибегать лишь при присоединении бактериальной инфекции (стафилококк, протей и др.) и возникновении гнойных осложнений — пневмонии, остеомиелита и др.

Одновременно с этиотропной терапией при менингококковой инфекции проводят комплекс патогенетических мероприятий, направленных на борьбу с токсикозом и нормализацию обменных процессов. Для этого больным необходимо получать оптимальное количество жидкости в виде питья и внутривенных инфузий, декстрана [ср. мол. масса 30 000–40 000 (Реополиглюкина^{*}), 5–10% раствора декстрозы (Глюкозы^{*}), плазмы, альбумина человека (Альбумина^{*})] и др. Жидкость вводят внутривенно капельно из расчета 50–100–200 мг/кг в сутки в зависимости от возраста, тяжести состояния, водно-электролитного баланса и состояния почечных функций. Показано введение иммуноглобулина.

При очень тяжелых формах менингококкемии, протекающих с синдромом острой надпочечниковой недостаточности, одновременно с применением антибиотиков лечение следует начинать с внутривенного струйного введения жидкости [декстран (ср. мол. масса 30 000–40 000) (Реополиглюкин^{*}), 10% раствор декстрозы (Глюкозы^{*})] до появления пульса и использования гидрокортизона (20–50 мг). Суточную дозу глюкокортикоидов можно довести до 5–10 мг/кг преднизолона или 20–30 мг/кг гидрокортизона. После появления пульса необходимо перейти на капельное введение жидкости. Внутривенно вводят также альбумин человека (Альбумин^{*}), кокарбоксилазу, трифосаденин (Натрия аденозинтрифосфат^{*}), строфантин-К или Коргликон^{*}, аскорбиновую кислоту. Длительность инфузионной терапии определяется состоянием больного. После получения отчетливого клинического эффекта количество вводимой жидкости ограничивают, а глюкокортикоиды отменяют. Лечение глюкокортикоидами можно дополнять внутримышечным введением дезоксикортоната (Дезоксикортикостерона ацетата раствора для инъекций в масле 0,5%^{*®}) по 2 мг в сутки в 4 приема. Для борьбы с ацидозом показан 4,5% раствор натрия гидрокарбоната, а для ликвидации гипоксии назначают кислородотерапию. Для коррекции гипокалиемии внутривенно вливают препараты калия.

На самых ранних этапах сверхострого менингококкового сепсиса оправдано назначение гепарина натрия (с целью предупреждения ДВС) в дозах 150–200 ЕД/кг внутривенно (в зависимости от возраста) в 3–4 приема. При явлениях почечной недостаточности применяют маннитол, аминофиллин (Эуфиллин^{*}), кальция глюконат и другие препараты, а при отсутствии эффекта необходимо прибегать к гемодиализу.

При остром набухании и отеке мозга или при угрозе их развития проводят энергичную дегидратационную терапию. С этой целью используют 15–20% раствор маннитола из расчета 1–3 г/кг в сутки по сухому веществу. Хорошее дегидратационное действие оказывают концентрированная плазма, альбумин человека (Альбумин[®]). Как можно раньше назначают дезинтоксикационную терапию. Хороший эффект дает оксигенотерапия. При судорогах назначают противосудорожную терапию. Хороший эффект при судорогах дает внутривенное или внутримышечное введение диазепама (Седуксена[®]) по 20–40 мг в сутки. Больным с синдромом церебральной гипотензии дегидратация противопоказана. Внутривенно, интравентрикулярно или даже эндолюмбально вводят изотонические растворы в количестве 12–15 мл.

При менингококковом назофарингите назначают курс лечения пероральными пенициллинами, цефалоспоридами или макролидами в обычной дозе в течение 5 сут. Детям старшего возраста рекомендуют орошать ротоглотку растворами антисептиков.

Прогноз

Прогноз зависит от возраста ребенка и формы заболевания. При своевременно начатом лечении прогноз при менингококковой инфекции может быть благоприятный. Чем меньше возраст ребенка, тем выше летальность. Прогноз ухудшается при менингококковом менингоэнцефалите, эпендиматите, сверхострых формах с синдромом надпочечниковой недостаточности. Прогноз плохой и при остром набухании и отеке мозга, а также при развитии церебральной гипотензии.

После перенесенной менингококковой инфекции долго сохраняются церебральная астения, астеновегетативные явления, иногда легкая очаговая симптоматика, реже обнаруживается эпилептиформный синдром с кратковременной потерей сознания, снохождением, вздрагиванием при засыпании и пробуждении.

Возможны отставание в умственном развитии, глухота, частичная атрофия зрительного нерва и формирование гидроцефалии.

Профилактика

В системе профилактических мер против менингококковой инфекции решающее значение имеет ранняя изоляция больного или бактерионосителя. Больных с менингококкемией и гнойным менингитом немедленно госпитализируют. О каждом случае заболевания передают экстренное извещение. В коллективы, где выявлены случаи заболевания, на протяжении 10 сут не принимают новых лиц и запрещают перевод детей из группы в группу. Проводят ежедневные осмотры и бактериологическое обследование контактных лиц. Все контактные дети должны быть осмотрены оториноларингологом.

Выписка реконвалесцентов после перенесенной менингококковой инфекции разрешена при клиническом выздоровлении и отрицательном результате бактериологического исследования слизи из носоглотки, проведенного после окончания курса антибактериальной терапии.

С целью экстренной профилактики проводится вакцинация или химио-профилактика. В период эпидемического подъема предпочтение отдается

иммунизации вакциной, содержащей актуальную серогруппу. В межэпидемический период или при наличии противопоказаний к прививке назначается антибактериальный препарат. При этом отдается предпочтение пероральным формам пенициллинов, цефалоспоринов или макролидов.

Вакцинопрофилактика

Для плановой или экстренной специфической профилактики менингококковой инфекции применяют полисахаридные и конъюгированные вакцины серогрупп АСWY. Вакцина против менингококка серогруппы В в настоящее время в России не зарегистрирована. Предпочтение отдается конъюгированным вакцинам [вакцина для профилактики менингококковых инфекций (МЕНАКТРА, вакцина менингококковая полисахаридная серогрупп А, С, Y и W-135, конъюгированная с дифтерийным анатоксином*; МЕНВЕО, вакцина менингококковая олигосахаридная конъюгированная серогрупп АСW 135Y*)], так как полисахаридные вакцины [вакцина для профилактики менингококковых инфекций (Менцевакс АСWY, вакцина менингококковая полисахаридная серогрупп АСWY*)] имеют ряд недостатков — не формируют клеточную иммунную память, обеспечивают непродолжительный иммунитет, не эффективны у детей младше 2 лет жизни.

Плановая иммунизация против менингококковой инфекции в первую очередь показана: призывникам; детям первых 5 лет жизни; лицам, выезжающим в эндемичные по менингококковой инфекции районы (например, паломники, выезжающие на Хадж); медицинским работникам и сотрудникам лабораторий, работающих с живой культурой менингококка; воспитанникам и персоналу учреждений стационарного социального обслуживания с круглосуточным пребыванием (дома ребенка, детские дома, интернаты); лицам, проживающим в общежитиях; лицам с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ-инфицированным; лицам, перенесшим кохлеарную имплантацию, с ликвореей или асплениями.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите наиболее распространенные серогруппы менингококка.
2. Какие клинические формы относятся к генерализованным?
3. Перечислите неотложные мероприятия догоспитального этапа при подозрении на менингококкемию.
4. Перечислите антибактериальные препараты, которые используются для химиопрофилактики.
5. Назовите вакцины против менингококковой инфекции, которые являются эффективными у детей первых двух лет жизни.

Список литературы

1. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным менингококковой инфекцией, 2015 (разработаны НИИДИ ФМБА России).
2. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции».
3. Федеральные клинические рекомендации по иммунопрофилактике менингококковой инфекции у детей, 2017 (разработаны Союзом педиатров России).

СТРЕПТОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Стрептококковые инфекции — это группа инфекционных заболеваний человека, вызываемая микроорганизмами рода *Streptococcus* с воздушно-капельным, алиментарным и контактным путями передачи. Стрептококковые инфекции поражают респираторный тракт, сердечно-сосудистую систему, кожу и подкожно-жировую клетчатку, мочеполовую систему и ЦНС.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
I Класс. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00—B99).

A38. Скарлатина.

A40. Стрептококковый сепсис.

A46. Рожь.

A48.3. Синдром токсического шока.

A49. Бактериальная инфекция неуточненной локализации.

Часто стрептококки играют ведущую роль в развитии осложнений других заболеваний. Стрептококки — грамположительные бактерии шаровидной или овальной формы, диаметром 0,6–1 мкм, располагающиеся попарно или в виде цепочек. При выращивании на кровяном агаре образуют колонии диаметром 1–2 мм. Стрептококки подразделяются по способности лизировать эритроциты в чашках с кровяным агаром: колонии, образующие зеленые продукты распада гемоглобина в пределах узкой окружающей зоны гемолиза, относятся к α -типу, образующие широкую светлую зону гемолиза — к β -типу, а колонии, не дающие гемолитического эффекта, — к γ -типу. Способность к гемолизу варьирует в широких пределах и не всегда указывает на патогенность.

К группе α -гемолитических (зеленящих, *S. viridans*) стрептококков относят комменсалов ротоглотки и кишечника, при определенных условиях вызывающих патологический процесс. Также к α -типу относится *S. pneumoniae*, наиболее частый возбудитель внебольничных пневмоний.

К группе α -гемолитических (зеленящих, *S. viridans*) стрептококков относят комменсалов ротоглотки и кишечника, при определенных условиях вызывающих патологический процесс. Также к α -типу относится *S. pneumoniae*, наиболее частый возбудитель внебольничных пневмоний.

Стрептококки, относящиеся к β -гемолитическим, на основании углеводных антигенов клеточной стенки делят на группы (классификация Lancefield, 1933). В настоящее время насчитывается 21 серогруппа от А до У, многие из них обнаруживаются у животных. Заболевания у человека вызываются преимущественно СГА (*Str. pyogenes*). Однако у детей раннего возраста и новорожденных стрептококки группы В (*Str. agalactiae*) и группы С (*Str. equisimilis*) нередко обуславливают тяжелый сепсис, а также эндокардит, менингит, остеомиелит и подчас являются причиной раневых инфекций.

К стрептококкам группы D до недавнего времени относили *Str. faecalis* и *Str. faecium*, сейчас они переименованы *E. faecalis* и *E. faecium* и являются представителями рода *Enterococcus* в семействе *Enterococcaceae*.

Стрептококки длительно сохраняются при низких температурах, устойчивы к высушиванию, погибают в дезинфицирующих растворах и при нагревании до 56 °С в течение 30 мин. В гное и мокроте, на предметах, окружающих больного, сохраняются месяцами.

Заболевания, вызываемые стрептококками группы А

В патологии человека наибольшее значение имеют стрептококки группы А (*Streptococcus pyogenes*, СГА). Они вызывают такие разноплановые заболевания, как острый тонзиллит (ангина), скарлатина, импетиго, рожа, пиодермия и прочие, а нередко и тяжелые инвазивные процессы по типу септицемии, некротизирующего фасциита, целлюлита, синдрома стрептококкового токсического шока. Более того, одним из серьезных последствий стрептококковых инфекций может быть развитие осложнений иммунного генеза, таких как острая ревматическая лихорадка (ревматизм), острый постстрептококковый гломерулонефрит, реактивный артрит. Такое разнообразие клинических форм объясняется строением возбудителя и большим количеством факторов патогенности, присущих данной группе стрептококков.

Этиология

Клеточная стенка *Str. pyogenes* содержит цитоплазматическую мембрану, полисахарид, белки М, Т и R, липотейхоевые и тейхоевые кислоты. Капсула, образованная гиалуроновой кислотой, защищает бактерии от фагоцитоза и участвует в адгезии.

Белок М — основной фактор вирулентности стрептококков, обеспечивающий антифагоцитарную защиту, также способен стимулировать синтез антител, перекрестно реагирующих с антигенными детерминантами человека (миозин, тропомиозин сердца, антигены мозга, суставов). С помощью поликлональных сывороток удалось выделить более 80 серотипов этого белка. М-белок кодируется геном *emm*; в последние годы используют метод ПЦР для *emm*-генотипирования *Str. pyogenes*. Уже выделено более 200 *emm*-типов. Серотипы *Str. pyogenes* условно можно разделить на «глочные» и «кожные», соответственно, чаще вызывающие тонзиллофарингиты или пиодермии. Почти во всем мире проводят эпидемиологический мониторинг циркулирующих *emm*-типов *Str. pyogenes*. В России *emm*-типирование применяется для расследования эпидемических вспышек СГА-инфекции.

Иммунитет

Иммунитет к СГА является типоспецифическим, т.е. защищает от конкретного *emm*-типа стрептококка и не препятствует заболеванию другим серотипом. Поэтому ребенок может переболеть стрептококковыми заболеваниями много раз, инфицируясь каждый раз другим М-серотипом, и, став взрослым, уже иметь защитный титр антител ко многим, но не ко всем серовариантам ввиду их многочисленности (более 200). СГА продуцируют более 20 различных внеклеточных токсинов и ферментов.

1. Гемолизины придают стрептококкам способность к гемолизу эритроцитов на питательных средах (β -гемолиз). Стрептолизины S и O образуют

поры в клетках организма-хозяина, способствуя лизису не только эритроцитов, но и нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, макрофагов, эпителиальных и других клеток.

2. Протеазы — ферменты, разрушающие пептидные связи в белках. *SpeB* (кодируется геном *speB*) — цистенипротеаза очень широкого спектра действия, ингибирует фагоцитоз, способна повреждать как белки макроорганизма, так и стрептококка. Практически все изоляты СГА содержат ген *speB*, однако активность фермента *SpeB* может широко варьировать среди штаммов. С5а-пептидаза расщепляет С5а-фактор комплемента и таким образом также препятствует фагоцитозу.
3. Суперантигены — это семейство антигенов, обладающих способностью вызывать чрезмерную стимуляцию Т-лимфоцитов человека (до 25%), в отличие от обычного антигена, способного активировать только один из 10^5 – 10^6 наивных Т-клеток, что приводит к массовому высвобождению медиаторов Т-клеток (интерлейкина-2) и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α . Этот «цитокиновый шторм» («цитокиновая буря») лежит в основе лихорадки и шока.

В настоящее время известны 11 стрептококковых пирогенных экзотоксинов (*Streptococcal Pyrogenic Exotoxins* — SPE), являющихся суперантигенами — *SpeA* (токсин Дика), *SpeC*, *SpeG*, *SpeH*, *SpeI*, *SpeJ*, *SpeK*, *SpeL*, *SpeM*, *SSA* (стрептококковый суперантиген) и *SmeZ* (стрептококковый митогенный экзотоксин). Способность *Str. pyogenes* продуцировать те или иные экзотоксины появляется после инфицирования определенным бактериофагом. Токсины *SpeA* (токсин Дика), *SpeC* и *SSA* связывают с развитием скарлатины. *SpeA* и *SSA* ассоциированы с инвазивными заболеваниями и стрептококковым синдромом токсического шока. На эритрогенные токсины вырабатываются в макроорганизме антитоксические антитела.

Эпидемиология

Стрептококковые заболевания регистрируют во всех регионах земного шара. Болезни кожи чаще встречаются в жарких странах, тогда как острый тонзиллит, скарлатина — в странах с холодным и умеренным климатом. Болеют дети всех возрастов, начиная с периода новорожденности. Заражение происходит контактно-бытовым и воздушно-капельным путем. Возможна передача через зараженные продукты питания. Эпидемическую опасность представляют больные острым тонзиллитом, стрептодермией, пневмонией, скарлатиной и другими стрептококковыми заболеваниями, а также бактерионосители.

Патогенез

В патогенезе стрептококковых заболеваний большая роль принадлежит токсическому синдрому, связанному главным образом с действием эритрогенных (пирогенных) токсинов, а также аллергическому, обусловленному сенсibilизацией к белковым структурам стрептококка и разрушенным им тканям.

Клинические формы

Клинические формы стрептококковых заболеваний отражают различную направленность патологического процесса. Так, при пиодермии отчетливо проявляется местное септическое действие стрептококка, при остром тонзиллите, скарлатине — септический и токсический синдромы, а при возникновении кардита, гломерулонефрита ведущая роль принадлежит факторам аллергии.

Формально все клинические формы заболеваний, вызываемых стрептококками, можно отнести к инфекционным болезням. Однако при многих клинических вариантах стрептококковых заболеваний (острая ревматическая лихорадка, острый постстрептококковый гломерулонефрит, остеомиелит и др.) отсутствует или неярко проявляется важнейший отличительный признак инфекционной болезни — заразительность. В связи с этим в группу стрептококковых инфекций следует относить лишь те, которые имеют все признаки инфекционной болезни, а именно: заразительность, инкубационный период, циклическое развитие клинических симптомов и формирование специфического иммунитета. Этим признакам в полной мере отвечают заболевания, вызываемые β -гемолитическим СГА (скарлатина, острый тонзиллит, фарингит, рожа), и некоторые гнойно-воспалительные заболевания новорожденных, вызываемые стрептококками других групп (стрептодермия, флегмона, абсцесс и др.).

Скарлатина

Скарлатина — острое инфекционное заболевание с симптомами общей интоксикации, острого тонзиллита и высыпаниями на коже.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

► А38. Скарлатина.

Этиология

Возбудителем скарлатины является β -гемолитический СГА, способный к токсинообразованию, т.е. продуцирующий токсины А (токсин Дика, *SpeA*) или С (*SpeC*). Но все же решающая роль в возникновении скарлатины принадлежит анитоксическому иммунитету организма ребенка (к токсинам). Если в момент заражения анитоксический иммунитет отсутствует, то стрептококковая инфекция протекает как скарлатина. При наличии анитоксического иммунитета возникают тонзиллит, фарингит, бессимптомная инфекция, но не скарлатина.

Эпидемиология

Эпидемический процесс при скарлатине имеет периодические спады и подъемы каждые 2–3 года и многогодовые колебания с периодом 40–45 лет. Отчетливо выявляется сезонность — нарастание заболеваемости в осенне-зимние месяцы.

В настоящее время в РФ отмечается снижение заболеваемости скарлатиной. Тем не менее во всем мире наблюдается рост числа случаев скарлатины. Так, с 2011 г. существенно возросла заболеваемость скарлатиной в Южной Корее, Китае и Гонконге, что, возможно, свидетельствует о начале пандемии

скарлатины в Азии. Также с 2014 г. отмечается резкий рост заболеваемости в Англии и Уэльсе.

Скарлатина — антропонозная инфекция; источник инфекции — больной с типичной или стертой формой скарлатины или больной с любой другой формой стрептококковой инфекции, а также бактерионоситель.

Чаще болеют дети дошкольного и раннего школьного возраста. Дети 1-го года жизни болеют скарлатиной крайне редко, что объясняется трансплacentарным иммунитетом и физиологической асактивностью грудных детей к воздействию стрептококкового токсина.

Основной путь передачи инфекции — воздушно-капельный. Распространению заболевания способствует скученность детей в помещении. Заболеваемость зависит также от смены циркулирующих штаммов возбудителя в связи с миграцией людей, имеющих разный уровень антитоксического иммунитета.

Контагиозный индекс ориентировочно (поскольку не учитываются стертые и иннаппарантные формы инфекции) составляет 40%.

Больной скарлатиной заразен с самого начала болезни. Особенно большую эпидемиологическую опасность представляют больные со стертой формой скарлатины, а также больные с другими формами стрептококковой инфекции — тонзиллитом, фарингитом.

Патогенез

Развитие клинической картины скарлатины связано с токсическим, септическим и аллергическим воздействием стрептококка.

Внедряясь в слизистую оболочку или поврежденную кожу, стрептококк вызывает воспалительные изменения. По лимфатическим путям и поверхностным сосудам возбудитель проникает в регионарные лимфатические узлы, в крови появляются токсические субстанции β -гемолитического стрептококка, которые воздействуют на сердечно-сосудистую, нервную и эндокринную системы.

Считается, что токсическое воздействие обусловлено экзогенными пирогенными токсинами А (токсин Дика, *SpeA*), С (*SpeC*) и, возможно, *SSA* и включает в себя симптомы общей интоксикации с повышением температуры тела, сыпью, головной болью, рвотой. В наиболее тяжелых случаях возможны гемодинамические нарушения с кровоизлияниями в кору надпочечников, отек головного мозга, дистрофические изменения в миокарде, поражение вегетативной нервной системы вплоть до симпатикопареза.

Септические проявления скарлатины обусловлены воздействием жизнедеятельности клетки β -гемолитического стрептококка. Они характеризуются гнойными и некротическими изменениями на месте входных ворот и гнойными осложнениями. Септические проявления могут возникать в разные периоды заболевания. В ряде случаев септический компонент играет ведущую роль в клинической картине с первых дней болезни. Это проявляется поражением придаточных пазух носа, гнойным отитом, лимфаденитом, аденофлегмоной. При некротических отитах процесс может переходить на костную ткань, твердую мозговую оболочку, венозные синусы.

Аллергический компонент патогенеза обусловлен сенсибилизацией организма к β -гемолитическому стрептококку и антигенам разрушенных тканей.

Аллергия бывает наиболее выраженной на 2-й и 3-й неделе от начала скарлатины. Клинически аллергический синдром проявляется гломерулонефритом, кардитом, синовитом.

Иммунитет

В результате перенесенной скарлатины вырабатывается стойкий антитоксический иммунитет к набору пирогенных токсинов стрептококка, вызвавшего заболевание. Он сохраняется пожизненно. Антимикробный иммунитет типоспецифичен, т.е. он эффективен только в отношении того серотипа стрептококка, который вызвал данное заболевание.

У детей первых 6 мес жизни имеется трансплацентарный антитоксический иммунитет, полученный от матери, ранее болевшей скарлатиной, поэтому дети этого возраста скарлатиной практически не болеют. При отсутствии в крови ребенка антитоксического иммунитета к стрептококку любой его тип, способный к токсинообразованию, может вызвать скарлатину. В то же время антитоксический иммунитет при инфицировании β -гемолитическим стрептококком защищает ребенка от скарлатины, но не от другой клинической формы стрептококковой инфекции (тонзиллит, фарингит, рожа и др.).

Возможно, что раннее применение антибиотикотерапии у больных скарлатиной способствует быстрой элиминации стрептококка из организма и тем самым препятствует образованию напряженного антитоксического иммунитета, в связи с чем возможно повторное заболевание скарлатиной.

Патоморфология

Местные изменения проявляются отеком, гиперемией, лейкоцитарной инфильтрацией тканей. Отмечается катаральное, гнойное или некротическое воспаление.

Начальная фиксация возбудителя с развитием воспаления и регионарным лимфаденитом получила название первичного скарлатинозного комплекса. Всасывание токсинов из первичного аффекта сопровождается интоксикацией и появлением типичной скарлатинозной сыпи.

Сыпь мелкоочечная, возникает на заметно гиперемизированной коже. При микроскопии обнаруживают мелкие очажки поражений по типу периваскулярной инфильтрации и умеренного отека дермы. Эпидермис пропитывается экссудатом, возникают явления паракератоза, в дальнейшем роговой слой отторгается крупными пластинками (пластинчатое шелушение ладоней и стоп). Во внутренних органах (почках, миокарде, печени) наблюдают дистрофические изменения и интерстициальные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью эозинофильных миелоцитов, особенно типичных для скарлатины. Отмечают нарушения в микроциркуляторном русле. В головном мозге, вегетативных ганглиях возможны расстройства кровообращения и дистрофические изменения нейронов.

Глубина морфологических расстройств зависит от тяжести болезни и ее осложнений.

При развитии септических осложнений некротические процессы могут преобладать над гнойными. В таких случаях возникают некротические средние отиты, твердая флегмона шеи и др.

Клинические проявления

Инкубационный период при скарлатине составляет 2–7 сут. Он может укорачиваться до нескольких часов и удлиняться до 12 дней. Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела. Ребенок жалуется на боль в горле при глотании, головную боль, бывает однократная рвота. Через несколько часов от начала болезни на лице, туловище, конечностях появляется розовая точечная сыпь на гиперемизированном фоне кожи (рис. 3.94, см. цв. вклейку). На лице сыпь располагается на щеках и отсутствует на носу, подбородке, губах (рис. 3.95, см. цв. вклейку). Характерен внешний вид больного: глаза блестящие, лицо яркое, слегка отечное, пылающие щеки резко контрастируют с бледным носогубным треугольником (треугольник Филатова). В естественных складках кожи, на боковых поверхностях туловища сыпь более насыщена, особенно внизу живота, на сгибательной поверхности конечностей, в подмышечных впадинах, локтевых сгибах и паховой области (рис. 3.96–3.99, см. цв. вклейку). Здесь часто бывают темно-красные полосы в результате концентрации сыпи и геморрагического пропитывания (симптом Пастиа) (рис. 3.100, см. цв. вклейку). При скарлатине повышена проницаемость капилляров, что легко выявляется наложением жгута. Характерен белый дермографизм (рис. 3.101, см. цв. вклейку).

Отдельные элементы сыпи могут быть миллиарными, в виде мелких (с булавочную головку) пузырьков с прозрачной или мутноватой жидкостью. В более тяжелых случаях сыпь принимает цианотический оттенок, а дермографизм бывает прерывистым и слабо выраженным. Сыпь обычно держится 3–7 сут и, пропадая, не оставляет пигментации.

После исчезновения сыпи в конце 1-й — начале 2-й недели болезни начинается шелушение: на лице — в виде нежных чешуек; на туловище, шее, ушных раковинах — отрубевидное. Более обильно оно после миллиарной сыпи. Для скарлатины типично пластинчатое шелушение на ладонях и подошвах, проявляющееся сначала в виде трещин кожи у свободного края ногтя и затем распространяющееся с кончиков пальцев на ладонь и подошву (рис. 3.102, см. цв. вклейку). Кожа на конечностях отслаивается пластами. В настоящее время при скарлатине шелушение менее выражено.

Одним из постоянных и кардинальных признаков скарлатины остаются изменения в ротоглотке (рис. 3.103, см. цв. вклейку). Наблюдают яркую отграниченную гиперемию миндалин, дужек, язычка, но она не затрагивает слизистую оболочку твердого нёба. В 1-е сутки болезни часто удается увидеть точечную энантему, которая может стать геморрагической. Изменения в ротоглотке настолько ярко выражены, что они именуются, по выражению Н.Ф. Филатова, «пожаром в зеве», «пылающей ангиной».

Тонзиллит при скарлатине бывает катаральный, фолликулярный, лакунарный, но особенно свойственны этому заболеванию некротические поражения миндалин (рис. 3.104, см. цв. вклейку). В зависимости от тяжести некрозы либо поверхностные, в виде отдельных островков, либо глубокие, сплошь покрывающие поверхность миндалин. Они могут распространяться и за пределы миндалин: на дужки, язычок, слизистую оболочку носа и глотки.

Некрозы чаще имеют грязно-серый или зеленоватый цвет. Они исчезают медленно, в течение 7–10 сут. Катаральный и фолликулярный тонзиллиты проходят через 4–5 сут.

Соответственно своей выраженности поражение ротоглотки влияет на регионарные лимфатические узлы. Они становятся плотными, болезненными при пальпации. Увеличиваются в первую очередь тонзиллярные и переднешейные. В случаях, сопровождающихся некрозами, в процесс может вовлекаться шейная клетчатка, окружающая лимфатические узлы, и возникает клиническая картина периаденита и даже аденофлегмоны.

Язык в начале заболевания суховат, густо обложен серовато-бурым налетом, со 2–3-го дня начинает очищаться с кончика и боков, становится ярко-красным, с рельефно выступающими набухшими сосочками, похожим на малину («малиновый», «сосочковый», «скарлатинозный» язык). Этот симптом отчетливо выявляется между 3-м и 5-м днем, затем яркость языка уменьшается, но еще долго (2–3 нед) удастся увидеть увеличенные сосочки (рис. 3.105, см. цв. вклейку).

Выраженность симптомов интоксикации при скарлатине зависит от тяжести заболевания. Обычно интоксикация проявляется подъемом температуры тела, вялостью, головной болью, повторной рвотой. При тяжелых токсических формах температура тела повышается до 40 °С, отмечают сильную головную боль, многократную рвоту, вялость, иногда возбуждение, бред, судороги, менингеальные симптомы. Современная скарлатина часто не сопровождается интоксикацией при нормальной температуре тела.

Изменения сосудистой системы в начале заболевания проявляются преобладанием тонуса симпатической иннервации (тахикардия, повышение АД). Через 4–5 дней начинает преобладать тонус парасимпатической системы (брадикардия, приглушение тонов сердца, снижение АД). В этом периоде болезни нередко отмечают небольшое расширение границ относительной сердечной тупости, нечистоту I тона или систолический шум. На ЭКГ обычно выявляются синусовая брадикардия и аритмия. Эти изменения трактуют как «инфекционное сердце», в их основе лежат экстракардиальные влияния и лишь в редких случаях — поражение миокарда. Изменения сердечно-сосудистой системы обычно сохраняются в течение 2–4 нед, после чего бесследно исчезают.

В периферической крови отмечают нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево: СОЭ повышена.

Классификация

По А.А. Колтыпину, скарлатину делят по типу, тяжести и течению. По типу различают типичную и атипичную скарлатину.

К типичным относятся формы со всеми характерными для скарлатины симптомами: интоксикацией, тонзиллитом и сыпью. Типичные формы делятся на легкие, среднетяжелые и тяжелые. Тяжесть определяют по выраженности симптомов интоксикации и местных воспалительных изменений в ротоглотке. Тяжелые формы могут протекать в виде токсической (с выраженным токсикозом), септической (преобладание септических поражений) или токсико-септической форм. При тяжелых токсических формах возможно развитие синдрома токсического шока и гибель больного в течение нескольких часов.

К атипичным относят стертые (легчайшие) формы со слабовыраженными клиническими проявлениями, а также экстрафарингеальную форму (ожоговая, раневая и послеродовая) с первичным очагом вне ротоглотки. При экстрафарингеальной скарлатине сыпь появляется и бывает более насыщенной в месте входных ворот, есть симптомы интоксикации: лихорадка, рвота. Тонзиллит отсутствует, но может быть слабо выраженная гиперемия слизистой оболочки ротоглотки. Регионарный лимфаденит возникает в области входных ворот и менее выражен, чем при типичной скарлатине.

В последние годы скарлатина в большинстве случаев протекает в легкой форме, реже — в среднетяжелой (рис. 3.106, см. цв. вклейку). Тяжелые формы долгое время практически не встречались, однако в последние годы появляются сообщения о случаях тяжелой формы скарлатины, протекающей с синдромом токсического шока.

Течение

Течение скарлатины может быть гладким, без осложнений, а также негладким, с аллергическими или септическими осложнениями. При гладком течении патологический процесс заканчивается через 2—3 нед.

Осложнения

Различают септические (гнойные), токсические (синдром токсического шока) и иммунно-опосредованные негнойные осложнения скарлатины. Наиболее частыми септическими осложнениями скарлатины бывают лимфаденит, отит, синусит, гнойный артрит, мастоидит, пневмония, менингит. Они возникают как в ранние, так и в поздние сроки болезни и объясняются неадекватной антибактериальной терапией или особенностями макроорганизма. Сейчас рецидивы и гнойные осложнения у больных скарлатиной встречаются редко благодаря раннему применению антибиотиков, способствующих быстрой санации организма и исключению реинфекции при госпитализации.

Инфекционно-аллергические осложнения (острый постстрептококковый гломерулонефрит, синовит, острая ревматическая лихорадка) наблюдают обычно во 2-м периоде болезни, чаще на 2—3-й неделе.

Скарлатина у детей раннего возраста

Дети в возрасте до 1 года болеют скарлатиной очень редко. Клиническая картина у грудных детей имеет особенности. У детей с остаточным трансплацентарным иммунитетом скарлатина протекает как рудиментарная стертая инфекция. В этих случаях начальные симптомы выражены незначительно. Сердечно-сосудистый синдром мало заметен, температура тела невысокая. Сыпь слабая, иногда почти неразличимая, и быстро исчезает. Шелушение незначительное либо отсутствует. Диагностика может представлять большие трудности. У грудных детей, неиммунных к скарлатине, заболевание порой протекает по септическому типу с тяжелым некротическим тонзиллитом и многочисленными гнойно-некротическими осложнениями.

У детей раннего возраста (до 3 лет) при скарлатине редко наблюдают проявления аллергии и осложнения инфекционно-аллергической природы — нефрит, синовит, острую ревматическую лихорадку.

Диагноз

В типичных случаях диагноз скарлатины не представляет затруднений. Внезапное острое начало болезни, повышение температуры тела, рвота, боль в горле при глотании, ограниченная гиперемия дужек, миндалин, язычка, розовая мелкоочечная сыпь на гиперемизированном фоне кожи, бледный носогубный треугольник, увеличение регионарных лимфатических узлов служат основаниями для клинической диагностики скарлатины. Вспомогательным методом может служить картина периферической крови: нейтрофильный лейкоцитоз с небольшим сдвигом влево и повышение СОЭ.

Затруднения возникают при стертых формах и позднем поступлении больного в стационар. При стертых формах диагностическое значение имеют ограниченная гиперемия ротоглотки, явления лимфаденита, белый дермографизм и картина периферической крови. При позднем поступлении больного для постановки диагноза важны длительно сохраняющиеся симптомы: малиновый язык с гипертрофированными сосочками, петехии, сухость и шелушение кожных покровов. Очень важны в таких случаях эпидемиологические данные — о контакте ребенка с больным с другими формами стрептококковой инфекции.

Диагностика

Для лабораторного подтверждения диагноза важно выделение β -гемолитического стрептококка (*Str. pyogenes*) в посевах слизи из ротоглотки или методом экспресс-диагностики. Чувствительность посева на СГА из ротоглотки составляет около 90%. Техника взятия мазка и неправильная транспортировка клинического материала в лабораторию оказывают существенное влияние на чувствительность метода.

Экспресс-тест выявляет антиген группового полисахарида СГА в мазке из ротоглотки, его можно проводить в амбулаторных условиях, у постели пациента. Тест представляет собой полоски, работающие на основе иммунохроматографии или ИФА. Чувствительность теста — 70–90%, специфичность — 95%. Высокая специфичность данного теста говорит о том, что часть результатов могут быть ложноотрицательными. А более низкая чувствительность показывает невысокую вероятность ложноположительных результатов. Поэтому при положительном результате экспресс-теста диагноз стрептококковой инфекции можно считать подтвержденным, а при отрицательном результате нельзя исключать наличие СГА и необходимо произвести посев из ротоглотки.

Определение титра антистрептолизина О и других антител (антистрептокиназы, антидезоксирибонуклеазы В, антигиалуронидазы) позволяет проводить ретроспективную диагностику и не подходит для диагностики скарлатины в острый период заболевания. Повышение содержания антистрептолизина О свидетельствует о *перенесенной* стрептококковой инфекции и обнаруживается также при хроническом тонзиллите, гломерулонефрите. Уровень антител начинает расти в течение 1–3 нед после стрептококковой инфекции, достигает пика к 3–5-й неделе.

Дифференциальный диагноз

Скарлатину дифференцируют с псевдотуберкулезом, иерсиниозом, стафилококковой инфекцией, сопровождающейся скарлатиноподобным син-

дромом, токсикоаллергическим состоянием, корью, менингококкемией, энтеровирусной экзантемой, болезнью Kawasaki и др.

Лечение

Больных скарлатиной госпитализируют по клинико-эпидемиологическим показаниям. Больных с легкой и среднетяжелой формой лечат в домашних условиях. Госпитализация обязательна при тяжелых формах скарлатины и тогда, когда в домашних условиях невозможно изолировать больного и создать условия для его лечения. Пациентов помещают в боксы. Выписывают из стационара по клиническим показаниям после окончания курса антибиотикотерапии, обычно на 7–10-й день от начала заболевания. При лечении на дому необходимы изоляция больного в отдельной комнате и соблюдение санитарно-гигиенических правил при уходе за ним (текущая дезинфекция, индивидуальная посуда, предметы обихода и др.). Необходимо следить за соблюдением постельного режима во время острого периода болезни. Диета должна быть полноценной, с достаточным количеством витаминов, механически щадящей, особенно в первые дни болезни.

При скарлатине показано назначение антибактериальной терапии с целью сокращения длительности заболевания, предотвращения гнойных осложнений (мастоидит, этмоидит, абсцессы), уменьшения контагиозности пациента (через 24–48 ч после начала антибактериальной терапии пациент не заразен) и предотвращения острой ревматической лихорадки. Вероятность развития острой ревматической лихорадки без антибактериальной терапии стрептококковой инфекции составляет 2,1%, при лечении — в 0,3% случаев.

При отсутствии противопоказаний антибиотиком выбора по-прежнему остается пенициллин, так как до сих пор не регистрируются устойчивые к нему штаммы.

Длительность курса антибиотикотерапии в независимости от формы тяжести составляет 10 дней.

При лечении в домашних условиях дают феноксиметилпенициллин внутрь каждые 6 ч или амоксициллин. Альтернативными препаратами являются цефалоспорины I–III поколения (цефалексин, цефазолин, цефтриаксон, цефотаксим), а также защищенные пенициллины. Только пациентам с доказанной аллергической реакцией к β -лактамам рекомендуется использовать макролиды: клиндамицин или кларитромицин в течение 10 дней. Исключение составляет азитромицин, который назначается на 5 дней. Однако в этом случае следует учитывать, что в РФ есть штаммы (до 15–17%), устойчивые к макролидам, и при назначении этих препаратов следует определять чувствительность к ним выделенного СГА.

Прогноз

Прогноз благоприятный. При рационально проводимой терапии (ранняя пенициллинотерапия) течение болезни гладкое, осложнения возникают редко.

Профилактика

Специфическая профилактика скарлатины не разработана. Профилактические мероприятия включают раннее выявление и изоляцию больных скарлатиной и любой другой стрептококковой инфекцией. Согласно действующим

санитарным правилам, госпитализации в стационар подлежат дети со средне-тяжелыми и тяжелыми формами инфекции, дети и подростки из организаций с круглосуточным пребыванием (дома ребенка, детские дома, школы-интернаты, санатории, организации отдыха и оздоровления и другие); из семей, где имеются дети в возрасте до 10 лет, ранее не болевшие скарлатиной; больные из семей, где имеются лица, работающие в детских дошкольных образовательных организациях, хирургических и родильных отделениях, детских больницах и поликлиниках, молочных кухнях — при невозможности их изоляции от больного. Выписка больного скарлатиной из стационара осуществляется после клинического выздоровления, но не ранее 10 дней от начала заболевания. В детское учреждение (детский сад, первые 2 класса школы, организации круглосуточного пребывания детей) переболевшие допускаются только через 12 дней после клинического выздоровления. Больные ангинами из очага скарлатины, выявленные в течение 7 дней с момента регистрации последнего случая скарлатины, не допускаются в вышеперечисленные организации в течение 22 дней от начала заболевания.

Поскольку рациональная терапия больных скарлатиной и ангиной антибиотиками пенициллинового ряда, к которым стрептококки высокочувствительны, приводит к быстрому освобождению организма от возбудителя (в течение 1,5–2 сут), а скарлатина в настоящее время протекает в 80% случаев в легкой форме и реже дает осложнения, эти декретированные сроки изоляции, по-видимому, нуждаются в сокращении.

Диспансерное наблюдение

За лицами, переболевшими скарлатиной, устанавливается диспансерное наблюдение в течение месяца после выписки из стационара. Через 7–10 дней проводятся клиническое обследование и контрольные анализы мочи и крови, по показаниям — электрокардиограмма. Обследование повторяется через 3 нед. при отсутствии отклонений от нормы переболевшие лица снимаются с диспансерного учета. При наличии патологии, в зависимости от ее характера, переболевший направляется под наблюдение специалиста (ревматолога, нефролога и др.).

Стрептококковый тонзиллит (ангина)

Стрептококковый тонзиллит — одна из форм СГА-инфекции с локализацией воспалительного процесса в лимфоидной ткани ротоглотки, преимущественно в небных миндалинах. Сопровождается гиперемией миндалин с экссудатом или без него, интоксикацией, лихорадкой, болями в горле и реакцией регионарных лимфатических узлов.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
J03.0. Стрептококковый тонзиллит.

Эпидемиология

Источник возбудителя — больные стрептококковой инфекцией и здоровые носители β -гемолитического стрептококка. Инфекция передается воздушно-капельным и контактно-бытовым путем, а также через пищевые продукты.

Входные ворота и место размножения возбудителя — лимфоидная ткань глотки.

Стрептококковый тонзиллит чаще наблюдают у детей старше 3 лет, наиболее часто в возрасте от 5 до 15 лет. В возрасте до 1 года тонзиллит встречается редко в связи с наличием антитоксического и антимикробного иммунитета, полученного трансплацентарно, а также из-за недостаточной дифференцировки лимфоидной ткани ротоглотки.

Отмечаются подъемы заболеваемости тонзиллитом осенью и зимой, связанные с более тесным контактом детей. Переохлаждение, по-видимому, играет второстепенную роль.

Патогенез

Способность СГА поражать преимущественно эпителиальный покров лимфоидной ткани глотки связана с особенностями строения *Str. pyogenes*. Пили и наличие гиалуроновой капсулы способствуют адгезии стрептококка. Липотейхоевые кислоты являются основными адгезинами стрептококков и опосредуют первый этап адгезии. М-протеины также являются адгезинами и обеспечивают фиксацию возбудителя на миндалинах. Кроме того, они снижают фагоцитарную активность лейкоцитов на месте входных ворот и тем самым способствует повышенной восприимчивости ребенка к стрептококку. В макроорганизме CD46, CD44, фибронектин и другие белки выполняют роль рецепторов.

Патоморфология

Морфологические изменения при стрептококковом тонзиллите проявляются гнойным расплавлением лимфоидных фолликулов, скоплением в лакунах гнойных масс, некрозом поверхностного эпителия и, возможно, ткани миндалин.

В зависимости от морфологических изменений различают катаральный (без экссудата), фолликулярный, лакунарный и некротический тонзиллит.

При фолликулярном тонзиллите гнойное расплавление ткани миндалин отмечают в зоне единичных фолликулов, расположенных на свободной поверхности миндалин. При лакунарном тонзиллите гнойному расплавлению подвергаются лимфоидные фолликулы, расположенные по ходу небных миндалин. При некротическом тонзиллите в связи с некрозогенной активностью β -гемолитического стрептококка некротическими изменениям подвергаются не только лимфоидные фолликулы, но и участки стромы миндалин.

Клинические проявления

Стрептококковый тонзиллит начинается остро, с повышения температуры тела до 38–39 °С, озноба, головной боли и болей при глотании. Клиническая симптоматика достигает максимальной выраженности уже в 1-е сутки от начала заболевания. Больные жалуются на общую слабость, снижение аппетита, боль в горле, иногда с иррадиацией в ухо и боковые отделы шеи. В более тяжелых случаях возможны повторная рвота, бред, возбуждение, судороги. Характерен внешний вид больного: кожа сухая, лицо гиперемировано, на щеках румянец, губы яркие, красные, сухие, в углах рта заеды.

Изменения в ротоглотке обычно включают в себя яркую гиперемию, захватывающую мягкое нёбо, миндалины, заднюю стенку глотки, но иногда бывает отграниченная гиперемия миндалин и нёбных дужек. Миндалины увеличены преимущественно в результате инфильтрации и отечности. При лакунарном тонзиллите наложения располагаются в лакунах. Иногда наложения строго повторяют извитые лакуны, но нередко бывают мозаичными, т.е. они расположены не только в лакунах, но и в виде островков на миндалине или сплошь покрывают ее часть. Обычно эти наложения желтовато-белого цвета, легко снимаются шпателем и растираются между предметными стеклами, т.е. состоят из гноя и детрита.

При фолликулярном тонзиллите на миндалине появляются беловатые фолликулы диаметром 2–3 мм, несколько возвышающиеся над ее поверхностью. Они не снимаются тампоном или шпателем, так как представляют собой подэпителиально расположенные гнойные массы, образовавшиеся в результате разрушения лимфоидных фолликулов миндалин. Обычно микроабсцессы созревают и вскрываются, что сопровождается новым подъемом температуры тела и появлением на миндалинах поверхностно расположенных гнойных наложений в виде островков.

При некротическом тонзиллите пораженные участки ткани миндалин покрыты налетом с неровной, изрытой, тусклой поверхностью зеленовато-желтого или серого цвета, уходящим в глубь слизистой оболочки. Часто налеты пропитываются фибрином и становятся плотными. При попытке снять их остается кровоточащая поверхность. После отторжения наложений образуется дефект ткани, имеющий белесоватый цвет, неправильную форму, неровное, бугристое дно. Некрозы при стрептококковой инфекции могут распространяться за пределы миндалин — на дужки, язычок, заднюю стенку глотки.

Кроме характерных изменений в ротоглотке, у всех больных стрептококковым тонзиллитом отмечают увеличение регионарных лимфатических узлов. При пальпации они болезненные и плотные. Вовлечение в процесс лимфатических узлов пропорционально выраженности изменений в ротоглотке. Не характерны для тонзиллита стрептококковой этиологии ринит, кашель, осиплость голоса, конъюнктивит, стоматит и диарея.

Тяжесть тонзиллита определяют с учетом выраженности общих и местных расстройств, причем решающее значение имеют общетоксические нарушения: высота лихорадки, изменения ЦНС, сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Течение

Обычно стрептококковые тонзиллиты протекают остро, исход благоприятный. При своевременном лечении симптомы интоксикации и местные изменения в ротоглотке исчезают в течение недели и наступает период реконвалесценции.

Осложнения

Осложнения обусловлены в основном распространением процесса на близлежащие органы (гнойный лимфаденит, синусит, отит), при проведении

адекватной антибактериальной терапии встречаются редко. Так же как и при других формах стрептококковой инфекции, возможны инфекционно-аллергические осложнения — гломерулонефрит, острая ревматическая лихорадка и др. (см. «Скарлатина»).

У детей первых 3 лет жизни острый стрептококковый тонзиллит развивается относительно редко.

Диагностика и дифференциальная диагностика

В этиологической структуре всех острых тонзиллитов у детей *Str. pyogenes* встречается в 15–36% случаев. В большинстве случаев тонзиллит является проявлением острой вирусной инфекции (риновирусы, коронавирусы, аденовирусы и др.). Также тонзиллит является типичным проявлением ИМ, вызываемого ВЭБ, реже ЦМВ и ВГЧ-6. Доля других бактерий не превышает 10% (β -гемолитические стрептококки групп С и G, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma pneumoniae* и др.).

В связи с принципиальными различиями в тактике ведения больных стрептококковым тонзиллитом и тонзиллитами другой этиологии очень важно выявить пациентов с СГА-инфекцией, однако сделать это, ориентируясь лишь на клинические симптомы, невозможно. Для дифференциальной диагностики вирусного и стрептококкового тонзиллофарингита у детей старше 3 лет по клиническим признакам были предложены различные шкалы с балльной оценкой, среди которых наиболее широко используется шкала Сентора в модификации МакАйзека.

Стрептококковую ангину диагностируют на основании клинических данных (выраженная интоксикация, яркая гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, некротические изменения на миндалинах), эпидемиологического анамнеза (контакт с больным стрептококковой инфекцией) и положительных результатов лабораторного исследования.

В посевах слизи из ротоглотки обнаруживают β -гемолитический стрептококк («золотой стандарт» диагностики), также используют экспресс-тест для обнаружения антигена СГА.

Следует отметить, что в РФ обязательной диагностической процедурой у пациентов с острым тонзиллитом и наличием налета на миндалинах является бактериологическое обследование на дифтерию.

Лечение

Лечение больных стрептококковым тонзиллитом проводится по тем же принципам и теми же антибактериальными препаратами, что и скарлатина (см. «Скарлатина»), не менее 10 дней. Для снижения риска развития острой ревматической лихорадки после перенесенного тонзиллита лечение должно быть начато не позднее 9-го дня от начала заболевания.

С целью купирования болевого синдрома используют нестероидные противовоспалительные средства. После завершения курса антибактериальной терапии повторный анализ на обнаружение СГА или его антигенов не требуется.

Стрептококковый фарингит

Стрептококковый фарингит — воспалительное заболевание задней стенки глотки, вызванное *Str. pyogenes*.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра J02.0. Стрептококковый фарингит.

Клиническая картина

Заболевание начинается остро, с жалоб на боли при глотании, головную боль, боли в животе, рвоту и может сопровождаться подъемом температуры тела от субфебрильной до фебрильной. Болезненные ощущения в ротоглотке варьируют от слабых до достаточно выраженных, более интенсивные при пустом первом глотке и уменьшаются при глотании жидкости, пищи. Возникают сухость, раздражение и другие неприятные ощущения в области задней стенки глотки. Фарингоскопическая картина показывает резкое увеличение, гиперемию, отечность задней стенки глотки, иногда с нагноением фолликулов, поверхностными некрозами, изъязвлениями. Изменения на нёбных миндалинах отсутствуют. С большим постоянством отмечают болезненность и увеличение передне- и заднешейных лимфатических узлов. Так же как и тонзиллит стрептококковой этиологии, фарингит, вызванный *Str. pyogenes*, у детей до 2–3 лет встречается относительно редко.

Осложнения

На фоне стрептококкового фарингита возможно формирование заглоточного (парафарингеального) абсцесса, который возникает в окологлоточном пространстве в связи с воспалением и нагноением предпозвоночных лимфатических узлов. Воспаление возникает на фоне фарингита, так как лимфатические протоки узлов дренируют носоглотку и задние носовые ходы. Повышается температура тела, глотание затрудняется, беспокоят резкие боли в горле, появляются затрудненное дыхание, слюнотечение; ребенок отказывается от пищи. При фарингоскопии на задней стенке глотки, латеральнее средней линии, можно видеть припухлость округлой формы и упругой консистенции (или с явлениями флюктуации). Иногда абсцесс локализуется в носоглоточной области, вызывая затруднение носового дыхания и выбухание мягкого нёба. Воспалительный процесс иногда распространяется на пищевод, боковую поверхность шеи, в средостение, порой вызывает разрушение крупных сосудов шеи.

В Международной классификации болезней фарингит и тонзиллит, обусловленные *Str. pyogenes*, рассматриваются как отдельные нозологические формы с разными шифрами — J02.0 и J03.0. Однако в отечественных научных публикациях широко используется термин «тонзиллофарингит», в зарубежных источниках чаще используют обобщающий термин «фарингит» (в том числе экссудативный фарингит) для описания клиники фарингитов и тонзиллитов. Поскольку в большинстве случаев отмечается сочетанное поражение слизистой оболочки глотки и нёбных миндалин, термин «тонзиллофарингит», по-видимому, правомочен.

Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение

Не отличаются от стрептококкового тонзиллита.

Рожа

Рожа — одна из поверхностных форм стрептококковой инфекции, проявляется очаговым серозно-экссудативным или серозно-геморрагическим воспалением кожи и общетоксическими реакциями.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A46. Рожа.

Этиология

Возбудитель рожи — β -гемолитический СГА (*Str. pyogenes*), реже группы В, С, F или G.

Плохая высеваемость стрептококка из очага рожи, его крайне редкое выделение из крови больных побудили к поиску других возбудителей. Однако предположение о существовании дермотогенного серотипа стрептококка не получило подтверждения. Было установлено также, что стафилококк и другие гноеродные бактерии играют этиологическую роль при осложнениях рожи. Предполагают, что L-формы стрептококка участвуют в этиологии рецидивирующей рожи.

Эпидемиология

Источник инфекции — больной стрептококковой инфекцией или бактерионоситель. Нередко установить источник не представляется возможным.

Механизм передачи контактный, чаще при нарушении целостности кожных покровов (микротравмы, укусы, ожоги, царапины, опрелости) — экзогенный путь инфицирования; возможен воздушно-капельный путь, тогда возбудитель лимфо- или гематогенно заносится в кожу из очага в ротоглотке — эндогенное инфицирование.

В возникновении рожи играет роль индивидуальная предрасположенность ребенка. Чаще болеют дети раннего возраста, страдающие дерматитом и другими кожными заболеваниями.

Активизации процесса при рецидивирующей роже способствуют снижение факторов иммунной защиты, переохлаждение или перегревание, стресс, в этом случае происходит реверсия L-форм в бактериальные формы.

Наибольшую заболеваемость рожей отмечают в конце лета и осенью. Болезнь чаще встречается в виде спорадических случаев.

Дети болеют значительно реже, чем взрослые. Заражение новорожденных может произойти в процессе родов от матери или медперсонала, а также через инфицированный перевязочный материал.

Заболеваемость рожей в РФ в последние годы значительно снизилась, летальность практически равна нулю. Отмечается некоторый подъем заболеваемости в США и Европе.

Патогенез и патоморфология

Str. pyogenes, проникая экзо- или эндогенным путем, размножается в лимфатических сосудах дермы. Местный процесс формируется при условии исходной сенсibilизации кожи к гемолитическому стрептококку. В происхождении воспалительных изменений при роже наряду с токсинами стрептококка огромную роль играют тканевые биологически активные вещества, такие как гистамин, серотонин и другие медиаторы аллергического воспаления.

При отсутствии аллергии внедрение стрептококка приводит к развитию банального гнойного процесса. В пользу аллергического происхождения морфологических изменений в коже свидетельствуют плазматическое пропитывание дермы, серозный или серозно-геморрагический экссудат с выпадением

фибрина, некробиоз клеток, лизис эластических и коллагеновых волокон кожи, выраженные сосудистые изменения в виде фибринозного поражения стенок сосудов, набухания эндотелия, периваскулярной клеточной инфильтрации из лимфоидных, плазмощеточных и ретикулогистиоцитарных элементов.

Показано, что лимфоциты, пролиферирующие и дифференцирующиеся в коже, способны к иммунному ответу без дальнейшей миграции в периферические лимфоидные органы. У больных рожей основной процесс локализуется в дерме, ее сосочковом и сетчатом слоях. Здесь возникают поражение сосудов, геморрагии и некрозы, в развитии которых несомненная роль принадлежит иммунопатологическим процессам. При рецидивирующих формах заболевания выявляют расстройства гемостаза, регуляции капиллярного кровообращения и лимфообращения.

Следует отметить, что патогенез различных клинических форм рожи неодинаков. Первичная и повторная рожа относится к острой стрептококковой инфекции и возникает вследствие экзогенного инфицирования. Рецидивирующая рожа относится к хронической эндогенной стрептококковой инфекции и возникает нередко при лечении гормонами и цитостатиками. У детей рецидивирующую рожу наблюдают крайне редко.

Клинические проявления

Инкубационный период при роже длится от нескольких часов до 3–5 сут. Заболевание, как правило, начинается остро, но в некоторых случаях бывает продрома в виде недомогания, чувства тяжести в пораженной конечности, парестезии, болезненности в области регионарных лимфатических узлов.

Острое начало заболевания сопровождается головной болью, ознобом, повышением температуры тела до 38–40 °С; отмечают слабость, тошноту, рвоту. При тяжелых формах возможны бред, явления менингизма.

Через несколько часов (этот период может удлиняться до 1–2 сут) после возникновения симптомов интоксикации на коже пораженного участка развиваются эритема и выраженный отек, сопровождающиеся резкими болями. Воспалительный процесс может обнаружиться на любом участке тела, но чаще локализуется на коже лица, нижних конечностях (самая распространенная локализация), реже — верхних конечностях. Как правило, в очаге поражения кожа горячая на ощупь, болезненна и напряжена. Эритема быстро увеличивается, эритематозные пятна сливаются с вновь появляющимися, кожа становится глянцевой, иногда приобретает цианотический оттенок. Пораженный участок выступает над уровнем здоровой кожи, ограничен от нее воспалительным валиком с фестончатыми краями. Регионарные лимфатические узлы увеличены и болезненны. В ряде случаев на фоне эритемы и отека происходит отслойка эпидермиса, в результате чего в очаге появляются пузыри (буллы) овальной или округлой формы и различной величины, наполненные серозной геморрагической жидкостью.

Между общей интоксикацией и местными проявлениями существует параллелизм — буллезные элементы чаще наблюдаются при тяжелых формах болезни.

Классификация

По характеру местных проявлений различают эритематозную, эритематозно-буллезную, эритематозно-геморрагическую и буллезно-геморрагическую формы рожи.

По выраженности интоксикации выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы болезни.

По кратности заболевания различают первичную, повторную и рецидивирующую рожу, по распространенности местного процесса — локализованную, распространенную, метастатическую.

Выделяют также местные (флегмона, абсцесс, некрозы) и общие (сепсис, пневмония, синдром токсического шока и т.д.) осложнения рожи.

Эритематозная форма — наиболее частая форма рожи (50–60% случаев). При этой форме отмечается резко отграниченная гиперемия кожи с зигзагообразными очертаниями в виде зубцов, дуг, языков. Эритема может быть от едва заметной до синюшно-багровой, всегда сопровождается отеком, распространяющейся за пределы эритемы и захватывающей подлежащую жировую ткань. Иногда отечность приводит к сдавлению кровеносных сосудов, тогда преобладает отек, а эритема уходит на второй план. В очаге поражения больной ощущает жжение, напряжение, болезненность.

Регионарный лимфаденит иногда осложняется периаденитом и лимфангитом.

При *эритематозно-буллезной форме* на фоне отека и гиперемии образуются буллезные элементы, содержащие прозрачную жидкость. Элементы появляются в разные сроки, варьируют от небольших везикул до больших пузырей. В дальнейшем пузыри лопаются, их содержимое подсыхает, образуются корки серого или серо-желтого цвета, реже — эрозии и язвы с развитием грануляций.

Эритематозно-геморрагическая форма сопровождается появлением кровоизлияний на фоне отека и гиперемии в зоне воспаления. Их размеры варьируют от петехий до обширных экхимозов. Отмечают глубокое поражение кровеносных сосудов и лимфатических капилляров с развитием осложнений в виде некрозов и язв.

При *буллезно-геморрагической форме* возникают пузыри, пропитанные геморрагическим содержимым. Это наиболее тяжелая форма рожи, у детей она почти не встречается (рис. 3.107, см. цв. вклейку).

Выраженность общих симптомов интоксикации и местных воспалительных изменений кожи определяет тяжесть клинической формы заболевания.

Течение

Средняя продолжительность эритематозной формы рожи обычно не превышает 7–10 сут при своевременном и адекватном лечении. После исчезновения острых проявлений на месте эритемы начинается шелушение.

При буллезно-геморрагических формах после вскрытия пузырей образуются корки коричневого или черного цвета, иногда — эрозии и язвы.

После перенесенной рожи нередко длительно сохраняются застойная гиперемия, пастозность и пигментация кожи, шелушение, иногда развивается слоновость.

Особенности заболевания у новорожденных и детей первого года жизни

Рожа у новорожденных встречается крайне редко. Процесс чаще локализуется в области пупка и в течение 1 сут распространяется по передней брюшной стенке, спускается вниз на половые органы, переходит на спину и туловище. У грудных детей гиперемия кожи менее выражена, чем у старших, ограничительный валик неотчетлив. У новорожденных часто встречается распространенная (мигрирующая) форма рожи. Интоксикация может быстро нарастать, возникают гипертермия, беспокойство; ребенок отказывается от груди, возможны судороги, септикопиемия.

Рожа у детей 1-го года жизни также протекает тяжело, воспаление локализуется на месте опрелости кожи или на лице. Процесс быстро распространяется, могут развиваться сепсис, менингит.

Диагностика

Рожу диагностируют в основном на основании клинической картины. Второстепенное значение имеют лабораторные данные: в периферической крови — лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, эозинофилия, токсическая зернистость нейтрофилов; повышение СОЭ.

В более тяжелых случаях растет количество фибриногена в крови, изменены показатели свертывающей системы крови и фибринолитическая активность. Положительным оказывается С-реактивный белок.

Бактериологическое исследование крови, отделяемого нецелесообразно, исключением являются пациенты с иммунодефицитными состояниями, нейтропениями, онкологическими процессами. При серологических исследованиях выявляют антитела к антигенам стрептококка (антистрептолизин О).

Лечение

Антибактериальная терапия в неосложненных случаях проводится амбулаторно пероральными формами препаратов. Эффективны пенициллины, амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, цефалексин или клиндамицин, длительность курса терапии — 7–14 дней. Нестероидные противовоспалительные средства используют при выраженной инфильтрации кожи. В случаях буллезной рожи и при выраженных симптомах интоксикации допустимо применение глюкокортикоидных препаратов по 1–2 мг/кг в сутки в течение 3–5 сут.

Рецидивы после лечения аминопенициллинами встречаются в 10–12% случаев в течение года. Основной причиной рецидивирования считают внутриклеточную локализацию β -гемолитического СГА. Таким пациентам проводят бициллинопрофилактику бензатина бензилпенициллином с интервалом в 2–3 нед.

Инвазивные формы инфекций, вызванных стрептококками группы А

Инвазивная СГА-инфекция — это любая инфекция, при которой *Str. pyogenes* высевается из стерильных в норме участков макроорганизма. Патогенез этих опасных для жизни заболеваний связывают с экзогенными пирогенными токсинами (*Spe*) СГА, такими как *SpeA* и *SpeC* (участвуют в патогенезе скарлатины), цистеинпротеазой В (*SpeB*), *SSA* (стрептококковый суперанти-

ген) и др. Являясь суперантигенами, они запускают клональную пролиферацию Т-лимфоцитов с выбросом огромного количества провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм»), что клинически может приводить к синдрому токсического шока и полиорганной недостаточности. Стрептококки M 1, 3, 11, 12 и 28 серотипов вызывают до 50% заболеваний. Увеличение частоты и тяжести случаев инвазивных инфекций наблюдается с середины 1980 гг., что связывают с появлением высоковирулентных штаммов СГА.

К инвазивным относятся следующие клинические формы: некротизирующий фасциит, целлюлит, миозит, менингит, пневмония, послеродовой и неонатальный сепсис, остеомиелит, септический артрит, синдром стрептококкового токсического шока и др.

Пневмония

Пневмония, вызванная β -гемолитическим стрептококком (СГА), одна из форм инвазивной стрептококковой инфекции.

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра J15.4. Пневмония, вызванная другими стрептококками.

Пневмония, вызванная *Str. pyogenes*, протекает как бронхопневмония или интерстициальная пневмония, развивается чаще как осложнение ОРВИ или других инфекционных заболеваний (грипп, ветряная оспа, корь). В настоящее время встречается реже, тогда как до повсеместного использования антибиотиков *Str. pyogenes* был частым возбудителем пневмоний. При расследовании пандемии гриппа 1918 г. оказалось, что основной причиной смерти была пневмония, а вторым по значимости этиологическим агентом был *Str. pyogenes*.

В настоящее время наиболее часто болеют дети в возрасте 2–5 лет.

Морфологическая картина

В морфологической картине отмечают небольшие очаги некроза слизистой трахеобронхиального дерева. В последующем участки воспаления увеличиваются, сливаются друг с другом и захватывают целые доли легкого. Нередко в процесс вовлекается плевра, развиваются плеврит и эмпиема.

Клиническая картина

Заболевание начинается бурно, с выраженной интоксикации, лихорадки, озноба. Температура тела повышается до 39–40 °С, появляются боли в груди, кашель с мокротой, прожилками крови. Физикальные данные при стрептококковой пневмонии часто скудны, перкуторные изменения не характерны, хрипы выслушиваются непостоянно. При возникновении плеврита появляются изменения перкуторного звука и ослабленное дыхание на стороне поражения. Характерно развитие эмпиемы плевры.

Осложнения

Из осложнений могут развиваться медиастинит, перикардит, пневмоторакс. Возможно развитие стрептококкового инфекционно-токсического шока.

Диагностика

Стрептококковую пневмонию диагностируют на основании совокупных клинико-рентгенологических и лабораторных данных. Рентгенологическая картина включает в себя выраженные интерстициальные изменения с множе-

ственными округлыми очагами в разных фазах рассасывания. Иногда можно увидеть массивный инфильтрат. Для стрептококковой пневмонии типично увеличение лимфатических узлов корня легкого. В крови имеет место нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, СОЭ повышена.

Лечение

Для лечения стрептококковых пневмоний используют амоксициллин из расчета 80–90 мг/кг в сутки в 2 приема. Для пациентов с гиперчувствительностью 1-го типа к пенициллинам (анафилактические реакции) альтернативой являются макролиды (клиндамицин, кларитромицин, азитромицин). У детей с аллергией к пенициллинам не 1-го типа возможно использование цефалоспоринов. Длительность терапии: 10 дней — для пенициллинов и цефалоспоринов, 5 дней — для азитромицина.

При эмпиеме производят торакоцентез.

Некротизирующий фасциит (стрептококковая гангрена)

Некротизирующий фасциит (стрептококковая гангрена) — это молниеносно протекающий некроз мягких тканей и фасций, сопровождающийся выраженной интоксикацией и высоким уровнем летальности (до 30%).

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра М72.6. Некротизирующий фасциит.

Может быть полимикробной этиологии (тип 1), кластрициальной (тип 3) или вызванный *Str. pyogenes* (тип 2).

Клиническая картина

Некротизирующий фасциит стрептококковой этиологии может быть спровоцирован даже незначительной травмой кожных покровов. Заболевание обычно начинается остро, появляется резкая боль в пораженной области, лихорадка, озноб, интоксикация. При физикальном обследовании, особенно в начале заболевания, обнаруживаются лишь легкая гиперемия и отек кожи на месте поражения. Однако больной жалуется на сильную боль, а при пальпации отмечается резкая болезненность. Заболевание быстро, нередко за считанные часы, прогрессирует, очаг поражения увеличивается в размерах, симптоматика нарастает, боль увеличивается, кожа приобретает темно-красный или синеватый цвет, возникает распространенный отек. Резкая болезненность пораженной области может смениться утратой чувствительности, что объясняется гибелью кожных нервов. На этом фоне прогрессивно ухудшается общее состояние пациента. На поздних стадиях заболевание может осложняться развитием синдрома токсического шока.

Лечение

Показано хирургическое лечение — радикальное иссечение всех некротизированных тканей, санацию проводят ежедневно, иногда может потребоваться ампутация конечности. Чем позднее по времени проведено хирургическое вмешательство, тем выше летальность. Антибактериальная терапия проводится бензилпенициллином в комбинации с аминогликозидами, а также клиндамицином. Показаны инфузионная терапия, парентеральное питание, по возможности гипербарическая оксигенация.

Синдром стрептококкового токсического шока

Синдром стрептококкового токсического шока — тяжелое состояние, развивающееся на фоне инвазивной или неинвазивной СГА-инфекции и характеризующееся быстро прогрессирующим течением, токсикозом и высокой летальностью (50%).

Критерии диагностики

А. Гипотония: систолическое давление ≤ 90 мм рт.ст. у взрослых или ниже 5 перцентиля у детей.

В. 2 и более из следующих признаков:

1. Почечная недостаточность ≥ 177 мкм/л (≥ 2 мг/дл) для взрослых или увеличение в 2 и более раз выше возрастной нормы у детей.
2. Коагулопатия: тромбоциты $\leq 100 \times 10^9$ /л ($\leq 100,000$ /мм³) или ДВС, характеризующееся увеличением длительности свертывания крови, низким уровнем фибриногена и наличием продуктов деградации фибрина.
3. Поражение печени: повышение АСТ, АЛТ и общего билирубина в 2 и более раз выше возрастной нормы.
4. Респираторный дистресс-синдром, характеризующийся острым началом диффузных легочных инфильтратов и гипоксемией при отсутствии сердечной недостаточности или признаками повышенной проницаемости сосудов (остро начавшийся генерализованный отек, плевральные или перитонеальные выпоты с гипоальбуминемией).
5. Распространенная эритематозно-пятнистая сыпь, которая может шелушиться.
6. Некрозы мягких тканей, включая некротизирующий фасциит или миозит, или гангрена.

Подтвержденный случай — выделение СГА (*Str. pyogenes*) из стерильных в норме локусов (кровь, ЦСЖ, плевральная или перитонеальная жидкость, тканевая биопсия, хирургическая рана) и критерии диагностики А и В.

Вероятный случай — выделение СГА (*Str. pyogenes*) из нестерильных локусов (глотка, влагалище, поверхностное повреждение кожи, мокрота) и критерии диагностики А и В, если не определена другая причина болезни.

Лечение

β -лактамы антибиотики не только не эффективны, но могут усугубить ситуацию, воздействуя на грамотрицательную микрофлору с высвобождением липополисахарида клеточной стенки. Рекомендуется использовать клиндамицин, который подавляет синтез токсинов и блокирует синтез М-белка, тем самым облегчая фагоцитоз, или комбинацию бензилпенициллина и клиндамицина. Препаратами 2-й и 3-й линии могут быть ванкомицин и линезолид. Имеются данные об эффективности внутривенных иммуноглобулиновых препаратов.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите возбудителя скарлатины.
2. Перечислите основные клинические проявления скарлатины.
3. Перечислите лабораторные методы, используемые для диагностики стрептококкового тонзиллита.

4. Назовите принципы терапии скарлатины/стрептококкового тонзиллита/стрептококкового фарингита.
5. Какие клинические формы относят к инвазивным стрептококковым инфекциям?

Список литературы

1. Брико Н.И., Глушкова Е. Состояние и тенденции эпидемической ситуации по стрептококковой (группы А) инфекции в России в последние годы // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2018. Vol. 1. P. 10–16. <https://microbiol.elpub.ru/jour/article/view/241>.
2. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1417н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при скарлатине тяжелой степени тяжести» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.03.2013 № 27873).

СТАФИЛОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Стафилококковая инфекция — группа разнообразных по клинической картине инфекционных болезней, вызываемых бактериями рода *Staphylococcus*, обусловленных прямым проникновением возбудителя в ткань или воздействием экзотоксинов, и характеризующихся развитием гнойно-воспалительных очагов и интоксикацией (пиодермия, пневмония, эндокардит, остеомиелит и др.) или токсин-опосредованных состояний (синдром токсического шока, синдром ошпаренной кожи и др.).

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

- A05.0 — стафилококковое пищевое отравление;
- A41.0 — септицемия, вызванная *Staphylococcus aureus*;
- A41.1 — септицемия, вызванная другими уточненными стафилококками;
- A41.2 — септицемия, вызванная неуточненными стафилококками;
- A48.3 — синдром токсического шока;
- A49.0 — стафилококковая инфекция неуточненной локализации;
- B95.6 — *Staphylococcus aureus* как причина болезней, классифицированных в других рубриках;
- B95.8 — неуточненные стафилококки как причина болезней, классифицированных в других рубриках;
- G00.3 — стафилококковый менингит;
- J15.2 — пневмония, вызванная стафилококком;
- L00 — синдром стафилококкового поражения кожи в виде ожогоподобных пузырей;
- L02 — абсцесс кожи, фурункул и карбункул;
- L08.0 — пиодермия;
- L73 — другие болезни волосяных фолликулов;
- L73.2 — гидраденит гнойный;
- L74.8 — другие болезни мерокринных потовых желез;
- M00.0 — стафилококковый артрит и полиартрит;
- R23.2 — врожденная пневмония, вызванная стафилококком;
- R39.4 — неонатальная инфекция кожных покровов.

Этиология

Стафилококки (от др.-греч. σταφυλή — «гроздь винограда» и κόκκος — «зерно, ягода») — род бактерий семейства *Staphylococcaceae*, неподвижные грам-положительные кокки, диаметр клетки которых составляет от 0,6 до 1,2 мкм. Характерной особенностью представителей данного рода является расположение микробных клеток «виноградными гроздьями» в чистой культуре. Формы колоний на плотных питательных средах — округлые, выпуклые, пигментированные (белые, желтые, золотистые), на жидких — равномерное помутнение. Стафилококки — факультативные анаэробы, хемоорганотрофы с окислительным и ферментативным типом метаболизма, каталазопозитивные и оксидозо-негативные. Неспорообразующие, клетки обычно некапсулированные, однако некоторые виды могут образовывать капсулу.

Род *Staphylococcus* включает более 40 видов. Большинство из них условно-патогенные, колонизируют носоглотку, ротоглотку и кожные покровы. К наиболее значимым патогенным видам стафилококка относятся: золотистый (*S. aureus*), эпидермальный (*S. epidermidis*), сапрофитный (*S. saprophyticus*) и гемолитический (*S. haemolyticus*).

Эпидермальный стафилококк (*S. epidermidis*) — коагулазонегативный вид (CoNS), коменсал, наиболее часто колонизирует кожу и слизистые оболочки человека, но может вызывать сепсис, эндокардит, конъюнктивит, гнойную инфекцию ран и гнойные инфекции мочевыводящих путей у новорожденных, пациентов с центральными венозными катетерами, иммунокомпро-метированных лиц. Сапрофитный стафилококк (*S. saprophyticus*) — другой коагулазонегативный вид, являющийся частью нормальной вагинальной флоры, в основном вовлечен в инфекции мочеполового тракта, может вызывать острый цистит и уретрит. Гемолитический стафилококк (*S. haemolyticus*) — также коагулазонегативный вид, является частью микрофлоры человека и наиболее часто встречающийся в подмышечных впадинах, промежности и паховых областях. Является оппортунистическим патогеном, может вызывать локальные или системные инфекции, часто связанные с проведением медицинских манипуляций.

Наиболее патогенным для человека является вид *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк). Это объясняется способностью представителей данного вида образовывать большое количество как клеточносвязанных, так и экстрацеллюлярных продуктов, которые участвуют в колонизации и развитии инфекционного процесса, а также позволяют противостоять действию факторов иммунной системы макроорганизма. *S. aureus* относится к микроорганизмам, обладающим высоким колонизационным потенциалом. Основная экологическая ниша *S. aureus* — апокриновые железы, расположенные в передних отделах носовых ходов человека, а также в подмышечных ямках и паховых складках, коже промежности, что связано с высокой степенью сродства данного вида микроорганизмов к расположенным там эпителиоцитам. Условием для освоения *S. aureus* этой экологической ниши является способность бактерий противостоять действующим в ней механизмам антиинфекционной резистентности организма хозяина. Реже

отмечается носительство золотистого стафилококка в желудочно-кишечном тракте и влагалище. Возможность переноса возбудителя с наружных кожных покровов и слизистых оболочек во внутреннюю среду организма хозяина обуславливает возможность развития гнойно-септических процессов и послеоперационных осложнений. При этом могут поражаться различные органы и ткани.

К основным факторам патогенности *S. aureus* относят:

- ▶ Адгезины (протейн А (SpA), коллаген-связывающий протейн (Cpa), фибриногенсвязывающие протейны А и В и др.) — обеспечивают колонизацию тканей, играют ключевую роль в колонизации организма хозяина и развитии инвазивных форм заболеваний.
- ▶ Инвазины (протейны А и В, гиалуронидаза, нейраминидаза, стафилокиназа) — способствуют инвазии эпителиальных клеток верхних дыхательных путей и преодолению мукозного барьера, обеспечивают прохождение через слизистые и соединительнотканые барьеры, распространение во внутренней среде макроорганизма.
- ▶ Цитолитические токсины (гемолизины и др.) — способствуют успешной инвазии и пролиферации бактерий в организме хозяина.
- ▶ Пирогенные токсины (энтеротоксины, токсин синдрома токсического шока — TST) — могут вызывать лихорадку, рвоту и токсический шок, способны вызывать неспецифическую активацию Т-лимфоцитов.
- ▶ Другие: эксфолиативные токсины, нетоксичные ферменты, экзополисахариды и пр.

Стафилококки быстро приобретают устойчивость к широко применяемым антибиотикам. Антибиотикорезистентные штаммы стафилококка вызывают особенно тяжелые формы болезни. Особое значение представляют метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA). Глобальное распространение MRSA носит эпидемический характер. В стационарах Российской Федерации с конца 90-х годов XX века наблюдается рост инфекций, вызванных MRSA, удельный вес которых в ряде больниц достигает 30–70% среди всех инфекций, вызванных золотистым стафилококком, что приводит к низкой эффективности антимикробных препаратов и ухудшению качества оказания медицинской помощи. Риск летального исхода при инфекции, вызванной MRSA, возрастает почти в три раза по сравнению с пациентами, инфицированными метициллинчувствительными штаммами.

Стафилококки устойчивы во внешней среде. Одним из основных факторов, обеспечивающих золотистому стафилококку возможность длительно сохраняться в окружающей среде и выживать в организме хозяина, является способность микроорганизма формировать биопленки как на абиотических, так и на биотических поверхностях. В составе биопленок возбудитель более устойчив к действию биоцидов, а также иммунной системы макроорганизма. Биопленкообразование определяет развитие хронических заболеваний, обусловленных персистенцией возбудителя на поверхности внедряемых в организм человека искусственных материалов, в том числе протезов, катетеров, эндотрахеальных трубок, контактных линз и др.

Эпидемиология

Источниками стафилококковой инфекции могут быть как больные, так и бактерионосители. При этом здоровое носительство может быть постоянным или транзиторным. Особое значение имеет внутрибольничное распространение возбудителя, особенно MRSA. Наиболее опасны лица с открытыми гнойными очагами, а также с кишечными расстройствами и пневмонией. В этих случаях инфекция легко распространяется в окружающей среде. Дети в остром периоде болезни выделяют во внешнюю среду наибольшее количество патогенных штаммов стафилококков. После выздоровления «мощность» микробного очага быстро снижается и может наступить его полная санация, но весьма часто формируется длительное носительство.

Механизмы передачи стафилококковой инфекции весьма многообразны. Передача может происходить посредством аспирационного, контактного или фекально-орального механизмов. Предполагается и вертикальная передача, т.к. описаны случаи внутриутробной инфекции, вызванные золотистым стафилококком. Передача золотистого стафилококка может реализоваться как естественными путями, так и назокомиально. К естественным путям относятся воздушно-капельный, воздушно-пылевой, алиментарный и контактно-бытовой пути. Роль воздушно-капельного пути значительно возрастает в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ. При пищевом пути заражение происходит при употреблении пищевых продуктов, ранее инфицированных энтеротоксигенными штаммами возбудителя и содержащими энтеротоксины. Дети 1-го года жизни часто инфицируются также алиментарным путем — через молоко матери с маститом или трещинами соска, а также через инфицированные молочные смеси.

В условиях лечебных учреждений инфицирование пациента может быть связано как с экзогенным заражением, так и с эндогенным инфицированием. Большая роль при этом принадлежит контактному механизму передачи. Наиболее часто стафилококк передается инструментально-контактным путем. Ведущим фактором передачи при этом являются руки медицинского персонала, медицинская аппаратура, перевязочный материал и инструменты. Доказана роль стетоскопов, кнопок лифтов, клавиатуры и механических манипуляторов персональных компьютеров, телефонов (в т.ч. мобильных) в том числе при распространении MRSA-инфекции. Существенное значение имеет ангиогенный путь передачи. Контаминированные временные и постоянные сосудистые имплантаты, периферические и центральные венозные катетеры могут выступать факторами передачи инфекций кровотока. При сочетании воздушно-капельного и аппаратного путей передачи происходит инфицирование пациента вследствие контакта с ранее контаминированным аппаратом искусственной вентиляции легких. Частота колонизации аппаратов ИВЛ *S. aureus* может достигать 10%.

Наиболее восприимчивы к стафилококковой инфекции новорожденные и грудные дети. Это объясняется слабо выраженным местным антибактериальным иммунитетом дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта вследствие того, что секреторный иммуноглобулин А, играющий важную роль

в местной защите, у новорожденных не выделяется. Имеют значение также слабая бактерицидность слюны, повышенная ранимость слизистых оболочек и кожных покровов и др. Стафилококковая инфекция особенно легко возникает у детей, ослабленных какими-либо заболеваниями. В этих случаях даже апатогенные стафилококки могут обуславливать развитие инфекционного процесса.

Глобальные данные позволяют сегодня выделить группы риска развития заболеваний, вызванных, в том числе MRSA, и в том числе во внебольничных условиях: дети в возрасте до 2 лет; дети организованных коллективов; спортсмены (при контактных видах спорта); лица, употребляющие инъекционные наркотики; гомосексуалисты; военнослужащие; лица, пребывающие в учреждениях системы исполнения наказаний; лица, пребывающие в закрытых коллективах (проживающие в домах престарелых, приютах); ветеринары, владельцы домашних животных, работники свиноферм; ВИЧ-инфицированные; пациенты с осложнениями ОРВИ, гриппа или с тяжелой пневмонией; лица с колонизацией или инфекцией, вызванной MRSA, в анамнезе; пациенты, лечившиеся антибиотиками в течение последнего года.

Реальная заболеваемость стафилококковой инфекцией неизвестна, поскольку регистрируются только тяжелые формы и сепсис, а «малые» локализованные формы (пиодермия, фурункулез, инфицированные раны и др.), наиболее широко распространенные у детей, нигде не учитываются.

Стафилококковая инфекция чаще возникает спорадически, хотя нередко групповые или семейные заболевания и даже эпидемические вспышки в родильных домах, отделениях для новорожденных и особенно для недоношенных, в домах ребенка и др. Известны также крупные вспышки стафилококковых заболеваний в детских учреждениях в результате употребления инфицированной пищи. Острые желудочно-кишечные заболевания стафилококковой этиологии встречаются в течение всего года, но особенно часто — в теплое время.

Патогенез

Патогенез стафилококковой инфекции существенно зависит от характера инфицирования. При экзогенном инфицировании входными воротами являются кожа, слизистые оболочки ротовой полости, дыхательных путей и ЖКТ, конъюнктивы век, пупочная ранка и др. На месте внедрения стафилококк вызывает местное воспаление с некрозом и нагноением. Выраженность патологического процесса зависит от состояния местной защиты (целость кожных покровов и слизистых оболочек, активность секреторных иммуноглобулинов и др.), общей неспецифической резистентности, имеют значение также патогенность стафилококка, массивность инфицирования, предшествующая сенсибилизация и др.

При достаточно напряженном специфическом иммунитете проникновение стафилококка в организм ребенка не сопровождается заболеванием или патологический процесс остается локализованным. Происходит сравнительно быстрое отграничение очага, он скоро ликвидируется.

При сниженной резистентности организма к патогенному стафилококку под влиянием повреждающего действия его токсинов и ферментов возбуди-

тель и его токсины проникают из очага инфекции в кровь. Наступает бактериемия, развивается интоксикация. При генерализованной стафилококковой инфекции возможны поражения различных органов и тканей (кожа, легкие, ЖКТ, костная система и др.), развитие септицемии, септикопиемии, особенно у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

Следует подчеркнуть, что обнаружение стафилококка в крови не всегда указывает на сепсис. Бактериемия может быть транзиторной (стафилококк в крови не размножается). Большинство стафилококков поглощается макрофагами и гибнет в них. Однако если фагоцитоз оказывается незавершенным, стафилококки, поглощенные нейтрофилами, остаются внутри них жизнеспособными и при гибели лейкоцитов выходят в окружающую среду. Возникает персистирующая и длительная бактериемия, в результате которой могут образоваться метастатические очаги во внутренних органах.

В патогенезе стафилококковой инфекции наряду со специфическим патогенным действием возбудителя, его токсинов и ферментов большое значение имеет комплекс неспецифических изменений, возникающих в организме в результате нарушенных процессов обмена в органах и клетках, накопления биологически активных веществ и продуктов микробного распада. Их сенсibiliзирующее действие может способствовать развитию инфекционно-токсического шока.

Несмотря на своеобразие стафилококковой инфекции, связанное с многокомпонентностью токсина и политропностью возбудителя, патогенез заболевания, как и при других инфекциях, в основном определяется токсическим, аллергическим и септическим факторами.

Токсический компонент обусловлен поступлением в кровь стафилококкового токсина из местного очага воспаления. Клинически это проявляется симптомами интоксикации (повышение температуры тела, появление рвоты, ухудшение аппетита и др.).

Воздействие эритрогенного стафилококкового токсина может вызвать скарлатиноподобный синдром. Это обычно бывает у больных с тяжелыми гнойными очагами (пневмония, остеомиелит), но иногда скарлатиноподобная сыпь появляется и при местных гнойно-воспалительных очагах.

Аллергический компонент возникает вследствие циркуляции и распада микробных тел и изменения чувствительности организма к их белкам. Клинически это проявляется температурными волнами, аллергическими высыпаниями, припуханием лимфатических узлов, появлением различных инфекционно-аллергических осложнений (нефрит, артрит, синусит и др.).

Поскольку токсический и аллергический компоненты способствуют резкому снижению иммунитета, повышению проницаемости мембран и сосудистой стенки, создаются благоприятные условия для стафилококковой инвазии и реализации септического звена. Клинически это проявляется метастазированием гнойных очагов и формированием сепсиса.

Все 3 компонента отражают единый патогенетический процесс, но в каждом конкретном случае их выраженность неодинакова. Это зависит от многих причин, в первую очередь от иммунореактивности, предшествующей сенсibiliзации и возраста ребенка.

В патогенезе пищевых токсикоинфекций основное значение имеет массивность инфицирования, при этом важен как энтеротоксин, так и сам стафилококк. В остатках пищи, рвотных массах и испражнениях больных обычно обнаруживается патогенный стафилококк в огромных количествах, иногда в чистой культуре. Однако патологический процесс при пищевой токсикоинфекции обусловлен в основном поступившим с пищей энтеротоксином.

Патоморфология

На месте внедрения стафилококка (кожа, подкожная клетчатка, легкие, миндалины, кишечник) возникает местный воспалительный очаг, морфологически состоящий из скопления стафилококков, серозно-геморрагического экссудата, а также из некротически измененных тканей, окруженных лейкоцитарной инфильтрацией, с последующим образованием микроабсцессов. Возможно слияние мелких абсцессов в крупные очаги. Если входными воротами является кожа, образуются фурункулы, карбункулы, флегмона; при проникновении инфекции через слизистую оболочку ротоглотки развиваются ангины (лакунарная, фолликулярная, флегмонозная), паратонзиллярный абсцесс, стоматит и др. Первичные изменения могут локализоваться в легких, где появляются серозно-фибринозный экссудат и лейкоцитарная инфильтрация. Однако чаще формируются мелкие, иногда сливающиеся очаги абсцедирующей пневмонии, а в редких случаях — крупные очаги, располагающиеся субплеврально, с вовлечением плевры (фибринозно-гнойный плеврит) и развитием пневмоторакса. Часто в процесс вовлекаются бронхи (гнойно-некротический бронхит).

Стафилококковые заболевания ЖКТ сопровождаются катаральным, язвенным или некротическим поражением. Морфологические изменения в основном локализуются в тонкой кишке, но нередко поражается и толстая кишка. Отмечаются некроз эпителия, иногда и более глубоких слоев слизистой оболочки, инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек с выраженными расстройствами кровообращения (полнокровие, стазы, кровоизлияния), образование язв, иногда с перфорацией. Лимфоидный аппарат кишечника гиперплазирован, с распадом ретикулярных клеток и лимфоцитов в фолликулах.

При генерализации инфекции и возникновении сепсиса стафилококк гематогенным путем попадает в различные органы (кости, суставы, ЦНС, печень, почки и др.), где возникают метастатические очаги воспаления. Морфологически при этом определяются абсцессы в различных органах. В селезенке отмечается размножение ретикулярных клеток, в печени и миокарде — дистрофические изменения, в почках — лейкоцитарные инфильтраты, интерстициальный серозный нефрит.

Клиническая картина

Длительность инкубационного периода и клиническая симптоматика при стафилококковой инфекции значительно варьируют в зависимости от ее локализации — от нескольких часов (при гастроэнтероколитической форме) до 3—4 дней. Проявления стафилококковой инфекции полиморфны и зависят как от локализации первичного воспалительного очага, так и от его выраженности. Различают генерализованные (септицемия и септикопиемия) и лока-

лизованные формы. Развитие отдельных клинических форм также зависит от механизма — прямого проникновения в ткань (наиболее распространенный) или токсин-опосредованного.

В большинстве случаев встречается стафилококковая инфекция в виде локализованных форм с незначительными воспалительными изменениями, без интоксикации или в виде субклинической формы, при которой вообще нет видимых воспалительных очагов, отмечаются только небольшой субфебрилитет и изменения крови. У грудных детей при этом могут быть плохой аппетит и недостаточная прибавка массы тела. При посеве крови выделяют стафилококк. Однако локализованные формы — не всегда легкие заболевания, в ряде случаев они сопровождаются весьма тяжелыми клиническими симптомами с выраженной интоксикацией и бактериемией, что требует дифференцировать их с сепсисом.

Стафилодермии (пиодермии)

Наиболее частой локализацией стафилококковой инфекции у детей являются кожа и подкожная клетка — стафилодермии (рис. 3.108–3.110, см. цв. вклейку). При кожной стафилококковой инфекции быстро развивается воспалительный очаг с склонностью к нагноению и реакцией регионарных лимфатических узлов по типу лимфоаденита и лимфангита. К экзогенным факторам, способствующим развитию пиодермий и их рецидивов, относят нарушение целостности эпидермиса (микротравмы, мацерации кожи), загрязнение кожи, повышенное потоотделение, смещение рН кожи в щелочную сторону, действие высоких и низких температур. К эндогенным факторам риска развития заболевания относятся различные эндокринопатии, и прежде всего нарушение углеводного обмена (сахарный диабет), недостаточное поступление белков в организм, наличие тяжелых соматических заболеваний, гиповитаминоз, хронические интоксикации, наличие очагов стафилококковой инфекции в различных органах и тканях.

Различают поверхностные и глубокие стафилодермии. К поверхностным стафилодермиям относят: остиофолликулит, фолликулит, сикоз, везикулопустулез, эпидемическую пузырчатку новорожденных, эксфолиативный дерматит (болезнь Риттера), синдром стафилококковой обожженной кожи (SSSS), синдром стафилококкового токсического шока (TSS). К глубоким стафилодермиям относят: фурункул, фурункулез, карбункул, абсцесс, псевдофурункулез, гидраденит. Возможно также развитие стрептостафилодермий при сочетанном заражении стафилококком и стрептококком. Основным возбудителем стафилодермий является золотистый стафилококк.

Фолликулиты характеризуются воспалением волосяных фолликулов (все-го или устья), могут иметь различную локализацию и носить рецидивирующий характер (сикоз).

Везикулопустулез развивается в результате гнойного воспаления устьев мейерокринных потовых желез у новорожденных. Появлению везикулопустулеза предшествует потница. Вначале появляются множественные красные точечные пятна, затем на их поверхности появляются пузырьки с молочно-белым содержимым. Высыпания локализуются на туловище, в складках кожи, на волосистой части головы (рис. 3.111, см. цв. вклейку).

Эпидемическая пузырчатка новорожденных — поверхностное гнойное поражение кожи, появляется на 3–5-й день, реже — на 8–15-й день после рождения. Характеризуется появлением диссеминированных «вялых» пузырей (фликтен) с мутным содержимым на неинфильтрированной коже. На месте вскрывшихся пузырей остаются влажные эрозии, корки не образуются. Высыпания локализируются в области пупка, нижней части живота, аногенитальной области, области естественных складок, при обширном поражении — на коже груди, спины, конечностях, редко — на ладонях и подошвах. Характерно повышение температуры тела. Заболевание длится от нескольких дней до 2–3 нед. Эпидемическая пузырчатка высоко контагиозна для новорожденных. Заражение происходит от матерей и медицинских работников, страдающих пиодермией.

Эксфолиативный дерматит Риттера является наиболее тяжелой формой стафилодермии новорожденных и рассматривается как тяжелый вариант эпидемической пузырчатки новорожденных. Развивается у слабых, недоношенных детей. Выделяют три стадии болезни: эритематозную, эксфолиативную и регенеративную. Заболевание начинается с покраснения кожи, появления трещин, слущивания верхних слоев эпидермиса вокруг рта или около пупка. Затем появляется серозное пропитывание кожи и возникает эпидермоллиз, напоминающий ожог II степени. На различных участках кожного покрова появляются дряблые пузыри. В течение нескольких часов процесс распространяется от головы по всему кожному покрову. В течение 8–15 дней высыпания разрешаются с последующим шелушением. Рубцов не образуется. Заболевание протекает с высокой температурой тела до 40–41 °С, возможно развитие токсикосептического состояния и сепсиса.

Синдром стафилококковой обожженной кожи (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome — SSSS) — поражение кожи, аналогичное эксфолиативному дерматиту, наблюдающееся у детей в возрасте от 1 мес до 5 лет. Процесс обусловлен действием токсина (эксфолиатин А или В), вызывающего отслойку эпидермиса непосредственно под зернистым слоем. Клинически характеризуется появлением распространенных эритематозных пятнистых высыпаний, чаще всего после гнойного конъюнктивита, отита или инфекций верхних дыхательных путей. В паховых и подмышечных складках отмечаются очаги мацерации. Вокруг естественных отверстий скапливаются импетигиозные корки. Поражение кожи прогрессирует в течение 24–48 ч от скарлатиноподобной сыпи до спонтанных крупных пузырей. В течение 5–7 дней отмечается эпителизация эрозий с последующим отшелушиванием.

Синдром стафилококкового токсического шока (TSS) обусловлен действием токсина TSST-1. Факторами риска являются инфекции хирургических ран, ожоги, язвы, травмы кожи. Характеризуется внезапным повышением температуры тела, артериальной гипотонией, покраснением кожи и слизистых оболочек и полиорганной недостаточностью. Отмечается появление мелкоточечной пятнистой сыпи по всему кожному покрову, более выраженной вокруг очагов инфекции, редко наблюдается петехии, пузыри. Отмечается плотный отек, более выраженный на лице, кистях, стопах, в последующем (через 10–21 день от начала заболевания) — шелушение и слущивание эпидермиса на ладонях

и подошвах. Язык малинового цвета, отмечается нарушение общего состояния в виде мышечной слабости, боли в мышцах, головной боли, судорог, профузного поноса, рвоты, одышки. Летальный исход возможен у 5% больных.

При поражении слизистых оболочек возникает клиническая картина гнойного конъюнктивита, ангины.

Стафилококковая ангина у детей как самостоятельное заболевание встречается нечасто, обычно поражение зева стафилококковой этиологии появляется на фоне ОРВИ, инфекционного мононуклеоза, иногда вследствие обострения хронического тонзиллита, реже как результат сепсиса. Клинические проявления существенно зависят от основного заболевания, на фоне которого развивается стафилококковая ангина. Она сопровождается высокой температурой тела, симптомами интоксикации, болями в горле. На небных миндалинах появляются сплошные наложения, иногда переходящие на дужки, язычок. Реже они располагаются только в лакунах или бывают мелкоостровчатыми. Иногда ангина бывает фолликулярной. Наложения при стафилококковой ангине обычно гнойно-некротические, рыхлые, беловато-желтоватого цвета, сравнительно легко снимаются и легко растираются между предметными стеклами. Только в единичных случаях наложения при стафилококковой инфекции более плотные, частично пропитаны фибрином и трудно снимаются. При попытке их снять ткань миндалин кровоточит. Однако и такие наложения почти полностью растираются между предметными стеклами. При стафилококковой ангине можно отметить разлитую, диффузную и довольно яркую гиперемию слизистых оболочек зева без четких границ; ребенок жалуется на сильную боль при глотании; выражена реакция регионарных лимфатических узлов. Течение стафилококковой ангины довольно длительное. Температура тела и симптомы интоксикации сохраняются около 6–7 дней, очищение зева наступает на 5–7-й и даже на 8–10-й день болезни. Установить стафилококковую природу ангины без лабораторных методов практически невозможно, похожие изменения могут быть при стрептококковой, грибковой ангине и др.

Стафилококковые ларингиты и ларинготрахеиты развиваются, как правило, у детей в возрасте от 1 года до 3 лет на фоне ОРВИ. Начало болезни острое, с высокой температурой тела и быстрым появлением стеноза гортани. Морфологически при этом отмечается некротический или язвенно-некротический процесс в гортани и трахее. Стафилококковый ларинготрахеит часто сопровождается обструктивным бронхитом и нередко пневмонией. Клиническое течение стафилококкового ларинготрахеита практически совпадает с таковым ларинготрахеитов, вызванных другой бактериальной флорой.

Стафилококковая пневмония — особая форма поражения легких с характерной тенденцией к абсцедированию. Заболевание наиболее часто возникает у детей раннего возраста и, как правило, на фоне или после ОРВИ. Первичные изолированные стафилококковые пневмонии у детей наблюдаются редко. Чаще пневмония становится вторичным поражением легких при других очагах стафилококковой инфекции или метастатическим очагом при септикопиемии. Заболевание начинается остро или даже бурно, с высокой температуры тела и выраженных симптомов токсикоза, реже постепенно, с небольших

катаральных явлений. Однако вскоре и в этих случаях состояние больного резко ухудшается, температура тела достигает высоких значений, усиливается интоксикация, нарастает дыхательная недостаточность. Ребенок становится бледным, вялым, сонливым, отказывается от еды, срыгивает, нередко отмечаются рвота и другие диспепсические расстройства. Появляется одышка (до 60–80 дыханий в минуту) с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. При осмотре выявляется укорочение перкуторного звука, обычно с одной стороны (чаще справа), прослушиваются умеренное количество мелкопузырчатых влажных хрипов и ослабленное дыхание в зоне поражения. Можно отметить тахикардию, приглушение сердечных тонов, увеличение печени, селезенки, вздутие живота, расстройство стула.

Особенностью стафилококковой пневмонии является образование в легких на месте первичных очагов воздушных полостей — булл (пневмоцеле). Чаще возникает 1 полость или 2, но может быть и больше. Диаметр полостей от 1 до 5–10 см. Над очагом поражения перкуторно определяется высокий тимпанический звук, аускультативно — ослабленное или амфорическое дыхание. Обычно полости в легком появляются уже на спаде болезни и не проявляются какими-либо клиническими симптомами, поэтому обнаруживаются лишь при рентгенологическом исследовании. При инфицировании булл может развиваться абсцесс легкого, а при прорыве гнойного очага в плевру возникают гнойный плеврит и пневмоторакс. У больных стафилококковой пневмонией выявляются гиперлейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом формулы крови влево и высокая СОЭ. При длительном течении болезни развивается анемия. Прогноз при стафилококковой пневмонии серьезный. Летальность высокая.

При первичном стафилококковом очаге любой локализации может появиться *скарлатиноподобный синдром*. Чаще это бывает при стафилококковом инфицировании раневой или ожоговой поверхности, при остеомиелите, флегмоне, лимфоадените, панариции. Клинически заболевание сопровождается сыпью и напоминает скарлатину. Сыпь мелкоточечная, на гиперемизированном фоне, локализуется на боковых поверхностях туловища. После исчезновения сыпи начинается обильное пластинчатое шелушение. Могут быть разлитая гиперемия зева и «сосочковый язык». В отличие от скарлатины этот синдром всегда возникает на фоне какого-либо стафилококкового очага, сопровождается высокой температурой тела, выраженной интоксикацией. Высыпание появляется не в 1-й день болезни, как при скарлатине, а через 2–3 дня, иногда и позже. Диагноз подтверждают высевам стафилококка из первичного гнойного очага, а также из носа и зева.

Стафилококковые поражения желудочно-кишечного тракта весьма разнообразны как по локализации (слизистые оболочки рта — стоматиты, желудка — гастриты, кишечника — энтериты, колиты, желчной системы — ангиохолиты, холециститы), так и по тяжести. Нередко бывают сочетанные поражения (гастроэнтероколиты).

Стафилококковый стоматит часто встречается у детей, особенно раннего возраста. Проявляется яркой гиперемией слизистой оболочки полости рта, появлением афт или язв на слизистой оболочке щек, десен, языке, обиль-

ным слюнотечением. При этом температура тела всегда высокая, ребенок вял, капризен, отказывается от еды. Течение болезни довольно длительное (1,5–2 нед).

Тяжесть и течение стафилококковой кишечной инфекции зависят в первую очередь от возраста и преморбидного состояния ребенка, а также от пути проникновения инфекции (пищевой или контактный) и массивности инфицирования.

Наиболее частыми формами стафилококковой инфекции у детей старшего возраста являются гастрит и гастроэнтерит с алиментарным путем заражения (пищевая токсикоинфекция). У детей 1-го года жизни обычно наблюдаются энтериты и энтероколиты, причем они могут быть первичным проявлением стафилококковой инфекции в результате алиментарного (инфицированная стафилококком пища) или контактного заражения через инфицированные предметы ухода, руки персонала и др.

Контактный путь заражения детей раннего возраста нередко встречается в отделениях для детей грудного возраста при грубых нарушениях санитарно-противоэпидемического режима. Эта вторичная экзогенная стафилококковая инфекция, как правило, наслаивается на какие-либо нестафилококковые заболевания.

Энтериты и энтероколиты у детей 1-го года жизни часто бывают вторичными. В этих случаях они возникают на фоне какого-либо иного стафилококкового заболевания, когда стафилококк проникает в кишечник гематогенным путем из других очагов (пневмония, остеомиелит, пиелонефрит и др.). Это случается и в результате дисбактериоза, наступившего вследствие изменения внутренней среды организма и снижения иммунной защиты из-за основного заболевания или антибактериальной терапии.

Клинические проявления в значительной степени зависят от пути инфицирования. При употреблении инфицированной стафилококком пищи под влиянием энтеротоксина в желудке и особенно в тонкой кишке возникают острые воспалительные изменения разной выраженности. Энтеротоксин, всасываясь в кровь, оказывает мощное нейротоксическое и капилляротоксическое действие, в результате чего возможно развитие шокового состояния.

При энтерите и энтероколите, переданных контактным путем, в организм поступает небольшое количество стафилококка. Процесс развивается медленнее, при преимущественном воздействии самого стафилококка и в меньшей степени — энтеротоксина. Размножаясь в кишечнике, стафилококки обуславливают как местные изменения, так и общие симптомы интоксикации из-за всасывания токсина в кровь. Клинические проявления в этих случаях будут зависеть от скорости размножения стафилококка в кишечнике, массивности поступления энтеротоксина в кровь, от состояния желудочно-кишечного тракта, совершенства иммунной защиты и многих других факторов.

Гастрит и гастроэнтерит (пищевая токсикоинфекция). Инкубационный период составляет 2–5 ч. Заболевание начинается остро или даже внезапно, с многократной, часто неукротимой рвоты, резкой слабости, головокружения, сильных болей в эпигастральной области, повышения у большинства больных

температуры тела. Больной бледен, кожа покрывается холодным потом, пульс слабый, частый, тоны сердца приглушены, артериальное давление снижено. Живот обычно мягкий, болезненный в эпигастральной области, печень и селезенка не увеличены. Могут появиться симптомы острейшего гастрита без расстройства стула, но у большинства детей поражается тонкая кишка с нарушением стула (гастроэнтерит). Стул жидкий, водянистый, с примесью слизи, 4–6 раз в сутки. В тяжелых случаях развивается токсикоз с дегидратацией, иногда отмечаются судороги, потеря сознания. Болезнь может закончиться летально.

При легких формах заболевание проявляется тошнотой, 2–3-кратной рвотой, болями в животе. Симптомов интоксикации обычно нет или они слабо выражены. Болезнь заканчивается в течение 1–2 сут полным выздоровлением.

Клинические проявления зависят от того, первично поражение кишечника стафилококком или вторично.

Первичные стафилококковые энтерит и энтероколит начинаются остро или постепенно в зависимости от патогенности и инфицирующей дозы стафилококка. В ряде случаев болезнь может развиваться по типу пищевой токсикоинфекции, как и у детей старшего возраста. При этом появляются рвота, жидкий водянистый стул, повышается температура тела. Если в процесс вовлекается преимущественно тонкая кишка (энтерит), стул бывает непереваренным, содержит большое количество жидкости, примесь слизи и зелени. Однако чаще процесс распространяется и на толстую кишку (энтероколит). В этих случаях в испражнениях много слизи и нередко прожилки крови, стул учащенный, обильный, водянистый. Ни тенезмов, ни податливости ануса при этом нет. Кишечные явления держатся долго, до 2–3 нед и более. Несмотря на длительность дисфункции, общее состояние детей при легких формах нарушается умеренно. Явления интоксикации незначительны, дегидратация не развивается. Однако ребенок плохо ест, масса тела не прибавляется, отмечается нечастая (2–3 раза в день), но упорная рвота, нередко бывает субфебрильная температура. Без адекватной терапии болезнь постепенно прогрессирует и может сопровождаться выраженными явлениями токсикоза и дегидратации.

Вторичные энтерит и энтероколит проявляются кишечной дисфункцией на фоне других симптомов стафилококковой инфекции. При вовлечении в патологический процесс кишечника состояние ребенка ухудшается, повышается температура тела, появляется рвота (1–2 раза в день), ухудшается аппетит. Стул становится частым, жидким, с примесью слизи и нередко крови. Течение болезни в этих случаях длительное, волнообразное. Возможно развитие тяжелых токсических состояний с дегидратацией. Нормализация функциональной деятельности желудочно-кишечного тракта не всегда параллельна ликвидации других очагов стафилококковой инфекции.

При прогрессировании заболевания у детей раннего возраста возможно возникновение язвенного энтероколита с перфорацией кишечника, развитием перитонита и кишечного сепсиса. Состояние ребенка при этом крайне тяжелое, рвота и стул учащаются, нарастают токсикоз и эксикоз, развиваются анорексия, дистрофия и анемия. Отмечается длительное повышение темпера-

туры тела, иногда она бывает субфебрильной. Прогноз в этих случаях серьезный и зависит от возраста и преморбидного состояния ребенка.

Стафилококковый менингит — одна из самых тяжелых форм стафилококковой инфекции. Стафилококковые менингиты составляют 2–3% от общей заболеваемости гнойным менингитом. Особенностью стафилококковых менингитов является склонность к затяжному волнообразному течению, абсцедированию и частому вовлечению в воспалительный процесс вещества головного мозга. Характерно формирование тяжелых остаточных изменений ЦНС (гидроцефалия, эпилепсия и др.).

Поражения мочеполовой системы стафилококковой этиологии проявляются в виде уретрита, цистита, пиелита, пиелонефрита, очагового нефрита. Клинические симптомы, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс мочевыводящих путей и почек, не отличаются от аналогичных проявлений, вызванных другой бактериальной флорой. При исследовании мочи обнаруживают лейкоцитуррию, гематурию, цилиндрурию, протеинурию.

Стафилококковый остеомиелит характеризуется ознобом, лихорадкой и болью пораженной кости. Впоследствии и мягкие ткани над зоной поражения становятся красными и отекающими. Может наблюдаться суставная инфекция, что часто приводит к суставному выпоту, предполагая септический артрит.

Стафилококковый сепсис — наиболее тяжелое проявление стафилококковой инфекции, чаще встречается у детей раннего возраста и преимущественно у новорожденных и недоношенных. Входные ворота инфекции разнообразны: пупочная ранка, кожные покровы, желудочно-кишечный тракт, легкие, миндалины, уши и др. В зависимости от входных ворот и путей распространения различают пупочный, кожный, легочный, кишечный, отогенный, тонзиллогенный сепсис.

При остром течении сепсиса заболевание развивается бурно, состояние ребенка очень тяжелое. Отмечаются высокая температура тела, иногда с ознобом, выраженная интоксикация, на коже могут быть петехиальные и другие высыпания. Вторичные септические очаги появляются в различных органах (абсцедирующая пневмония, абсцессы, флегмона кожи, остеомиелит, гнойный артрит, гнойные процессы в печени и почках и др.) (рис. 3.112–3.113, см. цв. вклейку). Возможны септические эндокардиты, перикардиты, интерстициальные миокардиты и др. Изменения крови включают в себя высокий нейтрофильный лейкоцитоз (иногда лейкопению) со сдвигом формулы влево вплоть до миелоцитов, повышение СОЭ.

Течение болезни может быть молниеносным и быстро привести к смерти. Однако такое течение сепсиса встречается нечасто, вероятнее подострое, вялое течение. В этих случаях долго отмечается субфебрильная температура с немотивированными подъемами. Симптомы интоксикации выражены нерезко. Дети плохо сосут, срыгивают, периодически может быть рвота. Кривая нарастания массы тела становится плоской, развивается гипотрофия, отмечаются потливость, лабильность пульса, увеличение печени, селезенки, иногда умеренная желтуха. Часто бывают вздутие живота, расширение сети вен на передней брюшной стенке и грудной клетке, расстройство стула.

При таком течении стафилококкового сепсиса связь с первичным очагом — входными воротами гнойной инфекции — не всегда удается проследить, а новые метастатические септические очаги клинически проявляются не так бурно, как при остром стафилококковом сепсисе. Довольно часто сепсис у детей раннего возраста сопровождается упорными нарушениями функции желудочно-кишечного тракта.

Клинические проявления сепсиса у детей раннего возраста очень полиморфны, в патологический процесс вовлекаются все органы и системы, причем поражения некоторых из них порой доминируют и сепсис выступает «под маской» другого заболевания (ОРВИ, пневмония, энтероколит и др.). Особенно трудно диагностировать сепсис у детей, недостаточно эффективно леченных антибиотиками, у которых острота процесса затушевывается, но санация организма от стафилококка не происходит.

В литературе встречаются описания разнообразных вариантов сепсиса у детей, но в каждом случае при установлении диагноза следует ориентироваться на комплекс симптомов: длительную, более или менее выраженную интоксикацию, умеренную или высокую температуру тела, наличие нескольких гнойных очагов, изменения белой крови, нарастающую анемию, отстаивание прибавки массы тела и др. Важное значение имеет и высеив стафилококка из крови и гнойно-воспалительных очагов.

Стафилококковая инфекция у новорожденных и детей первого года жизни

Заболевания новорожденных связаны в первую очередь с инфицированностью матери. Заражение ребенка может произойти в антенатальном периоде, при прохождении родовых путей и постнатально.

При инфекционно-воспалительных заболеваниях у матери плод заражается гематогенным путем, через маточные трубы или в плодном пузыре, восходящим путем из влагалища. Возможно заражение плода во время родов, особенно при преждевременном отхождении околоплодных вод и предлежании плаценты.

Частое возникновение и тяжесть стафилококковой инфекции у новорожденных объясняются незавершенностью и незрелостью различных органов и систем, несовершенством иммунной системы (слабость местного иммунитета в связи с отсутствием секреторного IgA), недоразвитием неспецифических факторов защиты (незавершенный фагоцитоз), слабостью естественных барьерных функций кожи, слизистых оболочек, лимфатических узлов, печени. Альтеративно-дегенеративный тип воспаления, свойственный новорожденному, слабость пролиферативных явлений способствуют генерализации стафилококковой инфекции и возникновению сепсиса.

Диагностика

Стафилококковую инфекцию диагностируют прежде всего на основании обнаружения гнойных очагов воспаления. Поскольку аналогичная клиническая симптоматика как локальных, так и генерализованных форм инфекции может быть и при других бактериальных заболеваниях, решающее значение в установлении этиологии имеют лабораторные методы исследования. Основным методом диагностики является микробиологический. Для этого проводят

забор биологического материала из очага (отделяемое из ран, кровь, ликвор, мокрота, моча и др.) с последующей цитобактерископией мазков, окрашенных по Граму, и посевом на обогатенные питательные среды. Учитывая широкую распространенность антибиотикорезистентных штаммов стафилококка и MRSA, после обнаружения изолятов проводят их обязательное исследование на определение антибиотикочувствительности. Дополнительно в отдельных случаях применяются метод ПЦР или серологические методики.

Лечение

Лечение больных со стафилококковой инфекцией должно быть строго индивидуальным. При легких формах локализованной стафилококковой инфекции у детей старшего возраста обычно ограничиваются симптоматической терапией. При тяжелых и среднетяжелых формах применяют комплексную терапию, включающую системные антибиотики. По показаниям применяют хирургические методы лечения.

Обязательной госпитализации подлежат больные с тяжелыми формами стафилококковой инфекции независимо от возраста. Новорожденных и особенно недоношенных детей госпитализируют при легких проявлениях стафилококковой инфекции.

При стафилококковых поражениях кожи у детей применяют цефазолин внутривенно или цефалексин внутрь. Учитывая резистентность некоторых штаммов стафилококков, а также в случае тяжелого течения инфекции предпочтение отдают цефалоспорином 3-го и 4-го поколения (цефтриаксон, цефатоксим, цефепим и др.). При инфекциях, вызванных MRSA, в качестве стартовой терапии назначают ванкомицин или клиндамицин, а также линезолид.

При поверхностных формах пиодермий рекомендуется использование топических антисептиков, антибактериальных препаратов наружного действия. Антибактериальные средства системного действия назначают при распространенных, глубоких, хронических, рецидивирующих пиодермиях, при отсутствии эффекта от наружной терапии, наличии общих явлений (лихорадка, недомогание) и регионарных осложнений (лимфаденит, лимфангит), локализации глубоких пиодермий на лице. Режим больного пиодермией предполагает рациональный уход за кожей как в очаге поражения, так и вне его. Запрещается мытье при диссеминированном процессе. Волосы в области расположения пиодермических элементов рекомендуется состричь.

При остром сепсисе, абсцедирующей деструктивной пневмонии, менингоэнцефалите назначают одновременно два антибиотика внутривенно в максимальных возрастных дозах.

Принципы терапии стафилококковых поражений желудочно-кишечного тракта не отличаются от таковых при кишечных инфекциях, вызванных другими возбудителями. Объем и характер терапии зависят от возраста ребенка, топика поражения, тяжести состояния и преморбидного фона. Базисную терапию составляют диета, регидратация, сорбенты и пробиотики.

В предыдущие годы в России при затяжном и рецидивирующем течении, а также в случае тяжелых генерализованных форм в составе комплекс-

ной терапии использовался *Иммуноглобулин человека антистафилококковый*. Действующим началом препарата являются иммуноглобулины, обладающие активностью антител, нейтрализующих стафилококковый экзотоксин (альфа-стафилолизин). У взрослых пациентов также использовался *Анатоксин стафилококковый очищенный*, который содержал от 10 до 14 ЕС стафилококкового анатоксина, обезвреженного формалином и теплом, очищенного от балластных белков. В составе комплексного лечения и профилактики гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, вызванных бактериями рода *Staphylococcus*, также используют *Стафилококковый бактериофаг*. С профилактической целью препарат используют для обработки послеоперационных и свеженеинфицированных ран, а также для профилактики внутрибольничных инфекций по эпидемическим показаниям. Важным условием эффективной фаготерапии является предварительное определение чувствительности возбудителя к бактериофагу и раннее применение препарата.

Профилактика

Основой профилактики стафилококковой инфекции в детском учреждении являются неуклонное соблюдение санитарного противоэпидемического режима (дезинфекция предметов обихода, правильная уборка помещений и др.), своевременное выявление и изоляция больных — источников инфекции. Особенно тщательно все профилактические и противоэпидемические мероприятия должны проводиться в родовспомогательных учреждениях (использование комплектов разового белья, ношение персоналом масок и др.). Помимо выявления и изоляции заболевших (матери или ребенка), следует выявлять носителей патогенных полирезистентных штаммов стафилококков среди ухаживающего персонала и отстранять их от работы, контролировать соблюдение персоналом санитарно-гигиенических правил ухода за ребенком, хранения питательных смесей, асептического содержания индивидуальных сосок, посуды и других предметов ухода. Не реже 2 раз в год родильные дома закрывают для проведения дезинфекции и косметического ремонта.

В детских учреждениях особое внимание уделяется ежедневному осмотру персонала кухни. От работы отстраняют тех, у кого имеется любая клиническая форма стафилококковой инфекции (гнойничковые заболевания рук, стафилококковые заболевания верхних дыхательных путей, миндалин и др.).

С целью предупреждения заносов стафилококковой инфекции в детское соматическое или инфекционное отделение детей со стафилококковыми заболеваниями следует госпитализировать только в индивидуальный бокс. Для предупреждения распространения стафилококковой инфекции в детском учреждении обязательна индивидуализация всех предметов ухода за ребенком (игрушки, посуда, белье и др.).

Для повышения невосприимчивости детей к стафилококковой (особенно кишечной) инфекции имеет значение грудное вскармливание. В нашей стране детально разработаны методологические подходы и принципы эпидемиологического надзора за MRSA. Каждый выявленный случай инфекции, вызванной MRSA, в медицинской организации требует пристального внимания и оперативного взаимодействия службы бактериологов, госпитальных эпидемиологов

и клиницистов с целью проведения противоэпидемических мероприятий. Все случаи выделения MRSA у пациентов подлежат учету. Специфическая профилактика стафилококковой инфекции не разработана.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите основные патогенные виды стафилококков.
2. Перечислите клинические формы стафилококковой инфекции.
3. Какой диагностический метод исследования можно отнести к основным?
4. Перечислите принципы лечения стафилококковой инфекции.
5. Перечислите принципы профилактики стафилококковой инфекции.

Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пиодермиями, 2015 (разработаны Российским обществом дерматовенерологов и косметологов).
2. Федеральные клинические рекомендации «Эпидемиология и эпидемиологический мониторинг инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка», 2014 (разработаны Национальной ассоциацией специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи).

ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Пневмококковая инфекция — группа инфекционных заболеваний человека, вызываемых пневмококком, имеющих всеобщую распространенность, поражающих преимущественно детей первых пяти лет жизни и проявляющихся разнообразными симптомами с возможным развитием инвазивных (бактериемия, пневмония, менингит, сепсис) и неинвазивных форм (пневмония без бактериемии, острый гнойный средний отит, синусит и др.).

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A40.3. Сепсис, вызванный *Streptococcus pneumoniae* (пневмококковый сепсис).

B95.3. *Streptococcus pneumoniae* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

G00.1. Пневмококковый менингит.

H66.0. Острый гнойный средний отит.

J01.4. Острый пансинусит.

J01.8. Другой острый синусит.

J01.9. Острый синусит неуточненный.

J06.9. Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная.

J13. Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*.

M00.1. Пневмококковый артрит и полиартрит.

Этиология

Пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) — представитель нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей человека. Исторически возбудитель известен как диплококк Вейксельбаума и диплококк Френкеля. По современной классификации, пневмококки отнесены к семейству *Streptococcaceae*,

роду *Streptococcus*. Пневмококки представляют собой грамположительные кокки овальной или сферической формы размером 0,5–1,25 мкм, располагающиеся попарно, иногда в виде коротких цепочек. Поскольку дистальный конец каждой пары заострен, кокки имеют форму ланцета, за что их раньше называли ланцетовидными диплококками. Пневмококки имеют хорошо организованную капсулу, которая выполняет защитную функцию, препятствуя опсонизации и последующему фагоцитозу. По строению полисахарида капсулы в настоящее время различают более 90 серотипов пневмококков. Серотип определяет степень вирулентности пневмококка, уровень устойчивости к антибиотикам, форму и тяжесть заболевания. Распространение серотипов варьирует в зависимости от возраста, практики применения антибактериальной терапии, клинических проявлений, географического местоположения и сезона. Вместе с тем, за развитие 70–80% тяжелых (инвазивных) форм инфекции ответственны только 15–20 серотипов. Штаммы пневмококков, не образующих капсулу, не патогенны для человека. Кроме капсулы, выраженными биологическими свойствами обладает С-субстанция — холинсодержащая тейхоевая кислота, входящая в состав клеточной стенки пневмококков. Пневмококки плохо растут на обычных питательных средах, но хорошо развиваются на сывороточном или асцитическом агаре, создавая мелкие округлые колонии с зеленым окрашиванием среды. На сахарном бульоне образуют муть и осадок. Пневмококки относительно устойчивы во внешней среде. В высушенной мокроте они сохраняются в течение 1–2 мес, на инфицированных пленках — 1–2 нед, при кипячении погибают мгновенно, а при температуре 50–60 °С — в течение 10 мин. Пневмококки высокочувствительны к обычным дезинфицирующим растворам.

Эпидемиология

По данным ВОЗ, пневмококковая инфекция в настоящее время является самой распространенной и самой опасной из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой болезней и до внедрения универсальной вакцинации ежегодно приводила к смерти 1,6 млн человек. К концу 2018 года пневмококковая вакцина была введена в календари прививок в 145 странах, а глобальный охват иммунизацией достиг 47%. По оценкам, введение вакцинации против пневмококковой инфекции позволило снизить глобальную смертность с 2000 к 2015 году на 51%. В 2015 году в мире было зарегистрировано 3,7 млн случаев тяжелых инвазивных форм пневмококковой инфекции и 294 тыс. случаев смерти от пневмококка. Большинство детей, умерших от пневмококка (81%), страдали от пневмонии. В связи с недостаточным уровнем диагностики пневмококковой инфекции в РФ данные ее статистического учета не отражают истинного уровня заболеваемости. Для определения заболеваемости пневмококковой инфекцией в России в 2019 году был использован метод экстраполяции путем соотнесения с соответствующими данными других стран, прежде всего Европы. Таким образом, бремя пневмококковой инфекции у детей в возрасте младше 5 лет в России выглядит следующим образом: на 1 случай менингита приходится 11 случаев бактериемии, 110 пневмоний и 1100–1300 отитов. Согласно оценкам, проведенным в РФ, частота носительства пневмо-

кокков нарастает в течение первого года жизни, достигая 15%, а в ряде случаев выше. Особенно высока частота носительства в детских дошкольных учреждениях. В начальной школе частота носительства снижается до 35%, в старших классах — до 25%. Взрослые, проживающие совместно с детьми, имеют более высокий уровень носительства (18–29%), чем проживающие без детей (6%). Источником пневмококковой инфекции являются больные и здоровые носители пневмококков. Бактериовыделители и больные легкими локализованными (неинвазивными) формами инфекции играют ключевое эпидемиологическое значение в распространении возбудителя. Механизм передачи — аэрогенный, основной путь — воздушно-капельный. При условии широкого распространения пневмококка в популяции риск развития тяжелых инвазивных форм не одинаков. Основными группами риска являются дети младше 5 лет жизни и взрослые старше 65 лет. Именно в этих возрастных группах регистрируется наибольшее количество тяжелых форм и наибольшая летальность. Кроме того, независимо от возраста высокий риск имеют люди с анатомической или функциональной аспленией, хроническими заболеваниями сердца, легких, печени или почек; сахарным диабетом; с ликвореей; врожденным или приобретенным иммунодефицитом (включая ВИЧ); гематологическими аутоиммунными и генерализованными злокачественными заболеваниями; получающие иммуносупрессивную терапию, в том числе кортикостероидами; после трансплантации органов, костного мозга и после кохлеарной имплантации. Риск тяжелого течения значительно возрастает при сочетанном течении с гриппом и другими респираторными вирусными инфекциями. Большинство случаев инвазивной пневмококковой инфекции спорадические, вспышки нехарактерны. После перенесенной пневмококковой инфекции формируется типоспецифический иммунитет — исключительно к тому серотипу пневмококка, который вызвал заболевание. При носительстве стойкий иммунитет, как правило, не формируется.

Патогенез

Пневмококки могут поражать любые органы и системы, особенно дыхательные пути, придаточные пазухи носа и полость среднего уха, способны преодолевать гематоэнцефалический барьер. Выделяют 4 этапа: адгезию, инвазию, воспаление и шок. При инфицировании пневмококками происходит колонизация носоглотки с последующей элиминацией бактерии, формированием носительства или развитием клинически манифестного заболевания. Формирование носительства — обязательный фактор патогенеза всех форм пневмококковой инфекции и основной триггер распространения антибиотикоустойчивых штаммов. Исход зависит от вирулентности пневмококков и состояния иммунной системы. Неспецифические механизмы местного иммунитета, в том числе присутствие индигенных микроорганизмов в носоглотке, значительно ограничивают размножение пневмококка. Напротив, вирусные инфекции дыхательных путей способствуют развитию заболевания. В патогенезе поражения легкого при пневмококковой инфекции особое место отводится нарушениям функции реснитчатого эпителия бронхов, а также изменениям химического состава и реологических свойств бронхиального

секрета. Из первичного очага поражения пневмококки начинают распространяться с током лимфы и крови, формируя пролонгированную бактериемию. Клинически это может проявляться инфекционно-токсическим синдромом и сепсисом, но возможна и бессимптомная бактериемия. Преодолевая гематоэнцефалический барьер, развивается гнойный менингит или менингоэнцефалит. Распространение инфекции контактным бронхогенным путем способно привести к возникновению гнойного плеврита, перикардита, эпидурального абсцесса, эмпиемы. Пневмококковая бактериемия иногда заканчивается развитием остеомиелита, гнойного артрита, абсцесса мозга. В тяжелых случаях пневмококковая инфекция сопровождается развитием реологических и гемодинамических нарушений вплоть до возникновения диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, острой надпочечниковой недостаточности, отека и набухания вещества мозга.

Клиническая картина

Выделяют инвазивные и неинвазивные формы пневмококковых заболеваний. При инвазивных формах возбудитель проникает в исходно стерильные органы и ткани. К инвазивным формам относят бактериемию без видимого очага инфекции и сепсис, менингит, пневмонию с бактериемией, перикардит, артрит. К неинвазивным формам заболевания относят бронхит, пневмонию без бактериемии, острый средний отит, синусит, конъюнктивит и др. Клинические проявления острого бронхита, синуситов, острого среднего отита, вызванного пневмококком, не отличаются от таковых при других бактериальных инфекциях. Диагностика основывается на дополнительных лабораторных тестах, позволяющих идентифицировать возбудителя или его ДНК.

Пневмококковая пневмония

Пневмококк играет первостепенную роль в качестве возбудителя пневмоний и является самой частой причиной бактериальных внебольничных пневмоний в целом. У детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет пневмококк, как этиологический фактор, может составлять до 70% и более случаев. Пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, чаще других осложняется эмпиемой легких, что приводит к летальному исходу (до 2/3 случаев для эмпиемы).

Крупозная пневмония (англ. *сroup* — каркать) — острое воспаление легких, характеризующееся быстрым вовлечением в процесс доли легкого и прилежащего участка плевры. Заболевание встречается преимущественно у детей старшего возраста. У детей грудного и раннего возраста крупозная пневмония бывает крайне редко, что объясняют недостаточной реактивностью и особенностями анатомо-физиологического строения легких (относительно широкие межсегментарные соединительнотканые прослойки, препятствующие контактному распространению воспалительного процесса). При крупозной пневмонии отмечается стадийность морфологических изменений. Обычно патологический процесс начинается в задних и заднебоковых отделах правого легкого в виде небольшого фокуса воспалительного отека, который быстро увеличивается, формируя фазу гиперемии и серозной экссудации (стадия прилива) с размножением в экссудате пневмококков; в дальнейшем патологический процесс всту-

идет в фазу миграции лейкоцитов и выпадения фибрина (стадия гепатизации) с последующим постепенным рассасыванием элементов экссудата — лейкоцитов и фибрина (стадия разрешения). У детей патологический процесс редко распространяется на всю долю, чаще поражается лишь несколько сегментов. Заболевание начинается остро, нередко с озноба и болей в боку, усиливающихся при глубоком дыхании. С первых часов появляются сухой кашель, головная боль, слабость, разбитость, высокая лихорадка (до 39—40 °С). Дети возбуждены, иногда бредят. Быстро возникают симптомы крупозной пневмонии: короткий болезненный кашель с небольшим количеством вязкой стекловидной мокроты, гиперемия щек, раздувание крыльев носа, учащенное поверхностное дыхание, герпетические высыпания на губах и крыльях носа, иногда цианоз губ и кончиков пальцев; на стороне поражения можно видеть отставание грудной клетки при дыхании и ограничение подвижности нижнего края легкого. При локализации процесса в нижней доле правого легкого ввиду поражения плевры боли ощущаются не только в грудной клетке, но и в животе, имитируя заболевание органов брюшной полости (аппендицит, перитонит, панкреатит и др.). При локализации процесса в верхней доле правого легкого у детей могут появляться менингеальные симптомы. Изменения в легких претерпевают весьма характерную эволюцию. В 1-й день болезни в типичных случаях на стороне поражения можно отметить тимпанический оттенок перкуторного звука, затем в течение нескольких часов этот звук постепенно сменяется притуплением. К концу 1-х суток на высоте вдоха начинают выслушиваться крепитация и мелкопузырчатые влажные, а также сухие хрипы. На высоте клинических проявлений (2—3-и сутки болезни) притупление в зоне поражения становится резко выраженным и над очагом поражения начинает выслушиваться бронхиальное дыхание, иногда шум трения плевры, а также голосовое дрожание и бронхофония. Кашель при этом усиливается, становится менее болезненным и более влажным, иногда мокрота приобретает красновато-коричневый цвет, нарастает одышка, усиливается цианоз губ и лица. В периферической крови на высоте заболевания отмечается нейтрофильный лейкоцитоз, увеличивается содержание палочкоядерных до 10—30%, иногда бывает сдвиг формулы до юных и миелоцитов, часто выявляется токсическая зернистость нейтрофилов, типичны анэозинофилия, умеренный моноцитоз; СОЭ повышена. Стадия разрешения обычно начинается на 5—7-й день болезни. Симптомы интоксикации ослабевают, критически или литически снижается температура тела. В легких ослабевает бронхиальное дыхание, исчезают голосовое дрожание и бронхофония, вновь появляется обильная крепитация. В процессе рассасывания экссудата бронхиальное дыхание становится жестким, а затем везикулярным, исчезает укороченный перкуторный звук. На рентгенограмме можно видеть основные стадии развития крупозной пневмонии. В стадии прилива отмечаются незначительное понижение прозрачности в зоне пораженного участка, усиление легочного рисунка ввиду полнокровия сосудов. В стадии гепатизации выявляется выраженное понижение прозрачности участка пораженного легкого, напоминающее картину ателектаза. Стадия разрешения проявляется медленным восстановлением прозрачности пораженного участка легкого. В ряде случаев определяется жидкость в плевральной полости

(плевропневмония). Общая продолжительность болезни — около 3–4 нед, длительность лихорадочного периода — в среднем 7–10 дней, полное восстановление структуры и функции легких наступает через 1–1,5 мес.

Пневмококковый менингит

Это наиболее тяжелая форма гнойного менингита у детей, по частоте занимая второе место после менингококкового менингита. Заболевание обычно встречается у детей первых пяти лет жизни. В старшем возрасте пневмококковый менингит развивается вторично, при отсутствии адекватной антибактериальной терапии первичных очагов инфекции, или в группах риска.

Поражение мозговых оболочек обычно возникает вторично, вслед за другими проявлениями пневмококковой инфекции. В редких случаях первичный очаг установить не удастся. Возбудитель проникает в мозговые оболочки в результате бактериемии. Заболевание обычно начинается остро, с повышения температуры тела до высоких значений, но у ослабленных детей температура может остаться субфебрильной и даже нормальной. Дети раннего возраста становятся беспокойными, кричат, часто срыгивают. Нередко первыми симптомами бывают судороги, тремор, гиперестезия, выбухание большого родничка и нарушение сознания. Менингеальный синдром часто неполный и неярко выраженный. В тяжелых случаях он может вообще отсутствовать. У большинства больных заболевание сразу начинается как менингоэнцефалит. В этих случаях с 1-го дня нарушается сознание, появляются тремор конечностей, судороги, резкое психомоторное возбуждение, переходящее в сопор и кому. Рано появляются очаговые симптомы поражения черепных нервов, чаще отводящего, глазодвигательного и лицевого, возможны моно- и гемипарезы. У детей старшего возраста нередко возникает клиническая картина отека и набухания мозга с его вклиниванием в большое затылочное отверстие. Спинномозговая жидкость мутная, гнойная, зеленовато-серого цвета. При отстаивании быстро выпадает осадок, отмечается нейтрофильный плеоцитоз (500–1200 клеток в 1 мкл). Содержание белка обычно высокое, количество сахара и хлоридов понижено. В периферической крови выявляются лейкоцитоз с резким сдвигом влево, анэозинофилия, моноцитоз, возможны умеренная анемия и тромбоцитопения; СОЭ повышена. Летальность при пневмококковом менингите может достигать 20% и выше.

Пневмококковая бактериемия

В большинстве случаев (до 80%) бактериемия протекает в виде лихорадки без очага инфекции. Частота встречаемости бактериемии, обусловленной именно *S. pneumoniae*, составляет 8–22% у детей раннего возраста.

Пневмококковый сепсис

Является жизнеугрожающей формой пневмококковой инфекции, смертность при которой достигает 20–50%. Клинически пневмококковый сепсис не отличим от менингококкемии. Заболевание начинается обычно остро.

характерны высокая лихорадка, выраженные симптомы интоксикации с последующим появлением на коже характерных геморрагических элементов неправильной формы, в центре которых, так же как и при менингококкемии, формируются участки некроза. Быстро прогрессируют явления инфекционно-токсического шока с гипотонией, нарушением сознания, бледностью кожных покровов, снижением диуреза вплоть до полной анурии. При молниеносном (фульминантном) течении пневмококкового сепсиса в гемограмме характерны лейкопения, анемия, тромбоцитопения. Смерть, как правило, наступает в результате кровоизлияния в надпочечники. В ряде случаев проявления пневмококкового сепсиса сочетаются с менингитом или менингоэнцефалитом. Пневмококковый конъюнктивит возникает в результате аутоинфицирования у больных пневмонией или при заражении от других лиц.

Диагностика

Точно диагностировать пневмококковую инфекцию можно только после выделения возбудителя или его ДНК из очага поражения, крови, ликвора или мокроты. При пневмонии для исследования берут мокроту или другие респираторные образцы — трахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж и др., при подозрении на сепсис и бактериемию — кровь, гнойное отделяемое или воспалительный экссудат при других заболеваниях. Патологический материал подвергается микроскопии. Выявление грамположительных диплококков ланцетовидной формы, окруженных капсулой, дает основание для предварительной диагностики пневмококковой инфекции. Для установления принадлежности выделенных диплококков к пневмококкам используют комбинированные типоспецифические сыворотки. В первые дни пневмококкового менингита возбудителя можно обнаружить в спинномозговой жидкости, где он располагается как вне-, так и внутриклеточно. С целью выделения чистой культуры производят посев исследуемого материала на кровяной, сывороточный или асцитический агар. На питательных средах пневмококк дает рост мелких прозрачных колоний. Обязательным является определение чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. Дополнительно к бактериологическому исследованию этиологическая расшифровка возможна при помощи метода ПЦР, латексной агглютинации (при менингите), а также с помощью современных иммунохроматографических экспресс-тестов по выявлению антигена пневмококка в моче (при пневмонии) или спинномозговой жидкости (при менингите). Повсеместное серотипирование пневмококков, выделенных прежде всего от больных с инвазивными формами инфекции, в настоящее время не проводится. Определение серотипов циркулирующих пневмококков осуществляется в основном в рамках эпидемиологического мониторинга.

Лечение

При всех манифестных клинических формах пневмококковой инфекции назначается антибактериальная терапия. При локализованных формах лечение проводят препаратами широкого спектра (пенициллины, цефалоспорины или макролиды). Выбор зависит от клинической формы, преморбидного

фона и текущих рекомендаций с учетом данных об антибиотикорезистентности циркулирующих штаммов. В зависимости от тяжести состояния назначают пероральные или парентеральные формы антибиотиков. В настоящее время устойчивость пневмококка к антибиотикам — глобальная проблема, затрудняющая борьбу с пневмококковой инфекцией во всем мире, которая осложняет лечение пациентов с пневмококковой инфекцией и требует применения антибактериальных средств второй и третьей линий. Антибиотикорезистентные свойства пневмококка обусловлены его способностью приобретать чужеродные гены от других микроорганизмов. Наиболее часто они выявляются при остром среднем отите и гайморите. Основным фактором развития антибиотикорезистентности у пневмококка является нерациональный прием антибактериальных препаратов. При среднетяжелой форме внебольничной пневмонии у детей без отягощенного преморбидного фона препаратом выбора является амоксициллин, в остальных случаях — цефалоспорины 3-4 поколения. Ступенчатая терапия и патогенетическое лечение проводятся согласно общепринятым принципам лечения пневмоний у детей. При пневмококковом менингите препаратом выбора является цефтриаксон. В настоящее время в районах, где частота антибиотикорезистентных штаммов пневмококка высока, рекомендуется проводить терапию пневмококкового менингита сочетанным введением цефтриаксона и ванкомицина. В начале лечения рекомендуется гормональная терапия — дексаметазон или гидрокортизон. Это достоверно снижает частоту потери слуха и неврологических осложнений. При пневмококковом сепсисе лечебные мероприятия начинают немедленно, на догоспитальном этапе. Принципы неотложных мероприятий аналогичны тактике при менингококкемии (обеспечение венозного доступа, инфузионная и гормональная терапия, внутривенное введение цефтриаксона в дозе 50 мг/кг). На госпитальном этапе проводят терапию по тем же принципам, что и при менингококкемии.

Профилактика

С 2014 года на территории Российской Федерации проводится массовая универсальная вакцинация против пневмококковой инфекции всем детям, начиная с 2 мес жизни. Для обеспечения Т-зависимого иммунного ответа и формирования иммунной памяти используются конъюгированные полисахаридные вакцины — 13-валентная (ПКВ13), реже — 10-валентная (ПКВ10). Курс первичной вакцинации состоит из введения двух доз с интервалом ≥ 2 мес. Согласно календарю прививок, вакцинация проводится в 2 и в 4,5 мес жизни. Ревакцинация однократная — на втором году жизни, в 15 мес. Первичный курс вакцинации у недоношенных детей состоит из трех доз вакцины. Детям до 5 лет, не получившим прививки в декретированные сроки, показан догоняющий курс вакцинации. Иммунизация против пневмококковой инфекции также проводится призывникам, людям старше 60 лет и лицам из групп риска. Детям из группы риска старше 2 лет проводится дополнительная иммунизация 23-валентной полисахаридной вакциной (ППВ23). При этом интервал между введением ПКВ13 и ППВ23 должен составлять не менее 8 нед (согласно российским рекомендациям — 1 год).

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите основные характеристики возбудителя.
2. Какие формы пневмококковой инфекции относятся к инвазивным?
3. Кто является группой риска по развитию тяжелых форм заболевания?
4. Назовите методы диагностики пневмококковой инфекции.
5. Назовите показания для вакцинации против пневмококковой инфекции.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Внебольничная пневмония у детей», 2015 (разработаны Российским респираторным обществом, Межрегиональным педиатрическим респираторным обществом, Федерацией педиатров стран СНГ, Московским обществом детских врачей).
2. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным пневмококковой инфекцией с преимущественным поражением дыхательных путей, 2015 (разработаны НИИДИ ФМБА России, Евроазиатским обществом по инфекционным болезням, Ассоциацией врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области).
3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3116-13 «Профилактика внебольничных пневмоний».
4. Федеральные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей», 2018 (разработаны Союзом педиатров России).
5. Федеральные клинические рекомендации «Внебольничная пневмония», 2018 (разработаны Российским респираторным обществом, Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии).

ГЕМОФИЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Гемофильная инфекция — острое инфекционное заболевание, вызванное бактериями вида *Haemophilus influenzae*, передающееся воздушно-капельным путем и характеризующееся широким спектром клинических проявлений со стороны дыхательных путей и других органов, среди которых — тяжелые инвазивные формы (менингит, сепсис), наиболее часто развивающиеся у детей первых 5 лет жизни вследствие инфицирования *Haemophilus influenzae* типа b (Hib).

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A41.3. Сепсис, вызванный *Haemophilus influenzae*.

A49.2. Инфекция, вызванная *Haemophilus influenzae*, неуточненной локализации.

B96.3. *Haemophilus influenzae* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

G00.8. Менингит, вызванный другими бактериями.

I33.0. Острый и подострый инфекционный эндокардит.

J05.1. Острый эпиглоттит.

J14. Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae*.

J20.1. Острый бронхит, вызванный *Haemophilus influenzae*.

L98.8. Другие уточненные болезни кожи и подкожной клетчатки.

M86.0. Острый гематогенный остеомиелит.

P23.6. Врожденная пневмония, вызванная другими бактериальными агентами.

Этиология

Haemophilus influenzae (гемофильная палочка, палочка Афанасьева–Пфейффера) — грамотрицательные плеоморфные палочковидные или кокковидные клетки размером $0,2-0,3 \times 0,5-2$ мкм. Относятся к семейству *Pasteurellaceae*, роду *Haemophilus*. Они располагаются в мазках поодиночке или парами, а иногда в виде коротких цепочек и групп; являются факультативными анаэробами. Микроорганизмы неподвижны, спор не образуют. Требовательны к культивированию — обязательное наличие в питательных средах X или V факторов роста.

В зависимости от наличия или отсутствия полисахаридной капсулы выделяют капсульные и бескапсульные штаммы. По антигенному строению полисахарида капсульные штаммы подразделяют на 6 серотипов — a, b, c, d, e, f. Наличие капсулы играет ключевое клиническое значение, так как она является основным фактором вирулентности. При этом большинство инвазивных форм инфекции вызывается штаммами *H. influenzae* типа b (Hib). Объясняется это тем, что капсула Hib состоит из полирибозилрибитолфосфата (PRP), определяя более высокую вирулентность по сравнению с другими капсульными типами, так как защищает микроорганизм от фагоцитоза, опсонизации и комплемент-опосредованного лизиса. В последние годы на фоне снижения частоты распространенности Hib, обусловленного проводимой вакцинацией, возрастает доля инвазивных форм инфекции, вызванных другими капсульными типами.

Бескапсульные штаммы обозначаются как нетипируемые. Они являются представителями микрофлоры верхних дыхательных путей человека. Большинство неинвазивных инфекций вызывается нетипируемыми штаммами. При этом основным фактором вирулентности для них является протеин P2 наружной мембраны.

Эпидемиология

Гемофильная инфекция является антропонозом. Источником инфекции являются больные с явными или стертыми формами болезни, а также здоровые носители. Передача возбудителя осуществляется воздушно-капельным путем. Рассматривается вертикальный путь передачи гемофильной инфекции — заражение ребенка во время родов. Основное значение в распространении инфекции играют бактерионосители. Экологической нишей для Hib и других типов гемофильной палочки служит слизистая оболочка носоглотки. Здоровое носительство может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев. Санация носителей затруднительна, поскольку они могут сохраняться даже при высоком титре специфических антител и при назначении высоких доз антибиотиков. Частота назофарингеального носительства у взрослых варьирует в широких пределах, достигая в некоторых случаях 75%. Уровень носительства бактерий *H. influenzae* типа b у детей варьирует обычно от 1 до 10%, но в условиях скученности и формирования новых детских коллективов мо-

жет достигать 40%. Заражение наблюдается в условиях тесного и длительного контакта с источником инфекции. При этом риск развития инвазивных форм инфекции при инфицировании *Hib* коррелирует с возрастом и наличием факторов риска. Наиболее уязвимой группой являются дети первых пяти лет жизни. У детей младше 1 мес и старше 5 лет *Hib*-менингиты практически не встречаются. Это обусловлено тем, что у детей первых месяцев жизни присутствуют материнские антитела против *Hib*, а у детей старше 5 лет успевает развиться приобретенный иммунитет. У заболевших *Hib*-менингитом в более старшем возрасте чаще всего выявляются тяжелые индивидуальные отягощающие факторы: анатомические (травмы черепа, назальная ликворея, *spina bifida* и др.) или иммунологические (дефициты компонентов системы комплемента и другие иммунодефициты); особая группа риска — люди с функциональной или анатомической аспленией. В 2000 году до широкого внедрения *Hib*-вакцин инфекция, вызванная *Hib*, была причиной 8,13 млн случаев возникновения инвазивных форм заболевания у детей в возрасте 1–59 мес и 371 000 случаев смерти. К 2008 году, когда 136 государств внедрились вакцину, по оценкам, было 203 000 случаев смерти, обусловленных *Hib*-инфекцией, среди детей в возрасте младше 60 месяцев. По оценкам, смертность от *Hib*-инфекции в период с 2000 по 2015 гг. в мире снизилась на 90%. Так, в 2015 году во всем мире было зарегистрировано 340 тыс. случаев тяжелых инвазивных форм *Hib*-инфекции у детей во всем мире. В связи с низким уровнем диагностики и регистрации гемофильной инфекции в РФ данные ее статистического учета не отражают истинного уровня заболеваемости. До начала вакцинации в России менингиты, вызванные *Hib*, занимали второе место (17,5%) в структуре гнойных менингитов, при этом 95% случаев заболеваний приходилось на возраст 2–4 года. По расчетным данным, ежегодно *Hib*-менингиты развивались приблизительно у 300 детей. Распространение заболевания носит убикуитарный характер. Заболевания *Hib*-менингитом носят спорадический характер. Не описано существенных циклических подъемов или спадов заболеваемости на определенной территории; возникновение очагов (два и более заболевших) в детских учреждениях и семьях наблюдается крайне редко. Сезонные колебания заболеваемости, если и существуют в некоторых экологических условиях, невелики и не имеют принципиального значения.

Патогенез

В организме ребенка возбудитель обычно локализуется в слизистых оболочках носоглотки и дыхательных путей, располагается как вне-, так и внутриклеточно. Эндогенная инфекция возникает в условиях тотальной депрессии клеточного и гуморального иммунитета, обычно на фоне ОРВИ, а также другой вирусной или бактериальной инфекции. При экзогенном инфицировании бактерии попадают на слизистые оболочки дыхательных путей, обуславливая остро возникающий воспалительный процесс в виде бронхита, пневмонии, отита и др. Возможно также формирование абсцессов, флегмоны, гнойного менингита, сепсиса. Из входных ворот инфекции возбудитель распространяется лимфо- и гематогенным путем в другие органы и ткани. Высокой способностью к инвазии можно объяснить чрезвычайно разнообразные по ло-

кализации и характеру осложнения, возникающие даже при острых респираторных инфекциях гемофильной этиологии, которые регистрируются у 54,9% больных. Бескапсульные штаммы гемофильной палочки поражают только слизистые оболочки. Системные (генерализованные) заболевания вызывают только возбудители, обладающие капсулой; в 95% случаях это Нib. Уникальным свойством бактерий данного типа является их способность проникать в кровеносное русло путем разрывания межклеточных соединений.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 3 до 10 дней. Иногда заболевание является следствием перехода латентной инфекции в манифестную.

Клинические варианты заболевания подразделяют на две группы: неинвазивные (локализованные) и инвазивные (генерализованные). При неинвазивных формах характерен местный воспалительный процесс на слизистой оболочке дыхательных путей (например, острый средний отит), но возможна генерализация инфекции с поражением внутренних органов и тканей. При неинвазивных отграниченных процессах чаще выделяют бескапсульные штаммы гемофильной палочки. При инвазивных формах могут развиваться воспалительные процессы, преимущественно гнойного характера. К инвазивным формам Нib-инфекции относятся пневмония, септицемия, эпиглоттит, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит, целлюлит. Наиболее тяжелой и наиболее исследованной формой Нib-инфекции является гнойный менингит.

Гемофильная пневмония

Является второй по частоте встречаемости среди пневмоний у детей, уступая лишь пневмококку. Болеют, как правило, дети первых лет жизни. Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 39–40 °С, катаральных явлений и выраженного токсикоза. Симптоматика не отличается от таковой при других бактериальных пневмониях. Перкуторно и аускультативно удается обнаружить очаг воспаления в проекции одного или нескольких сегментов легких. Процесс чаще локализуется в прикорневых зонах, но могут поражаться нижние и верхние доли одного или обоих легких. Возможно абсцедирование. Рентгенологические изменения также не отличаются специфичностью. В соответствии с клинической картиной выявляются очаги гомогенного затемнения или плотные очагово-сливные тени в случае возникновения экссудативного плеврита. Возможно осложнение также в виде гнойного плеврита и затяжное течение. Гематологические изменения весьма variabelны. В некоторых случаях отмечаются высокое содержание лейкоцитов, нейтрофильный сдвиг и повышенная СОЭ. Однако чаще количество лейкоцитов в пределах нормы или умеренно повышено, а СОЭ имеет лишь тенденцию к увеличению. По мнению некоторых исследователей, отсутствие существенных гематологических сдвигов у детей с обширными пневмоническими очагами указывает на вероятную гемофильную этиологию пневмонии. Решающее значение для диагностики имеют результаты бактериологического исследования.

Гемофильный менингит

Эта клиническая форма характерна для *Hib* и развивается преимущественно среди детей первых пяти лет жизни. У заболевших в возрасте старше 10 лет чаще всего выявляются отягощающие анатомические и иммунологические факторы. Клинически менингит, вызываемый *H. influenza* типа b, проявляется теми же симптомами, что и другие гнойные бактериальные менингиты. Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 39–40 °С и появления общинфекционного токсикоза с повторной рвотой, возбуждением, полным расстройством сна, тремором подбородка, кистей рук. У детей первых месяцев жизни отмечаются гиперестезия, выбухание большого родничка. Для детей более старшего возраста характерны положительные симптомы Кернига, Брудзинского, ригидность затылочных мышц. Иногда развитию заболевания предшествуют легкие катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей. Изменения в спинномозговой жидкости практически не отличаются от таковых при менингококковом или пневмококковом менингите. Часто имеет место сочетание с другими проявлениями инфекции: пневмонией, остеомиелитом, артритом, синуситом, перикардитом, сепсисом. Течение гемофильного менингита обычно тяжелое, заболевание трудно поддается лечению, нередко заканчивается летально. У 15–30% переболевших сохраняются стойкие остаточные явления в виде нейросенсорной тугоухости, расстройства речи, умственной отсталости, задержки развития.

Целлюлит (панникулит, воспаление жировой клетчатки)

Чаще поражает детей первого года жизни. Нередко в дебюте имеет место картина ОРЗ (ринофарингит). Заболевание начинается с появления на волосяной части головы, на шее, щеках или в окологлазничной области плотных болезненных участков синюшно-красного или фиолетового цвета диаметром от 1 до 10 см и более. Если у детей раннего возраста процесс чаще локализуется на лице, то в более старшем возрасте воспаление подкожной клетчатки может локализоваться на конечностях. Одновременно могут быть и другие проявления болезни: отит, гнойный менингит, пневмония и др. Температура тела субфебрильная, симптомы общей интоксикации выражены слабо. При гистологическом исследовании пораженных участков кожи обнаруживается воспалительный инфильтрат, состоящий из лейкоцитов, эритроцитов, лимфоцитов и гистиоцитов. Для подтверждения диагноза рекомендуется сделать посев крови или аспирата из очагов поражения на питательные среды.

Острый эпиглоттит (воспаление надгортанника)

Заболевание встречается в основном у детей в возрасте от 2 до 7 лет. Начало его острое, с быстрым повышением температуры тела до высоких значений, резкими болями в горле, невозможностью глотания, выраженной одышкой, расстройством дыхания вследствие сужения гортани в области надгортанника. Характерным являются афония, обильное слюнотечение, бледность, цианоз, раздувание крыльев носа. Дети часто запрокидывают голову при отсутствии

менингеальных симптомов — поза «треножника» и приоткрытый рот. Чтобы облегчить дыхание, дети старшего возраста принимают характерную позу — сидят, подавшись вперед и вытянув подбородок. Данная поза является опорным диагностическим симптомом эпиглоттита. У детей более старшего возраста наблюдается тризм. При надавливании на корень языка можно видеть резко отечный вишнево-красный надгортанник. При прямой ларингоскопии, кроме поражения надгортанника, выявляется воспалительный процесс в подсвязочном пространстве. Течение эпиглоттита обычно тяжелое, могут наступить обструкция гортани, потеря сознания и летальный исход, если не будут приняты срочные меры. В подобных случаях необходима экстренная назотрахеальная интубация или трахеотомия.

Гемофильный сепсис

Развивается преимущественно у детей 6–12 мес. Протекает бурно, нередко как молниеносное заболевание, с септическим шоком и быстрой гибелью больного. Клинические проявления гемофильного сепсиса не отличаются от симптомов, наблюдаемых при менингококкемии и стрептококковом сепсисе. Характерно появление геморрагических элементов на коже туловища и конечностей, которые имеют неправильную форму. Сепсис может сочетаться с менингитом.

Перикардит

Гемофильный перикардит может составлять до 15% всех случаев перикардита у детей. В отечественной литературе описаны единичные случаи заболевания. Клинически перикардиты, вызываемые *H. influenzae*, не отличаются от перикардитов другой бактериальной этиологии. Заболевание проявляется высокой температурой тела, тахикардией, расширением границ сердечной тупости, глухостью тонов сердца, дыхательными нарушениями и др. Перикардиту нередко сопутствуют пневмония и менингит. Иногда поражение перикарда развивается на фоне антибактериальной терапии. Течение болезни очень тяжелое и часто заканчивается смертью.

Гнойный артрит

В довакцинальную эпоху гемофильная палочка типа b была ведущим возбудителем гнойного артрита у детей младше 2 лет. Всего же на гнойный артрит приходится около 8% инвазивных инфекций, вызванных этим микроорганизмом. Поражаются обычно крупные суставы: коленный, локтевой, тазобедренный, плечевой. Клинические проявления гнойного артрита не отличаются от таковых при артрите другой бактериальной этиологии. Для диагностики может иметь значение частое сочетание гнойного артрита с иными проявлениями инфекции, вызванной *H. influenzae*. Гнойный артрит часто сочетается с менингитом. Для окончательного установления диагноза необходимо сделать посевы крови и внутрисуставной жидкости. Гнойные артриты являются следствием гематогенного заноса гемофильной палочки и нередко сопровож-

ждаются остеомиелитом. Остеомиелит, вызываемый *H. influenzae*, клинически проявляется теми же симптомами, что и остеомиелит другой бактериальной этиологии. Поражаются преимущественно крупные трубчатые кости: бедренная, большеберцовая, плечевая.

Особенности течения заболевания у новорожденных

В последние годы у новорожденных участились случаи бактериемии и менингита гемофильной этиологии. Инфекция проявляется ранним сепсисом, более чем у 80% детей он развился на первой неделе жизни. В таких случаях не исключается внутриутробное заражение ребенка, поскольку данной форме часто сопутствуют недоношенность, малый вес при рождении, а также осложнения у матери (преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит).

Диагностика

Учитывая тот факт, что клинические формы заболевания наблюдаются и при других инфекционных заболеваниях, этиология может быть диагностирована только на основании данных лабораторных исследований. Основанием для диагноза гемофильной, в том числе Hib-инфекции, являются только результаты специального исследования биологических образцов: посев образцов на адекватные среды с последующей идентификацией возбудителя, некультуральные методы, направленные на выявление полисахаридного антигена Hib-бактерий (реакция латекс-агглютинации), или выявление ДНК бактерии (с помощью специфической полимеразной цепной реакции).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят в зависимости от клинической формы. Устанавливают отличия гнойного менингита, вызванного *H. influenzae*, от менингококкового, стрептококкового, пневмококкового, стафилококкового и других бактериальных менингитов. То же можно сказать и в отношении других форм инфекции: пневмонии, артрита, перикардита и т.д. Хотя у заболеваний, вызываемых *H. influenzae*, нет специфических симптомов, все же такие проявления болезни, как панникулит (целлюлит) и острый эпиглоттит, чаще встречаются при инфекции, обусловленной *H. influenzae*. Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют лабораторные методы исследования.

Лечение

При всех клинических формах гемофильной инфекции показана антибактериальная терапия. Существует глобальная проблема растущей устойчивости гемофильной палочки к антибактериальной терапии. Лечение неинвазивных форм инфекции, в частности острого среднего отита, проводят по общим принципам терапии данных нозологий. В зависимости от клинической формы заболевания стартовыми препаратами являются амоксициллин (внутри) или ампициллин (внутривенно). При менингите и сепсисе, как правило, эмпирическую стартовую терапию начинают с внутривенного введения цефтриаксона или цефотаксима. Обосновано применение кортикостероидов — дексаметазона. В последние годы было достоверно показано, что у пациентов, леченных кортикостероидами, была достоверно более низкая частота тяжелых потерь слуха и неврологических осложнений. При сепсисе

неотложные мероприятия, аналогичные таковым при менингококкемии, начинают немедленно на догоспитальном этапе. При эпиглоттите категорически не рекомендуется ингалировать, осуществлять седацию, провоцировать беспокойство. Препаратами выбора являются цефотаксим или цефтриаксон. Антибактериальная терапия должна быть продолжена до 7–10 дней. Начинают лечение обычно с парентерального (внутривенного) введения антибактериального препарата. При снижении сатурации крови кислородом ниже 92% показана оксигенотерапия. При асфиксии и невозможности проведения интубации проводится трахеотомия. При плеврите и артрите может потребоваться хирургическое вмешательство. Хирургическое лечение требуется при поражении тазобедренного и плечевого суставов в 1/2 случаев.

Профилактика

Универсальная вакцинация детей первых 5 лет жизни и групп риска остается единственным эффективным методом профилактики Hib-инфекции и становится все более важной в свете возрастающей резистентности возбудителя к антибиотикам. К концу 2018 года вакцина против Hib была введена в 191 стране. Глобальный охват тремя дозами этой вакцины оценивался на уровне 72%. Для активной профилактики Hib-инфекции применяются конъюгированные полисахаридные вакцины. Они выпускаются в виде монопрепарата, а также входят в состав комбинированных «педиатрических» вакцин — АаКДС + ИПВ + ХиБ, АаКДС + ИПВ + ГепВ + ХиБ и др. Вакцину в мировой практике обычно вводят детям с 2 мес жизни. Курс вакцинации состоит из трех введений, сроки которых обычно соответствуют срокам введения вакцин против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита. Ревакцинацию проводят на втором году жизни. При наверстывающей вакцинации у детей более старшего возраста схема введений состоит из меньшего количества доз. Так, при начале вакцинации в возрасте 6–12 мес жизни вводят только две дозы вакцины с последующей ревакцинацией после года жизни. При начале вакцинации после 12 мес жизни вводится только одна доза вакцины. Ревакцинация при этом не требуется. Также вакцинация против Hib-инфекции показана группам риска среди детей старше 5 лет: дети с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ, онкологическими заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию; с анатомической или функциональной аспленией; дети, находящиеся в особых организованных учреждениях или коллективах (детские дома, интернаты, противотуберкулезные санатории); дети с установленным кохлеарным имплантом или планирующие на эту операцию; пациенты с подтеканием спинномозговой жидкости; дети с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющие дети и др. Специфическая профилактика в очаге инфекции в России не разработана. В зарубежных странах здоровым носителям гемофильной палочки типа b и лицам из группы риска, контактирующим с больными гемофильной инфекцией, в течение первой недели после регистрации первого случая заболевания рекомендуется принимать рифампицин *внутри* в дозе 10–20 мг/кг в сутки (максимум 600 мг/сут) однократно в течение 4 дней.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите типы гемофильной палочки, имеющие наибольшее эпидемиологическое и клиническое значение.
2. Перечислите неинвазивные формы гемофильной инфекции.
3. Перечислите лица, входящие в группу риска по развитию инвазивных форм гемофильной инфекции.
4. Перечислите принципы лечения гемофильного сепсиса.
5. Назовите показания для вакцинопрофилактики данной инфекции.

Список литературы

1. Методические рекомендации МР 3.3.1.0001-10 «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b».
2. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике гемофильной инфекции типа b у детей». 2016 (разработаны Союзом педиатров России).
3. Федеральные клинические рекомендации «Внебольничная пневмония». 2018 (разработаны Российским респираторным обществом, Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии).
4. Федеральные клинические рекомендации «Острый обструктивный ларингит [круп] и эпиглоттит у детей», 2016 (разработаны Союзом педиатров России).

ДИФТЕРИЯ

Дифтерия — острое инфекционное заболевание, вызываемое токсигенными штаммами *Corynebacterium diphtheriae*, передающееся воздушно-капельным путем, характеризующееся фибринозным воспалением в месте внедрения возбудителя, явлениями интоксикации, поражением сердечно-сосудистой, нервной систем и почек.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A36. Дифтерия.

A36.0. Дифтерия глотки (дифтерийная мембранозная ангина, тонзиллярная дифтерия).

A36.1. Дифтерия носоглотки.

A36.2. Дифтерия гортани (ларинготрахеит дифтерийный, круп).

A36.3. Дифтерия кожи.

A36.8. Другая дифтерия (конъюнктивальная дифтерия, дифтерийный миокардит, полиневрит).

A36.9. Дифтерия неуточненная.

Этиология

Возбудитель дифтерии — *Corynebacterium diphtheriae* — тонкая, слегка изогнутая палочка с булавовидными утолщениями на концах, неподвижная; спор, капсул и жгутиков не образует, грамположительна (рис. 3.114, см. цв. вклейку). В мазках расположена парами, под острым углом друг к другу, при скоплении имеет вид войлока или пакета булавок (спонтанная агглютинация), хорошо переносит высушивание, низкие температуры и может, не утрачивая патогенных свойств, долго сохраняться на предметах, с которыми соприкасался больной. При кипячении погибает через 1 мин, а при воздействии дезинфицирующих средств в обычных концентрациях — через 10 мин.

Для культивирования используют среды, содержащие животный белок (сыворотка, кровь, асцитическая жидкость). В качестве селективных сред применяют среды Леффлера и Клауберга.

Патогенные свойства коринебактерии связаны главным образом с выделением экзотоксина в процессе размножения. По способности образовывать токсины коринебактерии дифтерии делятся на токсигенные и нетоксигенные.

Кроме токсина, коринебактерии дифтерии в процессе жизнедеятельности продуцируют нейраминидазу, гиалуронидазу, гемолизин, некротизирующий и диффузный факторы, способные вызвать некроз и разжижение основного вещества соединительной ткани.

Дифтерийный токсин — сильнодействующий бактериальный экзотоксин, определяющий как общие, так и местные клинические проявления болезни. Токсигенность генетически детерминирована. Нетоксигенные коринебактерии дифтерии заболевания не вызывают.

По культуральным и морфологическим особенностям коринебактерии дифтерии делят на 3 варианта: *gravis*, *mitis*, *intermedius*. Прямой зависимости тяжести заболевания от варианта коринебактерий дифтерии нет. Каждый вариант содержит как токсигенные, так и нетоксигенные штаммы. Токсигенные коринебактерии всех вариантов продуцируют идентичный токсин, но серовары *gravis* и *intermedius* образуют его в большем количестве, чем *mitis*.

Эпидемиология

Эпидемиологические особенности дифтерии зависят от уровня социально-экономического развития того или иного региона и от активной иммунизации населения.

В допрививочные времена эпидемиологический процесс характеризовался периодичностью и сезонностью. Периодические подъемы заболеваемости наблюдали через 5–8 лет; они продолжались 2–4 года. Заболеваемость возрастала зимой и резко снижалась летом. Подъем заболеваемости сопровождался увеличением числа тяжелых форм и повышением летальности.

В России последний подъем заболеваемости дифтерией пришелся на 1990–1995 гг. Дифтерией заболело более 100 тыс. взрослых и детей. Отмечалась высокая летальность. Практически все умершие от дифтерии не были привиты от этой инфекции. В 1993–1995 гг. была проведена массовая иммунизация всего населения страны. Такие широкомасштабные мероприятия имели незамедлительный успех — началось ежегодное снижение заболеваемости дифтерией. Последние 10 лет (2009–2018) заболеваемость дифтерией в РФ регистрируется на уровне единичных случаев, без летальных исходов.

В условиях высокого коллективного иммунитета (95–97%) прекращаются периодические и сезонные подъемы заболеваемости дифтерией. Однако в странах с низким уровнем охвата населения вакцинопрофилактикой ежегодно регистрируются сотни и тысячи случаев заболевания дифтерией. К их числу относятся страны Юго-Восточной Азии, а также Африканского и Восточно-Средиземноморского регионов.

Источник заражения дифтерией — только человек, больной или бактерионоситель токсигенной коринебактерии дифтерии. Эпидемиологическая опасность больного дифтерией в 10 раз выше, чем бактерионосителя.

Больной становится заразным в последний день инкубационного периода. Окончание заразного периода определяется не календарными сроками, а санацией организма от возбудителя, что можно установить только путем бактериологического обследования.

В период спорадической заболеваемости основной источник заражения — здоровые бактерионосители токсигенной коринебактерии дифтерии. Уровень бактерионосительства снижается параллельно снижению заболеваемости, но более медленно. Уменьшение числа бактерионосителей приводит к снижению коллективного иммунитета. Носители нетоксигенной коринебактерии дифтерии эпидемиологической опасности не представляют.

В зависимости от продолжительности выделения возбудителя различают следующие виды носительства: транзитное — до 7 сут; кратковременное — до 15 сут; средней продолжительности — до 30 сут; затяжное (или рецидивирующее) — более 1 мес (иногда несколько лет).

Возбудитель дифтерии передается воздушно-капельным путем: при непосредственном контакте, реже — через инфицированные предметы обихода (посуда, белье, игрушки, книги), возможна передача и через третьих лиц. Описаны пищевые вспышки (инфицированные молочные продукты).

Индекс контагиозности относительно невелик — около 10–15%.

Патогенез и патоморфология

Входные ворота инфекции — слизистые оболочки ротоглотки, носа, гортани, реже — слизистая оболочка глаз и половых органов, а также поврежденная кожа, раневая или ожоговая поверхность, опрелости, незажившая пупочная ранка. В месте входных ворот коринебактерия дифтерии размножается и выделяет экзотоксин. Большое значение имеет антитоксический иммунитет. Если концентрация антитоксина в организме достаточно высока, возникает не заболевание, а бактерионосительство. В процессе носительства токсигенной коринебактерии дифтерии уровень антитоксина в крови значительно нарастает, в связи с чем носительство можно рассматривать как бессимптомную форму дифтерии. Циркуляция возбудителя среди населения способствует естественной, скрыто протекающей иммунизации бактерионосителей. При низком уровне антитоксина или при его отсутствии экзотоксин, выделяемый коринебактерией дифтерии, фиксируется на клеточных мембранах и проникает внутрь клетки с помощью ее свободных специфических цитоплазматических рецепторов. Специфичность рецепторов относительна, они могут быть блокированы другими веществами, например лектинами и аденозинфосфатами (конкурентное блокирование), в результате чего клетка утрачивает способность связывать экзотоксин, приобретая резистентность к его цитотоксическому действию (видовая невосприимчивость).

С проникновением токсина внутрь клетки связано его местное и общее действие на организм. Наряду с экзотоксином коринебактерия дифтерии про-

дуцирует гиалуронидазу, нейраминидазу и другие вещества, способствующие проникновению токсина в ткани.

По физико-химическим свойствам дифтерийный токсин — белок, типичный представитель нейротоксинов. Под воздействием токсина замедляется синтез белка, возникают коагуляционный некроз эпителия слизистой оболочки, расширение кровеносных сосудов, повышение их проницаемости, замедление тока крови.

Происходят выпотевание экссудата, богатого фибриногеном, и превращение его в фибрин под влиянием тромбокиназы, освободившейся при некрозе эпителиальных клеток. Образуется фибринозная пленка — характерный признак дифтерии (рис. 3.115, см. цв. вклейку).

По анатомическим изменениям фибринозное воспаление при дифтерии может быть крупозным или дифтеритическим. Крупозное воспаление возникает при локализации процесса в дыхательных путях (гортань, трахея), где слизистая оболочка содержит железы, выделяющие слизь, и покрыта однослойным цилиндрическим эпителием. Фибринозная пленка здесь расположена поверхностно и легко отделяется от подлежащих тканей. При дифтеритическом воспалении, возникающем на слизистых оболочках с многослойным эпителием (например, в ротоглотке), поражение более глубокое. фибринозный выпот проникает в подлежащие ткани, пленка плотно соединена с ними. Проникновение токсина вглубь по лимфатическим путям приводит к возникновению отека слизистых оболочек. В регионарных лимфатических узлах также возникают воспаление, полнокровие, отек, который может распространяться на подкожную клетчатку и достигать значительных размеров. При крупозном воспалении токсические формы не возникают.

Общий токсикоз при дифтерии связан с проникновением токсина в кровь. Бактериемия бывает редко и не играет существенной роли в патогенезе клинических форм болезни.

Тип возбудителя не определяет тяжесть дифтерии. Один и тот же тип коринебактерии дифтерии (*gravis* и *mitis*) у разных детей вызывает заболевание различной тяжести с разными исходами. Большую роль в тяжести заболевания и его исходе играют состояние иммунной системы и реактивность макроорганизма.

В патогенезе токсических и особенно гипертоксических форм болезни немалое значение имеет предварительная сенсibilизация организма различными заболеваниями, перенесенными незадолго до дифтерии.

Возникновение осложнений также связано с фиксацией и проникновением токсина в ткани.

Происходит избирательное поражение надпочечников, почек, сердечно-сосудистой системы и периферических нервов.

При гипертоксической форме постоянно обнаруживаются изменения в надпочечниках (как в коре, так и в мозговом слое), расстройства кровообращения, гиперемия, отек, кровоизлияния, приводящие к деструкции клеток вплоть до некроза.

В случаях ранней смерти от гипертоксической формы дифтерии ротоглотки обнаруживают тяжелые гемодинамические нарушения: перераспределение

и скопление крови во внутренних органах, образование стазов, очагов отека и кровоизлияний. В сердце в этих случаях преобладают сосудистые расстройства, некролиз сосудов стенок, периваскулярный отек.

При токсических формах дифтерии ротоглотки с конца 1-й — начала 2-й недели развивается миокардит. Сердце увеличивается, становится дряблым, отмечают дегенеративные изменения мышечных волокон, в интерстициальной ткани образуются клеточные инфильтраты.

Морфологические изменения в почках проявляются дистрофией клеток эпителия дистальных и проксимальных канальцев, а также воспалительным отеком, лимфоцитарной инфильтрацией межпочечной ткани. Функция почки, как правило, не нарушается.

Поражение периферических нервных стволов протекает по типу паренхиматозного неврита. Развиваются дегенеративные процессы в миелиновой и шванновской оболочках, частично поражаются осевые цилиндры. Патологический процесс в нервных стволах приводит к замедлению передачи нервных импульсов на поперечнополосатые мышцы, возникают периферические параличи мягкого нёба, мышц шеи, туловища, конечностей, диафрагмы и других дыхательных мышц.

Иммунитет

Циркуляция токсигенной коринебактерии дифтерии среди населения способствует повышению уровня антитоксического иммунитета естественным путем. Высокий уровень антитоксического иммунитета не препятствует носительству токсигенной коринебактерии дифтерии.

В процессе заболевания в организме формируется антитоксический иммунитет, достаточно напряженный, но нестойкий, предохраняющий от заболевания лишь на некоторое время. Повторные заболевания дифтерией возможны. Относительной нестойкостью отличается и поствакцинальный гуморальный антитоксический иммунитет. В связи с этим в системе активной иммунизации, кроме прививок, обеспечивающих базисный иммунитет, предусмотрены повторные ревакцинации с целью поддержания иммунитета в течение более длительного времени.

Наряду с антитоксическим, при дифтерии доказано существование антимикробного иммунитета, имеющего клеточно-опосредованный характер и возникающего в ответ на воздействие специфических и общевидовых антигенов, локализованных в клеточной стенке коринебактерии дифтерии. Для формирования невосприимчивости необходимо одновременное наличие антимикробного и антитоксического иммунитета. Антитоксический иммунитет формируется путем вакцинопрофилактики, антимикробный — при контакте с больным или бактерионосителем.

Клинические проявления

Наиболее часто при дифтерии поражается ротоглотка, реже — дыхательные пути, нос, гортань, трахея. Редко встречается дифтерийное поражение глаза, уха, половых органов, кожи. При одновременном поражении 2 органов и более диагностируют комбинированную форму дифтерии.

Тяжесть, течение, а также исход заболевания зависят от уровня антитоксического иммунитета у ребенка к моменту инфицирования.

У непривитых дифтерия протекает тяжело, с преобладанием токсических и комбинированных форм, присоединением осложнений, с высоким коэффициентом тяжести и часто с летальным исходом. У привитых распространено бактерионосительство, преобладают локализованные формы, гладкое течение, благоприятный исход.

Инкубационный период непродолжительный — от 2 до 10 сут.

Дифтерия ротоглотки

В зависимости от распространенности и тяжести местного процесса и общей интоксикации различают локализованную (легкую), распространенную (среднетяжелую) и токсическую (тяжелую) формы дифтерии ротоглотки.

При локализованной форме дифтерии ротоглотки налеты расположены на небных миндалинах и не распространяются за их пределы (рис. 3.116–3.118, см. цв. вклейку). Начало заболевания острое, температура тела повышается до 38 °С, общее состояние нарушено несильно, боли в горле при глотании незначительные. Отмечают умеренную гиперемию слизистой оболочки миндалин. На обеих миндалинах образуются налеты, в первые 1–2 дня нежные, тонкие, а в дальнейшем приобретающие вид пленок с гладкой, блестящей поверхностью и четко очерченными краями беловато-желтоватого или беловато-сероватого цвета. В зависимости от размеров налета различают островчатую форму, при которой налеты располагаются в виде островков между лакунами, и пленчатую форму локализованной дифтерии, когда налеты сплошь или почти сплошь покрывают миндалины, но не выходят за их пределы. Налеты плотные, спаяны с подлежащей тканью, при попытке снять их слизистая оболочка кровоточит. На месте удаленных налетов образуются новые. Тонзиллярные лимфатические узлы слегка увеличены и малоблезненны. Наблюдается параллелизм между степенью увеличения налетов и лимфоузлов.

При своевременном лечении пленчатой формы дифтерии ротоглотки состояние больного быстро улучшается, через сутки заметно уменьшаются налеты, а на 6–7-й день болезни они полностью исчезают. Течение болезни гладкое, без осложнений, исход благоприятный. Островчатая форма без специфического лечения всегда завершается самопроизвольным выздоровлением, а при нелеченой пленчатой форме дифтерии ротоглотки в редких случаях могут возникнуть осложнения (парез мягкого неба, миокардит).

Распространенная форма дифтерии ротоглотки сопровождается умеренно выраженной общей интоксикацией. Ребенок вял, адинамичен, бледен. Снижается аппетит. Температура тела 39 °С и выше. Жалобы на боли в горле при глотании. Миндалины отечны. Налеты более массивны, чем при локализованной форме, с трудом снимаются, сплошь покрывают обе миндалины и распространяются на дужки, заднюю стенку глотки или язычок (рис. 3.119–3.120, см. цв. вклейку). Тонзиллярные лимфатические узлы умеренно увеличены, слегка болезненны. Отека нет ни в ротоглотке, ни на шее.

Под влиянием специфической терапии в течение 3–4 дней общее состояние нормализуется, налеты отторгаются, на их месте остаются поверхностные некрозы слизистой оболочки миндалин, которые постепенно эпителизируют-

ся. Осложнения возникают редко, исход благоприятный. Без специфической терапии возможен переход в субтоксическую или токсическую форму.

Токсическая форма дифтерии ротоглотки сразу сопровождается тяжелым токсикозом, обычно у непривитых детей. Родители могут назвать час, когда ребенок заболел. Температура тела повышается до 39–40 °С, больной чувствует общую слабость, жалуется на головную боль, озноб, боли в горле при глотании. В 1-й день болезни тонзиллярные лимфатические узлы заметно увеличиваются, их пальпация болезненна. Появляются диффузная гиперемия и отек ротоглотки (рис. 3.121, см. цв. вклейку). На увеличенных миндалинах начинает формироваться налет в виде желеобразной полупрозрачной пленки. Клинические проявления быстро прогрессируют, причем чем тяжелее форма, тем более бурно развивается болезнь и тем короче начальный период.

На 2–3-й день болезни клиническая картина приобретает типичные черты: больной очень бледен, отказывается от еды, рот полуоткрыт, губы сухие, дыхание хриплое, язык обложен; имеют место сукровичное отделяемое из носовых ходов, экскориации кожи вокруг носа; голос сдавленный, речь невнятная. Шея заметно утолщена из-за выраженного отека подкожной клетчатки (рис. 3.122, см. цв. вклейку). Кожные покровы над отечными тканями не изменены, надавливание безболезненное и не оставляет ямок. Пальпировать шейные лимфатические узлы в связи с отеком шейной клетчатки не удается. Отек расположен на передней поверхности шеи; распространяется вниз, иногда вверх, на лицо, или назад, на шею.

В зависимости от выраженности и распространенности отека различают: токсическую дифтерию ротоглотки I степени — отек шейной клетчатки достигает середины шеи; токсическую дифтерию II степени — отек шейной клетчатки до ключиц; токсическую дифтерию III степени — отек ниже ключиц, распространяется на переднюю поверхность грудной клетки, достигая иногда соска или мечевидного отростка.

Ротоглотка в разгар болезни резко отечна, миндалины увеличены, соприкасаются по средней линии, оттесняя кзади отечный язычок, задняя стенка глотки не видна (рис. 3.123, см. цв. вклейку). Толстые беловато-серые или грязно-серые налеты сплошь покрывают обе миндалины и распространяются на нёбные дужки, язычок, мягкое и твердое нёбо, боковую и заднюю стенки глотки, иногда — к корню языка на слизистую оболочку щеки вплоть до коренных зубов (рис. 3.124, см. цв. вклейку). Налеты плотно спаяны с подлежащими тканями, снимаются с трудом, на месте удаленного налета слизистая оболочка кровоточит и вновь быстро формируется фибринозная пленка. Специфический резкий, сладковато-приторный запах сохраняется в помещении, где находится больной, в течение всего острого периода болезни. Высокая температура тела при токсической форме дифтерии ротоглотки держится 3–4 сут, затем снижается, причем общее состояние больного может в это время еще оставаться тяжелым, налеты и отек шейной клетчатки сохраняются, а иногда и увеличиваются. При своевременной и полноценной терапии острый период токсической дифтерии ротоглотки продолжается 7–8 сут. После отторжения налетов в ротоглотке еще некоторое время остаются некротические измене-

ния, они постепенно эпителизируются. Одновременно уменьшается и исчезает отек шейной клетчатки, улучшается общее состояние. Несмотря на ярко выраженную общую интоксикацию, в остром периоде болезни значительных нарушений функции внутренних органов не происходит. Отмечают тахикардию, умеренное приглушение тонов сердца, умеренно повышено АД. Печень и селезенка не увеличены.

При субтоксической форме дифтерии ротоглотки отек менее выражен, налеты незначительно распространяются на небные дужки или язычок, могут быть и локализованными на миндалинах, отечность или пастозность шейной клетчатки в области регионарных лимфатических узлов слабая, иногда с одной стороны, интоксикация умеренно выражена (рис. 3.125, см. цв. вклейку).

При дифтерии процесс двусторонний, но в отдельных случаях при субтоксической форме дифтерии ротоглотки налеты могут быть расположены только на одной миндалине, отек шейной клетчатки при этом возникает на соответствующей стороне шеи (марфановская форма).

К наиболее тяжелым формам дифтерии ротоглотки относятся гипертоксическая и геморрагическая со злокачественным течением.

Гипертоксическая форма начинается внезапно и бурно развивается. С первых часов болезни возникают тяжелейшая интоксикация, гипертермия, потеря сознания, судороги, коллаптоидное состояние. Признаки токсикоза преобладают в клинической картине болезни и опережают местный процесс — образование налетов, отек ротоглотки и отечность шейной клетчатки. Течение болезни молниеносное, тяжесть состояния быстро нарастает, развивается инфекционно-токсический шок (резкая бледность с землистым оттенком, мраморность и похолодание кожи, акроцианоз, одышка, тахикардия, глухость тонов сердца, снижение АД, олигурия). Летальный исход при этой форме обычно наступает еще до развития осложнений — на 2–3-й день болезни — от быстро прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности.

При геморрагической форме на фоне признаков токсической дифтерии ротоглотки II или III степени на 4–5-й день болезни возникает геморрагический синдром в виде пропитывания налетов кровью, кровоизлияний в местах инъекций на неизменной коже, кровотечений из носа, десен, ЖКТ. При лабораторном обследовании выявляют снижение количества тромбоцитов, повышение содержания фибриногена, креатинина, остаточного азота. При геморрагической форме дифтерии ротоглотки рано присоединяется миокардит (4–5-й день болезни), который протекает очень тяжело и становится причиной летального исхода.

Дифтерия дыхательных путей (дифтерийный круп)

Дифтерия дыхательных путей чаще всего встречается у детей в возрасте от 1 года до 5 лет.

Дифтерийный круп может быть изолированным (поражаются только дыхательные пути) или протекать в составе комбинированной формы дифтерии (сочетанное поражение дыхательных путей и ротоглотки или носа). У большинства больных бывает изолированный круп.

В зависимости от распространения процесса различают дифтерийный круп локализованный (дифтерия гортани); дифтерийный круп распространенный (дифтерийный ларинготрахеит и дифтерийный ларинготрахеобронхит).

Заболевание начинается с умеренного повышения температуры тела (до 38 °С), недомогания, снижения аппетита, сухого кашля, осиплости голоса. В дальнейшем все эти признаки нарастают, кашель становится приступообразным, грубым, лающим, голос — хрипловатым, сиплым. Эти симптомы соответствуют I стадии дифтерийного крупа — стадии крупозного кашля (или дистонической стадии). Продолжительность I стадии в одних случаях не превышает 1 сут, в других составляет 2—3 сут.

В дальнейшем происходит неуклонное прогрессирование симптомов с постепенным переходом во II стадию — стенотическую, когда появляется и становится ведущим симптомом в клинической картине болезни затрудненное, шумное, стенотическое дыхание.

Четких границ между стадией крупозного кашля и стенотической стадией нет, переход одной стадии в другую постепенный.

Сначала при кашле или волнении у ребенка появляются удлиненный шумоватый вдох и небольшие втяжения в эпигастральной области, которые быстро проходят, но при следующем приступе кашля возникают снова. Стенотический период продолжается от нескольких часов до 2—3 сут. За это время дыхание становится все более затрудненным, слышимым на расстоянии, втяжения бывают более глубокими уже не только в эпигастральной области, но и в межреберных промежутках, над- и подключичных пространствах, яремной ямке. Прогрессируют и ранее появившиеся признаки: голос становится сиплым (афония), а кашель — беззвучным. Такой параллелизм в развитии ведущих симптомов крупа (изменение голоса, кашля, дыхания) свойствен только крупу дифтерийной этиологии.

В течении дифтерийного крупа принято выделять переходный период от стадии стеноза к стадии асфиксии. В переходный период дыхание стенотическое, но этот период отличается от стадии стеноза возникновением дыхательной недостаточности, в связи с чем появляются новые грозные клинические признаки и ухудшается общее состояние. Ребенок отказывается от еды, не спит, не играет, становится беспокойным и остается таковым и в постели, и на руках у матери, мечется. Волосистая часть головы и лицо, выражающее тревогу, страх, покрыты холодным потом, губы и носогубный треугольник цианотичны. Пульс на вдохе ослабевает или выпадает (парадоксальный пульс), во время выдоха выпадений не отмечают. Если в этом периоде ребенку не будет оказана помощь, наступит асфиксия.

В стадии асфиксии дыхание становится менее шумным, уменьшаются и втяжения податливых мест грудной клетки. Ребенок как будто успокаивается, хотя общее состояние крайне тяжелое. Появляются апатия, сонливость. Кожные покровы бледно-серые. Усиливается цианоз, появляется акроцианоз. Конечности холодные, зрачки расширены. Болевая реакция на инъекцию отсутствует. Пульс частый, нитевидный. АД падает. Температура тела падает ниже нормы. Дыхание поверхностное, аритмичное. Имеют место общий цианоз

ноз, непроизвольное отхождение мочи и кала, потеря сознания, судороги. Наступает смерть от асфиксии.

Прогрессирование дифтерийного крупа с последовательным развитием всех стадий, вплоть до асфиксии и смерти больного, бывает в случаях позднего обращения к врачу или при неправильном лечении. При своевременной диагностике и специфической терапии процесс может приостановиться через 18–24 ч после введения антитоксина дифтерийного (Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная*), затем начинается обратное развитие симптомов. Ребенок успокаивается, постепенно исчезают втяжения податливых мест грудной клетки, дыхание становится ровным и глубоким, кашель — более мягким, влажным, редким. Голос долго отсутствует или остается сиплым, нормализуется лишь спустя 4–6 сут после исчезновения стеноза. Однако в период обратного развития отторгающиеся пленки, приходя в движение во время вдоха, могут вызвать сильное раздражение нервных окончаний слизистой оболочки гортани, в результате чего легко возникает рефлекторный спазм мышц гортани и может внезапно наступить асфиксия.

Дифтерийный круп нередко осложняется пневмонией.

Дифтерия носа

Дифтерия носа чаще встречается у детей раннего возраста и возможна даже у новорожденных. Заболевание начинается постепенно. При нормальной или субфебрильной температуре тела и удовлетворительном общем состоянии появляются затруднение носового дыхания, сукровичные выделения из одной половины носа. Затем выделения становятся слизисто-гнойными или гнойно-кровянистыми. На коже у входа в нос, на верхней губе, на щеке возникают эскориации (рис. 3.126, см. цв. вклейку). При риноскопии выявляют сужение носовых ходов, отек слизистой оболочки. Различают катарально-язвенную форму (эрозии, язвочки, кровянистые корочки) и пленчатую форму (плотные налеты беловато-сероватого цвета, спаянные со слизистой оболочкой). Поражение одностороннее, но при длительном отсутствии специфического лечения процесс может стать двусторонним или распространиться на слизистую оболочку гортани, глотку, а также на кожу. В связи с отсутствием интоксикации осложнения при дифтерии носа не возникают.

К редким локализациям дифтерии относят дифтерию глаза, уха, половых органов, кожи, пупочной ранки, губы, щеки и др.

При дифтерии глаза процесс односторонний, фибринозный налет локализуется на конъюнктиве века, иногда распространяется на глазное яблоко. Глазная щель сужена, веки отечны, отделяемое из конъюнктивального мешка скудное, иногда кровянистое. Общее состояние не нарушено.

Дифтерия кожи развивается только при ее повреждении. Появляются плотная фибринозная пленка и отечность кожи вокруг царапин, опрелостей, ран, экзематозных участков (рис. 3.127, см. цв. вклейку).

У девочек фибринозные пленки могут локализоваться на слизистых оболочках наружных половых органов. У новорожденных возможна дифтерия пупочной ранки.

Комбинированная дифтерия встречается главным образом у непривитых детей. При этом у одного больного наблюдают поражение 2 или нескольких локализаций. Сочетание может быть самым разнообразным. Наиболее часто встречается токсическая или распространенная дифтерия ротоглотки в сочетании с дифтерией гортани, носа или носоглотки, реже — с дифтерией других локализаций. Редкие формы дифтерии (кожи, глаз, уха) обязательно сопровождают дифтерию ротоглотки или носа.

Дифтерия у привитых

Дифтерия у привитых детей возможна при снижении уровня антитоксического иммунитета. Причинами недостаточного иммунитета могут быть нарушения при первичной вакцинации и ревакцинации. Возможно также снижение напряженности иммунитета после инфекционных заболеваний. У привитых детей не часто наблюдают токсические формы болезни, не встречается дифтерия дыхательных путей, не бывает тяжелых комбинированных форм. Коэффициент тяжести невысокий. Осложнения редки, летальных исходов не отмечено.

В структуре различных форм у привитых преобладает дифтерия ротоглотки (локализованная, островчатая). Островчатые налеты на миндалинах бывают плотными, фибринозными, но довольно тонкими, не спаянными с подлежащими тканями, легко удаляются, но трудно растираются. Слизистая оболочка после удаления налетов не кровоточит. При этой форме у привитых детей происходит самопроизвольное выздоровление без осложнений.

Осложнения

Осложнения возникают обычно при токсических формах дифтерии ротоглотки, при этом чем тяжелее клиническая форма, тем осложнения чаще и тяжелее.

Наиболее характерны осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (миокардит), периферической нервной системы (невриты и полиневриты) и почек (нефротический синдром).

Самым ранним осложнением бывает нефротический синдром, который возникает в остром периоде болезни на высоте интоксикации. В этом случае обнаруживают высокую протеинурию, цилиндрурию при небольшом числе эритроцитов и лейкоцитов. Клинических проявлений нет, функции почек не нарушены. По мере уменьшения интоксикации анализы мочи нормализуются. Появление токсического нефроза не представляет опасности, но свидетельствует о тяжелой интоксикации и возможности развития других осложнений.

Миокардит появляется на 5–20-й день болезни, обычно по окончании острого периода. Улучшившееся к этому времени состояние ребенка снова ухудшается, усиливается бледность кожных покровов, развиваются адинамия, анорексия. Ребенок становится капризным, раздражительным. Границы относительной сердечной тупости увеличиваются, больше влево, тоны сердца приглушены.

Чем раньше возникает миокардит, тем более бурно его развитие, тяжелее проявления, серьезнее прогноз. При тяжелых миокардитах, развив-

шихся на 1-й неделе болезни у детей с токсической дифтерией ротоглотки, состояние катастрофически ухудшается, поражается не только мышца сердца, но и проводниковая система, появляются нарушения ритма: экстрасистолия, брадикардия, ритм галопа. Остро нарастает сердечная недостаточность, пульс слабого наполнения, АД снижается, появляются цианоз губ, акроцианоз, печень увеличивается, становится плотной, болезненной, возникают боли в животе, рвота. Тяжесть состояния ребенка усугубляется возникновением тягостных субъективных ощущений, предчувствия и страха смерти.

Миокардит, возникающий в конце 2-й или на 3-й неделе болезни, бывает легким или среднетяжелым. При благоприятном исходе миокардита функциональные нарушения полностью ликвидируются.

Для ранней диагностики миокардита большое значение имеет ЭКГ-исследование, проводимое в динамике. На ЭКГ отмечают снижение вольтажа зубцов, смещение интервала $S-T$, отрицательный зубец T , предсердную или желудочковую экстрасистолию, блокаду ветвей атриовентрикулярного пучка или пучка Гиса.

Типичное осложнение дифтерии — ранние и поздние периферические параличи. Ранние параличи возникают на 2-й неделе болезни. Вследствие поражения черепных нервов развиваются парезы, реже — параличи. Чаще всего возникает паралич мягкого нёба. Ребенок начинает поперхиваться во время еды, голос становится гнусавым, жидкая пища выливается через нос. Нёбная занавеска неподвижна, рефлекс мягкого нёба отсутствует. При одностороннем поражении язычок отклонен в здоровую сторону.

Кроме паралича мягкого нёба, могут развиваться односторонний птоз века, косоглазие, паралич аккомодации, когда ребенок жалуется на двоение предметов, невозможность читать. Паралич лицевого нерва при дифтерии весьма редок.

Поздние параличи возникают на 4-й, 5-й, 6-й, 7-й неделе болезни, протекают по типу полирадикулоневрита со всеми признаками вялых периферических параличей (атония, арефлексия, атрофия). В эти сроки у ребенка, перенесшего токсическую форму дифтерии ротоглотки, могут развиваться параличи всей двигательной мускулатуры: снижается сила мышц рук и ног, активные движения невозможны, сухожильные рефлексы не вызываются, кожа становится сухой, появляются пигментации, отрубевидное шелушение. В связи с поражением нервов мышцы туловища и шеи ребенок не может сидеть, держать голову. Одновременно с этим усугубляются или вновь появляются признаки паралича мягкого нёба. Опасны для жизни параличи мышц гортани, глотки, диафрагмы, межреберных мышц. В этих случаях нарушается функция дыхательной мускулатуры: голос тихий, речь невнятная, кашель сухой, «старческий», слабый, мучительный. Нарушаются дыхание и глотание. У ребенка с параличами конечностей, туловища и дыхательной мускулатуры легко возникает тяжелая пневмония, ухудшающая прогноз заболевания. Возможен летальный исход. Если ребенок перенес это критическое состояние, в дальнейшем постепенно восстанавливаются дыхание, глотание, появляется двигательная активность.

Параличи постепенно проходят, через 2–3 мес полностью восстанавливается функция пораженных нервов.

Диагностика

Диагноз устанавливают по плотной беловато-сероватой фибринозной пленке на слизистой оболочке ротоглотки, носа, гортани и т.п. При фибринозном воспалении боль и гиперемия слизистой оболочки выражены слабо. Лимфатические узлы увеличены в соответствии с местным процессом, плотны на ощупь, умеренно болезненны. Резкая болезненность при глотании, яркая гиперемия, длительная лихорадка не свойственны дифтерии и свидетельствуют против этого диагноза. Выраженность отека шейной клетчатки и ротоглотки соответствует величине налетов и степени общей интоксикации.

Критерии лабораторного подтверждения диагноза дифтерии.

В клиническом анализе крови в остром периоде болезни при дифтерии отмечают лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ, что указывает на бактериальную этиологию заболевания.

Бактериологический метод с выделением токсигенной *C. diphtheriae* является обязательным для подтверждения диагноза при клинически подозрительных поражениях слизистых оболочек ротоглотки, носоглотки, носа, гортани, глаз, гениталий, а также кожи (рана, корочки и др.).

Молекулярно-генетический метод (ПЦР) с определением токсигенной *C. diphtheriae* путем обнаружения гена токсигенности *tox+* в ДНК выделенной культуре.

Серологический метод используют для уточнения напряженности противодифтерийного иммунитета, выявления дифтерийного токсина. Специфические антитела в сыворотке крови можно выявить с помощью РНГА, РПГА, ИФА, реакции латекс-агглютинации и др.

Экспресс-диагностика дифтерии предназначена для ранней диагностики дифтерии у детей и иммунологического мониторинга в процессе лечения.

Лечение

Успех лечения дифтерии зависит главным образом от своевременного введения антитоксина дифтерийного (Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная*).

Первичная и курсовая дозы антитоксина дифтерийного (Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная*) определяются клинической формой дифтерии. Раннее введение и достаточные дозы сыворотки обеспечивают благоприятный исход даже при тяжелых токсических формах. Для предупреждения анафилактического шока первое введение сыворотки делают по методу Безредки (0,1 мл разведенной в 100 раз сыворотки вводят строго внутрикожно в сгибательную поверхность предплечья; при отрицательной пробе вводят подкожно 0,1 мл неразведенной сыворотки и при отсутствии симптомов анафилактического шока через 30 мин вводят внутримышечно остальную дозу). Длительность лечения зависит от формы, тяжести, дня болезни и в некоторой степени от возраста больного. Детям 1-го и 2-го года жизни дозу уменьшают в 1,5–2 раза.

При локализованных формах дифтерии ротоглотки, носа и гортани сыворотку вводят обычно однократно в дозе 10–30 тыс. АЕ, но если эффект недостаточный, введение повторяют через 24 ч. При распространенной и субтоксической форме дифтерии ротоглотки, а также при распространенном крупе лечение продолжают 2 дня, вводят по 30–40 тыс. АЕ 1 раз в сутки. При токсической форме дифтерии ротоглотки I и II степени средняя доза антитоксина дифтерийного (Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная*) на курс лечения составляет 200–250 тыс. АЕ. В первые двое суток больной должен получить $\frac{3}{4}$ курсовой дозы. В 1-й день сыворотку вводят 2 раза в сутки с интервалом 12 ч. При токсической дифтерии III степени и гипертоксической, а также при комбинированной форме курсовая доза может быть увеличена до 450 тыс. АЕ. В 1-е сутки вводят половину курсовой дозы в 3 приема с интервалом 8 ч. Треть суточной дозы можно ввести внутривенно. Введение сыворотки прекращают после исчезновения фибринозных налетов. Одновременно с сывороткой назначают антибиотики (бензилпенициллин, макролиды или цефалоспорины) в общепринятых дозах внутрь, внутримышечно или внутривенно в течение 5–7 сут.

Для уменьшения интоксикации и улучшения гемодинамики больному токсической дифтерией ротоглотки показано внутривенное введение коллоидных [декстран (ср. мол. масса 30 000–40 000) (Реополиглюкин*) 10 мл/кг] и кристаллоидных (0,9% раствор натрия хлорида) растворов, 10% раствора декстрозы (Глюкозы*) в сочетании с 5–10% раствором альбумина человека (Альбумина*). При отсутствии недостаточности кровообращения объем вводимой жидкости соответствует физиологической потребности организма (не более 20–50 мл/кг в сутки). При появлении признаков недостаточности кровообращения объем вводимой жидкости уменьшается до $\frac{2}{3}$ объема физиологической потребности. При токсических формах показаны гормональные препараты коры надпочечников. Целесообразно проведение курса (преднизолон, гидрокортизон, дексозон) в суточной дозе 5–10 мг/кг (по преднизолону) и выше в зависимости от тяжести заболевания. Курс лечения — 5–7 сут.

Эффективность детоксикационной терапии существенно возрастает при использовании методов экстракорпоральной гемокоррекции: плазмафереза или гемосорбции (2–5 сеансов). В случаях развития инфекционного токсического шока и ДВС-синдрома проведению экстракорпоральных методов должна предшествовать коррекция этих состояний. Гемосорбция проводится в острый период заболевания дифтерией через 2 ч после окончания введения антитоксина дифтерийного (Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная*).

При токсических формах дифтерии после сеансов гемосорбции с иммунокорригирующей целью вводится гипериммунная донорская противодифтерийная плазма с титром 1:1280–1:2560 в количестве 5–10 мл/кг.

В комплексной терапии токсических форм дифтерии большое значение придают выхаживанию, в связи с чем больного необходимо поместить в бокс вместе с матерью. Назначают охранительный и строгий постельный

режим. Запрещается поднимать или усаживать ребенка в постели. При проведении всех процедур, связанных с лечением, кормлением, туалетом, ребенок находится в лежачем положении. При токсической дифтерии ротоглотки I—II степени постельный режим назначают на 3—4 нед, при дифтерии III степени — на 4—5 нед и дольше.

При возникновении первых признаков миокардита назначают преднизолон, кокарбоксилазу, трифосаденин (Натрия аденозинтрифосфат[®]), стрихнина нитрат[®] в растворе 1:10 000 внутрь 4—6 раз в сутки (разовая доза — 1 мл раствора на год жизни ребенка). Для улучшения кровоснабжения миокарда показаны инозин (Рибоксин[®]), дипиридамол (курантил) и др.

Для лечения полиневритов применяют 5—6% раствор тиамина (до 15 инъекций), вводят стрихнин (раствор 1:1000), неостигмина метилсульфат (Прозерин[®]), бендазол (Дибазол[®]) и другие препараты, способствующие восстановлению нервно-мышечной проводимости и повышению тонуса мускулатуры. При тяжелой форме полирадикулоневрита с нарушением функции дыхания показано аппаратное дыхание.

При дифтерийном крупе, помимо сыворотки, применяют антибиотики и парокислородомедикаментозные ингаляции в дыхательные пути в виде аэрозолей гипосенсибилизирующих средств [клемастин (Тавегил[®]), пиритрамид (дипразин[®]) и др.], а также препаратов, расширяющих бронхи [аминофиллин (Эуфиллин[®]), и др.]. При выраженном стенозе назначают глюкокортикоиды. Если явления стеноза прогрессируют и появляются признаки гипоксии (беспокойство, цианоз губ, потливость головы, парадоксальный пульс и др.), необходима срочная назотрахеальная интубация пластиковыми трубками. При распространенном крупе показана трахеостомия.

Лечение бактерионосителей

В первую очередь следует проводить общеукрепляющую терапию и санацию хронических очагов носоглотки. Назначают витамины, обеспечивают полноценное питание, прогулки. При длительном носительстве дают эритромицин или другие макролиды внутрь в течение 7 дней. Более 2 курсов антибактериальной терапии проводить не следует.

Исход и прогноз

Прогноз и исходы при дифтерии зависят в основном от тяжести первичной интоксикации и сроков начала лечения. При локализованных формах дифтерии ротоглотки и носа исход благоприятный. При токсических формах осложнения развиваются тем чаще и бывают тем тяжелее, чем тяжелее форма и чем позже начато лечение антитоксином дифтерийным (Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная[®]). Смерть наступает от тяжелого миокардита или параличей дыхательной мускулатуры. Дети с гипертоксической формой дифтерии ротоглотки умирают в первые 2—3 дня болезни при явлениях тяжелой интоксикации. Прогноз при дифтерийном крупе зависит исключительно от своевременности и правильности лечения. Причиной смерти в неблагоприятных случаях становится присоединившаяся пневмония. Профилактические прививки предохраняют детей от тяжелых форм дифтерии и неблагоприятных исходов.

Вакцинопрофилактика

Основное значение в профилактике дифтерии имеет активная иммунизация. С этой целью применяют анатоксин дифтерийный, представляющий собой дифтерийный токсин, лишенный токсических свойств, адсорбированный на гидроксиде алюминия. В практической работе дифтерийный анатоксин в изолированном виде практически не используют, он входит в так называемые комплексные вакцины.

Вакцина АКДС состоит из смеси корпускулярной коклюшной вакцины, анатоксина дифтерийного и анатоксина столбнячного. В одной вакцинирующей дозе такой вакцины (0,5 мл) содержится не менее 10 млрд убитых коклюшных микробных клеток, 15 антигенных (флоккулирующих) единиц анатоксина дифтерийного и 5 антитоксинсвязывающих единиц анатоксина столбнячного. Вакцина содержит гидроксид алюминия в качестве адъюванта, могут обнаруживаться следовые количества формальдегида. В качестве консерванта используют мертиолат (1:10 000).

АДС-анатоксин представляет собой очищенные и адсорбированные анатоксин дифтерийный и анатоксин столбнячный. В одной вакцинирующей дозе (0,5 мл) содержится 30 флоккулирующих единиц анатоксина дифтерийного и 10 единиц связывания анатоксина столбнячного. Прочие компоненты такие же, как и в вакцине АКДС.

АДС-М-анатоксин отличается от предыдущей уменьшенным содержанием антигенов — в одной прививочной дозе (0,5 мл) содержится 5 флоккулирующих единиц анатоксина дифтерийного и 5 единиц связывания анатоксина столбнячного.

Анатоксин дифтерийный [Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АД-М-анатоксин)*] содержит в одной прививочной дозе 5 флоккулирующих единиц анатоксина дифтерийного. В России разрешено использовать для профилактики дифтерии ряд зарубежных вакцин.

Также анатоксин входит в состав комбинированных вакцин [вакцина для профилактики дифтерии, коклюша (бесклеточная) и столбняка (Инфанрикс (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная) трехкомпонентная адсорбированная жидкая)*], вакцина для профилактики дифтерии, коклюша, полиомиелита, столбняка и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* типа b [Пентаксим (вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b конъюгированная)*], вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), гепатита В, полиомиелита (инактивированная) и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b [Инфанрикс Гекса (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплекте с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированной, адсорбированной)*], вакцина для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша [АДАСЕЛЬ [Вакцина для

профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная]*), вакцина для профилактики вирусного гепатита В, дифтерии и столбняка [Бубо-М (Вакцина комбинированная гепатита В и анатоксина дифтерийно-столбнячного с уменьшенным содержанием антигенов адсорбированная жидкая)*], вакцина для профилактики вирусного гепатита В, дифтерии, коклюша и столбняка (Бубо-Кок*).

Первичную вакцинацию проводят с 3-месячного возраста вакциной АКДС троекратно с интервалом 45 дней. 1-я ревакцинация проводится вакциной АКДС через 12 мес после 3-й вакцинации, 2-я — в 7 лет АДС-М-анатоксином, 3-я — в 14 лет и далее каждые 10 лет АДС-М-анатоксином.

Лица старше 7 лет, не подвергавшиеся иммунизации против дифтерии, а также в случае контакта с больным или носителем токсигенной коринебактерии дифтерии, подлежат вакцинации АДС-М дважды с интервалом 30–45 дней, с ревакцинацией через 6–9 мес и через 5 лет, далее каждые 10 лет. Когда в контакт вступают вакцинированные против дифтерии, поддерживающую дозу АДС-М или АДС-М-анатоксина вводят лишь в том случае, если они не прошли ревакцинацию в последние 5 лет.

Все вакцинные препараты, содержащие анатоксин дифтерийный, мало реактогенны. Реакции на их введение, по-видимому, связаны с недостаточной очисткой анатоксина. Они проявляются умеренным повышением температуры тела, легким недомоганием в течение суток после вакцинации. Возможны также покраснение, припухание, болезненность в месте инъекции, редко бывают быстропроходящие эфемерные высыпания. Тяжелые осложнения маловероятны. Если они все же встречаются (судороги, анафилактический шок, неврологические реакции), нельзя исключить интеркуррентные заболевания или отнести их на счет других компонентов комбинированных вакцин.

Противопоказания к вакцинации против дифтерии практически отсутствуют. У детей с легкими проявлениями ОРВИ вакцинацию можно начинать сразу после нормализации температуры тела, а при среднетяжелых и тяжелых острых инфекционных болезнях — через 2 нед после выздоровления. Всем остальным больным (с хроническими заболеваниями печени, почек, легких; гемобластозами; иммунодефицитами) вакцинацию проводят в периоде ремиссии под контролем врача кабинета иммунопрофилактики по индивидуальным схемам.

Большое значение имеют также противоэпидемические мероприятия — госпитализация больных и санация бактерионосителей, карантинные мероприятия и дезинфекция в очаге. Эпидемиологический надзор включает контроль состояния специфического иммунитета у населения, а также источников заражения, выявление бактерионосителей и др.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите основные клинические формы дифтерии.
2. Перечислите причины заболевания дифтерией у привитых.
3. Укажите диагностические критерии дифтерии.
4. Назовите осложнения дифтерии.
5. В чем заключается этиотропное лечение дифтерии?

Список литературы

1. Лобзин Ю.В. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным дифтерией. СПб., 2015. 39 с.

КОКЛЮШ

Коклюш — острое антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое *Bordetella pertussis*, передающееся воздушно-капельным путем, характеризующееся длительным приступообразным судорожным (спазматическим) кашлем, поражением дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A37 Коклюш.

A37.0. Коклюш, вызванный *Bordetella pertussis*.

A37.1. Коклюш, вызванный *Bordetella parapertussis*.

A37.8. Коклюш, вызванный другим уточненным возбудителем вида *Bordetella*.

A37.9. Коклюш неуточненный.

Этиология

B. pertussis — грамотрицательные мелкие палочки, строгие аэробы, высокочувствительны к внешним воздействиям. Факторами патогенности являются коклюшный токсин, филаментозный гемагглютинин, агглютиногены, трахеальный цитотоксин, пертактин и др. К роду *Bordetella* относятся и другие виды, которые могут вызывать коклюшеподобные заболевания. К таким видам относится *Bordetella parapertussis*, которая вызывает заболевание по клинической картине, сходное с коклюшем, но протекает в легкой форме и реже вызывает развитие осложнений; *Bordetella bronchiseptica* вызывает заболевания с поражением респираторного тракта по типу ОРВИ с приступами сухого кашля, усиливающегося перед сном; *B. holmesii*, впервые выделенная в лаборатории Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) в 1995 г. По данным зарубежных авторов, частота выявления *B. holmesii* в клинических образцах от пациентов с коклюшеподобными заболеваниями может достигать 29%.

Эпидемиология

Источник инфекции — больные (дети и взрослые) типичными и атипичными формами коклюша. Путь передачи — воздушно-капельный посредством капелек слизи, выделяемых больным во время усиленного выдоха (громкий разговор, крик, плач, кашель, чихание). Риск инфицирования окружающих особенно велик в начале спазматического периода и, как правило, к 25-му дню больной коклюшем становится незаразным. Возможны повторные случаи заболевания через 20—30 лет после перенесенного коклюша.

Патогенез

Входными воротами для *B. pertussis* является слизистая верхних дыхательных путей. Возбудитель коклюша попадает на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и прикрепляется к клеткам реснитчатого эпителия трахей. Адгезии способствуют такие факторы патогенности, как пертактин, филаментозный гемагглютинин, агглютиногены, фимбрии.

Первыми *B. pertussis* встречают секреторные IgA, которые подавляют прикрепление бактерий и способствуют их элиминации. Колонизация *B. pertussis* клеток цилиндрического эпителия приводит к нарушению подвижности ресничек, кровоизлияниям и некрозу эпителия. Бронхогенным путем возбудитель распространяется по мелким бронхам, бронхиолам и альвеолам. Бактериемии при коклюше не бывает. Среди факторов вирулентности *Bordetella spp.* в возникновении кашля, помимо коклюшного токсина (КТ), наиболее значимыми считаются также трахеальный цитотоксин (ТЦТ), дерматонекротический токсин. Выраженность симптомов зависит от ряда факторов, в том числе от возраста пациента, силы иммунного ответа и степени бактериальной колонизации. ТЦТ приводит к прямому повреждению эпителиоцитов дыхательных путей с нарушением мукоцилиарного клиренса, скоплением секрета в просвете трахеобронхиального дерева и раздражением кашлевых рецепторов. При тяжелом коклюше у детей бактерии колонизируют нижние дыхательные пути и вызывают некротический бронхит, диффузное альвеолярное повреждение, внутриальвеолярное кровоизлияние, отек, лимфангиэктазию, пневмонию и тромбоз сосудов. Легочная гипертензия развивается как косвенный эффект вызванного КТ лимфоцитарного лейкоцитоза, при котором общее количество лейкоцитов может превышать 100 тыс./мкл. При таких показателях происходит агрегация лимфоцитов в легочной сосудистой системе, что приводит к увеличению гемодинамического сопротивления.

Среди системных поражений при коклюше выделяют:

- 1) расстройство центральной регуляции дыхания;
- 2) нарушение функции внешнего дыхания;
- 3) нарушение капиллярного кровотока в месте воспаления (полнокровие, кровоизлияния, отек, лимфостаз);
- 4) дисциркуляторные нарушения в головном мозге и нарушения внутриклеточного метаболизма мозговой ткани за счет гипоксии;
- 5) нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы из-за угнетения сосудистых центров, блокады β -адренорецепторов под действием коклюшного токсина, нарушения капиллярного кровотока и гипоксии;
- 6) снижение неспецифической резистентности (фагоцитоза) и нарушение механизмов цитокиновой регуляции Т-клеточного звена иммунитета с развитием вторичного иммунодефицита.

В отечественных источниках находят поддержку гипотеза формирования стойкого очага возбуждения в дыхательном центре в продолговатом мозге, в связи с чем различные неспецифические раздражители (болевые раздражители, осмотр зева и др.) могут вызвать приступ судорожного кашля вплоть до апноэ.

Основные патоморфологические изменения обнаруживаются в дыхательных путях. Это воспаление слизистых оболочек гортани и трахеи, спастическое состояние бронхов, резко выраженные нарушения кровообращения в легких, отеки перибронхиальной, периваскулярной и интерстициальной ткани легкого. Возможны ателектазы и бронхопневмония. Пневмония, являющаяся частой причиной смерти грудных детей при коклюше, обычно обусловлена наслоением вторичной бактериальной или вирусно-бактериальной флоры.

Выраженные нарушения микроциркуляции с дистрофическими изменениями обнаруживаются во многих органах и системах: ЦНС (коклюшная энцефалопатия), печени, почках, мышце сердца и др. Иногда возникают кровоизлияния в ткани мозга и внутренних органах.

Инкубационный период

Инкубационный период колеблется от 7 до 21 дня.

Клиническая картина

В течении болезни можно выделить 3 периода: продромальный, спазматический и период разрешения. Течение коклюша медленное, циклическое.

Продромальный (катаральный) период. Заболевание начинается постепенно. Появляются сухой кашель, иногда незначительно повышается температура тела. Общее состояние ребенка обычно не нарушается, он нередко продолжает посещать детское учреждение. При осмотре объективных изменений не обнаруживается. В течение 1–2 недель кашель постепенно усиливается, становится навязчивым и затем приступообразным. Продолжительность продромального периода около 2 нед (укорочение до 5–7 дней служит сигнальным симптомом тяжелого течения коклюша).

Переход заболевания в *спазматический период* сопровождается появлением приступов спазматического кашля. Кашлевые толчки быстро следуют на выдохе друг за другом, затем происходит вдох, сопровождающийся из-за спастического сужения голосовой щели свистящим звуком (реприз), потом — вновь кашлевые толчки на выдохе и свистящий вдох и т.д.

В начале спазматического периода приступы кашля бывают редкими, затем они учащаются и усиливаются, достигая максимума на 2–3-й неделе от начала этого периода болезни. В зависимости от тяжести коклюша число приступов кашля с репризами в течение суток составляет от единичных до 40–50 и более в сутки. Приступы кашля могут повторяться через очень короткие промежутки времени. Во время спазматического кашля лицо больного краснеет, синее, вены шеи набухают, глаза слезятся, как бы наливаются кровью, голова вытягивается вперед, язык высовывается до предела, при этом уздечка языка травмируется о нижние резцы, вследствие чего у детей, имеющих зубы, может возникать язвочка на уздечке языка. В тяжелых случаях во время приступа бывают носовые кровотечения, кровоизлияния в склеру, апноэ, непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Приступы кашля заканчиваются выделением тягучей вязкой мокроты и рвотой. Непосредственно перед приступом у детей старшего возраста возможны предвестники (аура). Дети становятся беспокойными, вскакивают, стремятся найти опору.

В межприступном периоде при легкой и среднетяжелой форме коклюша общее состояние ребенка не нарушено. Дети остаются активными, играют, аппетит сохранен. При тяжелых, часто повторяющихся приступах дети вялые, раздражительные.

При осмотре можно отметить одутловатость лица, припухлость век, небольшую бледность кожных покровов, иногда кровоизлияния на коже и конъюнктиве и язвочку на уздечке языка. Определяют коробочный оттенок перкуторного звука над легкими, иногда сухие проводные хрипы. Рентгеноло-

гически выявляют горизонтальное стояние ребер, повышенную прозрачность легочных полей, уплощение диафрагмы, усиление легочного рисунка («коклюшное легкое»).

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются тахикардия, повышение АД.

Изменения ЦНС (гипоксическая энцефалопатия) появляются преимущественно при тяжелых формах коклюша, особенно у детей первых месяцев жизни.

Изменения периферической крови при коклюше включают в себя лейкоцитоз (до $15-40 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз (до 60–80%); СОЭ нормальная или несколько снижена. Максимально выраженные изменения крови отмечаются в спазматическом периоде, но и в катаральном периоде возможны лейкоцитоз и лимфоцитоз.

Длительность спазматического периода — от 2 до 4 нед. Затем приступы кашля постепенно ослабевают и начинается *период разрешения*, во время которого больные кашляют реже, у них исчезают репризы, легче отделяется мокрота. В этот период, длящийся от 1,5 до 2–3 мес, кашель становится обычным. Однако нередко в периоде разрешения или даже после полного исчезновения кашля вновь возникают приступы спазматического кашля в связи с присоединением ОРВИ. Эти приступы можно объяснить наличием очага возбуждения в продолговатом мозге.

Классификация

Различают типичный и атипичный коклюш. К типичным относят случаи заболевания со спазматическим кашлем. Типичные формы коклюша по тяжести подразделяют на легкие, среднетяжелые и тяжелые.

При *легкой форме* типичного коклюша продромальный период продолжается в среднем 10–14 дней, число приступов кашля не превышает 15 раз в сутки, общее состояние нарушается незначительно. Аускультация выявляет у ряда детей жесткое дыхание. Хрипы, как правило, не выслушиваются. В общем анализе крови сдвиги незначительны и не могут быть использованы в диагностических целях. Несмотря на легкое течение, спазматический период сохраняет большую продолжительность и составляет в среднем 4,5 нед.

Среднетяжелая форма характеризуется ухудшением общего состояния, учащением числа приступов кашля от 16 до 25 раз в сутки или более редкими, но тяжелыми приступами кашля, частыми репризами. Продромальный период короче, в среднем составляет 6–9 дней, спазматический период — 5 нед и более. Приступы кашля затяжные, сопровождаются цианозом лица и вызывают утомление ребенка. Явления гипоксии могут сохраняться и вне приступов кашля. Наблюдаются одутловатость лица, признаки геморрагического синдрома. Аускультативно в легких могут выслушиваться сухие и разнокалиберные влажные хрипы, исчезающие после приступов кашля.

Для тяжелых форм характерны выраженность и многообразие клинических проявлений. Продромальный период укорочен до 3–5 дней. С наступлением спазматического периода частота приступов кашля — более 25 раз в сутки, общее состояние значительно нарушается, отмечается снижение массы тела, дети

вялые, возможна инверсия сна. Приступы кашля длительные, сопровождаются цианозом лица. На фоне нарастающей гипоксии развивается дыхательная, а позднее и сердечно-сосудистая недостаточность. У детей первых месяцев жизни могут возникнуть остановки дыхания — апноэ, связанные с перевозбуждением дыхательного центра и спастическим состоянием дыхательной мускулатуры. У недоношенных детей, а также у детей с поражением ЦНС апноэ возникают чаще и могут быть длительными. В некоторых случаях наблюдаются энцефалические расстройства, сопровождаемые судорогами клонического и клонико-тонического характера, угнетением сознания. Аускультативная картина соответствует клиническим проявлениям «коклюшного легкого». В спазматическом периоде чаще наблюдаются симптомы нарушений сердечно-сосудистой системы: тахикардия, повышение кровяного давления, одутловатость лица, иногда отеки на кистях и стопах, петехии на лице и верхней части туловища, кровоизлияния в склеры, носовые кровотечения (табл. 3.24).

Таблица 3.24. Критерии тяжести типичного коклюша

Критерии тяжести	Формы		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Длительность продрома, сут	10–14	6–9	3–5
Частота приступов кашля в сутки	1–15	16–25	>25
Цианоз лица при кашле	–	+	+
Появление цианоза лица при кашле в ранние сроки болезни (1 нед)	–	–	+
Апноэ	–	–	+
Сохранение дыхательной недостаточности вне приступов кашля	–	+	+
Нарушение функции сердечно-сосудистой системы (тахикардия)	–	+/-	++
Энцефалопатия	–	–	+
Геморрагический синдром (кровоизлияние в склеру, носовые кровотечения, примесь крови в мокроте, петехии на лице)	–	+	+

К атипичным относят стертую форму, субклиническую и бактерионосительство. При стертых формах у ребенка в течение всего периода заболевания сохраняется сухой навязчивый кашель, приступообразный судорожный кашель отсутствует. Бессимптомная (субклиническая) форма — клинические проявления заболевания отсутствуют, но имеется высеив возбудителя, повторное выделение его ДНК из мазка с задней стенки глотки/носоглотки и (или) нарастание титров специфических антител в крови. Транзиторное бактерионосительство — высеив или выделение ДНК коклюшной палочки при отсутствии клинических проявлений заболевания и без нарастания титров специфических антител в динамике исследования. Атипичные формы коклюша чаще отмечаются у взрослых и привитых детей.

Коклюш у привитых детей обычно протекает в атипичной, стертой форме, без спазматического кашля. При этом отмечается легкое, нехарактерное,

но длительное покашливание (до 5–7 нед). Осложнений не бывает. Типичные для коклюша гематологические сдвиги (лейкоцитоз и лимфоцитоз) бывают редко.

Коклюш у детей 1-го года жизни, особенно у новорожденных, протекает тяжело. Инкубационный период укорочен до 4–5 дней, катаральный — до 1 нед. В отдельных случаях катаральный период вообще может отсутствовать, и болезнь сразу начинается с приступов спазматического кашля, который у детей первых месяцев жизни нередко не сопровождается репризами. Приступ кашля состоит из коротких навязчивых кашлевых толчков с задержкой дыхания, покраснением лица, цианозом носогубного треугольника и апноэ. Часто во время кашля возникает рвота. В ряде случаев у грудных детей наблюдаются эквиваленты приступов кашля в виде спазматического чиханья, обычно заканчивающегося кровотечением из носа.

Осложнения

Осложнения при коклюше могут быть связаны с основным заболеванием или возникать в результате аутоинфекции и суперинфекции. К первым относятся поражения ЦНС (энцефалопатия, судороги), пневмоторакс, пупочная или паховая грыжа, носовые кровотечения, кровоизлияния на коже и в конъюнктиву. В связи с закупоркой просвета бронха густой вязкой мокротой легко возникают сегментарные и долевые ателектазы в легких, а также эмфизема.

Наиболее часто осложнения обусловлены наслонением вторичной бактериальной инфекции (очаговые или сливные пневмонии, гнойные плевриты и плевропневмонии). Они ухудшают течение коклюшного процесса (учащаются и усиливаются приступы судорожного кашля).

Дети 1-го года жизни особенно чувствительны к недостатку кислорода, у них чаще, чем у детей более старшего возраста, наблюдаются тяжелые расстройства газообмена с явлениями гипоксемии и гипоксии и развитием энцефалопатии. Состояние детей в спазматическом периоде обычно тяжелое, нарушен сон, отмечаются тремор рук, повышение сухожильных рефлексов, легкие судорожные подергивания, в том числе во время сна. В результате гипоксической энцефалопатии возникают генерализованные судороги. У детей первых месяцев жизни может отмечаться временная утрата сосательного рефлекса (служит показанием для проведения зондового питания).

Риск развития тяжелых и осложненных форм коклюша повышается при сочетанном течении коклюша с респираторными вирусными, микоплазменной и цитомегаловирусной инфекциями. При микст-инфекции коклюша и ОРВИ отмечается нарастание частоты и тяжести приступообразного кашля, частое развитие бронхолегочных осложнений, затягивание выздоровления. При сочетании коклюша с респираторным микоплазмозом отмечается доминирование клиники микоплазменной инфекции, что затрудняет своевременную диагностику коклюша, при этом характерный для коклюша лейкоцитоз может снижаться либо заменяться лейкопенией, может увеличиваться СОЭ. Ассоциация ЦМВИ с коклюшем у детей первых месяцев жизни характеризуется развитием генерализованных форм с полиорганным поражением, служит основной причиной летального исхода.

Диагноз

Коклюш в спазматическом периоде диагностировать нетрудно. Диагноз основывается на типичном спазматическом кашле с репризами, отхождении тягучей вязкой мокроты, часто с рвотой в конце приступа, одутловатости лица. Можно выявить язвочку на уздечке языка и другие симптомы. Большое значение для диагностики имеет последовательная смена периодов болезни (катарального, спазматического, разрешения) и гематологические изменения (выраженный лейкоцитоз и лимфоцитоз при нормальной СОЭ).

Большие трудности возникают при диагностике коклюша в катаральном периоде. В этих случаях следует ориентироваться на постепенное начало заболевания, отсутствие катаральных явлений и лихорадки, стойкий навязчивый кашель при полном отсутствии физикальных изменений в легких, неэффективность проводимой терапии.

Диагноз «коклюш» может быть установлен клинически на основании характерных симптомов болезни при отсутствии возможности проведения лабораторной диагностики или при отрицательных результатах лабораторного исследования.

Диагностика

Лабораторная диагностика коклюша включает бактериологический, молекулярно-генетический, серологический методы (рис. 3.128).

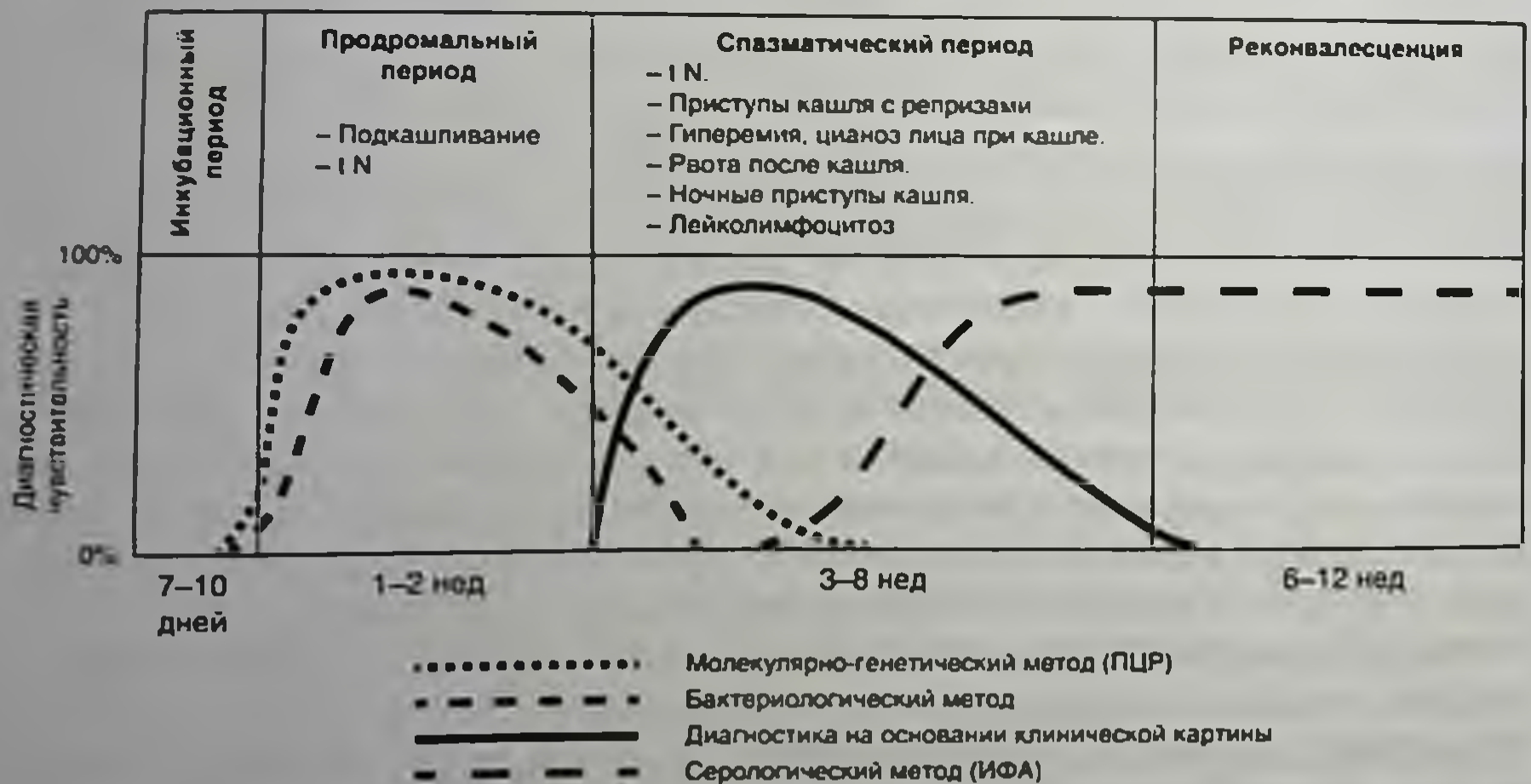


Рис. 3.128. Клиническая и лабораторная диагностика коклюша (рисунок адаптирован из статьи Anneke van der Zee et al. Laboratory Diagnosis of Pertussis // American Society for Microbiology, 2015)

Бактериологический метод используют на ранних сроках заболевания в первые 2–3 нед независимо от приема антибиотиков. Забор материала проводится заднеглоточным тампоном (в том числе у детей грудного возраста) и «кашлевыми пластинками» (только при наличии кашля). В первом случае взятие материала производят 2 тампонами: сухим и смоченным физиологическим раствором. 1-м (сухим) тампоном стимулируют кашель и повышают возмож-

ность выделения возбудителя при взятии материала 2-м (влажным) тампоном. Материал с тампонов засевают на питательные среды. Взятие материала «кашлевыми пластинками» производят на 2 чашки с питательной средой, которые подносят во время приступа кашля на расстоянии 10–12 см так, чтобы капельки слизи из дыхательных путей попали на поверхность среды. Чашку держат в течение 6–8 кашлевых толчков.

Молекулярно-генетический метод (ПЦР) используют на любых сроках от начала заболевания, независимо от проведения больному антибиотикотерапии, данный метод наиболее эффективен у детей раннего возраста. Взятие патологического материала с задней стенки ротоглотки производят последовательно 2 сухими стерильными тампонами.

Серологическая диагностика (ИФА) проводится со 2–3-й недели болезни. Определяют уровень специфических противокклюшных антител классов IgM, IgA, IgG. Со 2-й недели болезни у непривитых детей и взрослых можно выявить IgM-антитела (отрицательный результат не исключает инфицирование возбудителем коклюша, так как может быть связан с низким уровнем антител). Острый процесс и прогрессирование заболевания сопровождаются появлением IgA- и IgG-антител на 3-й неделе от начала болезни. В случае получения отрицательных результатов исследование повторяют через 10–14 дней (исследование образцов парных сывороток рекомендуется проводить на одной панели).

У детей, привитых против коклюша и утративших со временем поствакцинальные антитела, иммунный ответ формируется по вторичному типу: на 2–3-й неделе заболевания происходит интенсивное нарастание IgG-антител, уровень которых превышает пороговый в 4 и более раз, или на фоне низкой продукции IgM-антител происходит быстрое нарастание IgA-антител, а в дальнейшем IgG-антител в показателях, превышающих пороговый уровень в 4 и более раз.

При заболевании детей первых месяцев жизни, учитывая особенности иммуногенеза в этом возрасте (замедленную сероконверсию), целесообразно проводить исследование парных сывороток крови одновременно ребенка и матери.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика в катаральном периоде коклюша проводится с ОРВИ (грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция, РС-инфекция и др.) Коклюш отличается от ОРВИ слабо выраженными катаральными явлениями на слизистой оболочке носа и ротоглотки, практически всегда нормальной температурой тела, отсутствием интоксикации, постепенно прогрессирующим, несмотря на проводимое лечение, кашлем, высоким лейкоцитозом и лимфоцитозом.

В спазматическом периоде коклюш приходится дифференцировать с ОРВИ, протекающими с обструктивным синдромом; туберкулезным бронхоаденитом; инородным телом; спазмофилией с явлениями ларингоспазма; редко — с бронхиальной астмой, опухолями средостения и др.

Цикличность заболевания, типичный спазматический кашель с репризами, гематологические сдвиги, а также эпидемиологические данные помогают

установить диагноз коклюша. В клинически неясных случаях и при отсутствии обнаружения возбудителя с помощью бактериологического исследования и ПЦР дети и взрослые должны быть двукратно (интервал 10–14 дней) обследованы методом ИФА.

Дифференцировать коклюш и паракоклюш на основании клинической картины затруднительно, однако необходимость в этом отсутствует из-за общности терапевтической тактики. Как правило, дифференцировка коклюша и паракоклюша проводится после начала лечения, на основании лабораторных данных.

Лечение

Госпитализации подлежат: дети первых 6 мес жизни; дети старше 6 мес с тяжелой формой коклюша (в связи с необходимостью постоянной оксигенотерапии и применения кортикостероидов), а также с измененным преморбидным состоянием, сопутствующими заболеваниями (перинатальная энцефалопатия, судорожный синдром, глубокая недоношенность, гипотрофия II–III степени, врожденный порок сердца, бронхиальная астма); одновременным протеканием коклюша и острых респираторных вирусных, а также других инфекций; осложнениями коклюшной инфекции (пневмония, энцефалопатия, энцефалит, подкожная эмфизема, пневмоторакс). По эпидемическим показаниям госпитализации подлежат дети из организаций с круглосуточным пребыванием или проживающие в общежитиях. Показания для госпитализации в отделение интенсивной терапии: возраст детей до 3 мес жизни (высокий риск развития апноэ); наличие апноэ во время приступа кашля.

Симптомокомплекс заболевания обусловлен действием коклюшного токсина, поэтому назначение антибактериальных препаратов (макролиды, аминопенициллины) оправдано только в первые 2 нед от начала заболевания (в катаральном периоде и в первые дни спазматического кашля) с целью препятствия колонизации *B. pertussis* клеток цилиндрического эпителия верхних дыхательных путей. Назначение антибиотиков на стадии спазматического кашля показано при наличии бронхолегочных осложнений, вызванных вторичной бактериальной флорой, а также при наличии сопутствующих хронических заболеваний легких. В случае тяжелого течения коклюша антибиотики назначают на любом сроке заболевания при условии, что ребенок до этого антибактериальную терапию не получал.

Антибиотиками первого ряда являются макролиды, предпочтительно азитромицин [дети до 6 лет — 10 мг/кг в течение 5 дней; дети старше 6 лет — 10 мг/кг в 1-й день, затем 5 мг/кг 2–5 дней (максимальная разовая доза не более 500 мг)].

При приступе кашля для борьбы с гипоксией и гипоксемией назначают оксигенотерапию (ингаляция кислорода в течение приступа), при этом чистый кислород во вдыхаемой смеси не должен превышать 40%. При развитии апноэ следует как можно скорее восстановить дыхание: удалить слизь из носа и ротоглотки, добиться возобновления нормальных дыхательных движений путем ритмичного надавливания руками на грудную клетку и проведения ИВЛ мешком Амбу. Интубация трахеи и аппаратная ИВЛ значительно ухудшают прогноз, в связи с чем даже при рецидивирующих апноэ их необходимо избегать.

Для разжижения мокроты применяется амброксол (сироп или раствор внутрь). Применение амброксола в виде ингаляций приводит к учащению приступов, поскольку ингаляционный аэрозоль при попадании на слизистые оболочки дыхательных путей становится триггером кашлевого пароксизма. В этой же связи применение и других ингаляционных препаратов не целесообразно.

Для уменьшения интенсивности приступов кашля применяют противокашлевые средства центрального действия [бутамират (разрешен с 2-месячного возраста) и бутамират + гвайфенезин (разрешен с 6-месячного возраста)].

Препарат из группы нейролептиков — тиоридазин (разрешен с 4-летнего возраста) понижает возбудимость дыхательного центра, обладает седативным эффектом и снимает бронхоспазм. Показан в случаях заболевания коклюшем, сопровождающихся чувством страха, неврастеническим синдромом. Тиоридазин назначают коротким курсом (5–7 дней).

В тяжелых случаях в комплексной терапии с хорошим эффектом применяют кортикостероиды. Доказано специфическое конкурирующее взаимодействие гидрокортизона с коклюшным токсином. Гидрокортизон в суточной дозе 5–10 мг/кг применяют до получения терапевтического эффекта с последующей постепенной отменой. Показаниями для назначения глюкокортикоидных гормонов являются: приступы кашля с апноэ; разлитой цианоз лица при приступах кашля у детей первых месяцев жизни; наличие энцефалопатии.

Выписка из стационара производится при стабилизации состояния (отсутствие нарастания кратности и интенсивности кашлевых пароксизмов), исчезновении необходимости в кислородной поддержке и введения кортикостероидов.

В лечении больных коклюшем большое значение имеют правильно организованный режим и уход. На протяжении всего заболевания больному показан свежий прохладный воздух, приводящий к ослаблению и урежению приступов спазматического кашля. В этой связи необходимо рекомендовать прогулки на свежем воздухе. Специальной диеты при коклюше не требуется, однако в связи с возможностью рвоты на фоне кашля необходимо уменьшение разового объема и увеличение кратности питания. Необходимо исключить внешние раздражители, вызывающие приступ, по возможности избегать лечебных манипуляций, осмотров ротоглотки и др.

Профилактика

В очаге коклюшной инфекции вакцинацию против коклюша не проводят. В помещении осуществляют общие профилактические мероприятия (ежедневную влажную уборку с использованием дезинфицирующих средств, частое проветривание, обеззараживание посуды и др.). Больного коклюшем необходимо разобщить со сверстниками на 25 дней с момента заболевания.

За контактными с больным коклюшем детьми в течение 14 дней с момента прекращения контакта устанавливается медицинское наблюдение. При появлении вторичных случаев коклюша медицинское наблюдение продлевается до 21-го дня с момента изоляции последнего больного.

При наличии кашля контактных в возрасте до 14 лет, независимо от прививочного анамнеза, не допускают к посещению дошкольных образовательных и общеобразовательных организаций до получения 2 отрицательных результатов бактериологического исследования и/или одного отрицательного результата ПЦР.

В семейных очагах за контактными детьми устанавливают медицинское наблюдение в течение 14 дней, при этом всем кашляющим детям и взрослым проводят двукратное бактериологическое исследование (2 дня подряд или с интервалом один день) и/или ПЦР однократно.

Взрослые, обслуживающие детские учреждения, общавшиеся с больным коклюшем, при наличии кашля подлежат отстранению от работы. Их допускают к работе после получения 2 отрицательных результатов бактериологического исследования и/или одного отрицательного результата ПЦР.

Детям в возрасте до 1 года, не болевшим и не привитым, при контакте с больным коклюшем вводится иммуноглобулин человека нормальный.

В целях раннего выявления коклюша медицинские работники должны направлять каждого ребенка, кашляющего более 7 дней, на двукратное бактериологическое и/или однократное молекулярно-генетическое исследования.

Специфическая профилактика

Специфическая профилактика против коклюша осуществляется с 1959 г. Согласно Национальному календарю профилактических прививок, вакцинация против коклюша в России проводится в 3, 4, 5, 6 мес, ревакцинация — в 18 мес. Вторая ревакцинация против коклюша в возрасте 6–7 лет в 2019 году внесена в региональный календарь профилактических прививок г. Москвы.

Для профилактики коклюша, согласно рекомендациям ВОЗ, могут использоваться цельноклеточные и бесклеточные вакцины. В состав цельноклеточных коклюшных вакцин (цК) входят адсорбированные инактивированные формалином цельные бактериальные клетки *B. pertussis*, которые обычно комбинируются с анатоксинами дифтерии и столбняка (вакцина АКДС). Бесклеточные коклюшные вакцины (бК) содержат только те компоненты *B. pertussis*, которые необходимы для формирования специфического иммунитета. Созданы бесклеточные коклюшные вакцины, содержащие уменьшенные дозы анатоксина столбнячного и анатоксина дифтерийного, для бустерной иммунизации детей старше 6 лет и взрослых. В ряде стран внедрена вакцинация против коклюша беременных. Имеются данные, что вакцинация от коклюша в III триместре беременности снижает риск возникновения заболевания у младенца.

ПАРАКОКЛЮШ

Паракоклюш — острое инфекционное заболевание, сходное по клинической картине с коклюшем в легкой форме.

Возбудитель паракоклюша (*Bordetella parapertussis*) сходен по свойствам с палочкой коклюша, но отличается отдельными культуральными и биохимическими признаками, не продуцирует коклюшный токсин. В лабораторных условиях его дифференцируют с помощью специфических агглютинирующих сывороток.

Паракоклюш распространен довольно широко, но заболеваемость им ниже, чем коклюшем. Паракоклюшу свойственна периодичность, не коррелирующая с коклюшем.

Заболевание встречается в любом возрасте, но чаще у детей 3–6 лет, причем болеют как привитые против коклюша, так и переболевшие им. Заболеваемость паракоклюшем в возрасте до 1 года (в отличие от таковой коклюшем) низкая.

Инкубационный период составляет 4–14 дней. Заболевание начинается со слабо выраженных катаральных явлений. Общее состояние больного обычно мало нарушено: температура тела, как правило, не повышается. Основным симптомом паракоклюша является кашель. В зависимости от особенностей кашля можно выделить коклюшеподобную и стертую формы.

При *коклюшеподобной форме* паракоклюша после непродолжительного продромального периода появляется приступообразный кашель, который сопровождается гиперемией лица, репризами и иногда заканчивается рвотой. Однако приступы кашля возникают реже и бывают менее длительными, чем при коклюше.

При *стертой форме* кашель трахеальный или трахеобронхиальный. Диагноз паракоклюша у таких больных устанавливается только после бактериологического подтверждения.

Нередко у обшавшихся с больными паракоклюшем наблюдается бактерионосительство.

Изменения в легких при паракоклюше незначительны. У отдельных детей появляются сухие хрипы. Рентгенологически выявляют расширение тени корней, усиление сосудистого рисунка, реже — уплотнение перибронхиальной ткани.

В периферической крови у некоторых больных обнаруживаются умеренный лейкоцитоз и кратковременный лимфоцитоз. Осложнения наблюдаются редко, обычно в виде пневмонии, развивающейся, как правило, в связи с присоединением ОРВИ. Случаев смерти от паракоклюша не бывает.

Диагностика

Паракоклюш диагностируют по результатам бактериологического, молекулярно-генетического и серологического исследования. Серологические реакции следует ставить с 2 диагностикумами — коклюшным и паракоклюшным, так как между коклюшем и паракоклюшем существует частичный перекрестный иммунитет.

Лечение паракоклюша симптоматическое.

Профилактика

Больных паракоклюшем изолируют после начала заболевания на 25 дней, но только от детей 1-го года жизни из соответствующих детских коллективов и от пациентов детских отделений больниц. Носителей возбудителя паракоклюша изолируют таким же образом до получения двух отрицательных результатов бактериологического исследования.

Специфическая профилактика не применяется.

Вопросы для самоконтроля

1. Какие периоды выделяют в клинической картине коклюша? Дайте характеристику каждого из них.
2. Перечислите лабораторные методы, позволяющие подтвердить диагноз «коклюш».
3. Какие препараты применяют для лечения коклюша?
4. Перечислите осложнения коклюша.
5. В каком возрасте регламентирована плановая иммунизация против коклюша?

Список литературы

1. Грачева Н.М., Девяткин А.В., Петрова М.С. и др. Методические рекомендации (№ 14) ДЗМ «Коклюш (клиника, диагностика, лечение)». М., 2016. 24 с.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.В. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.
3. Мартынова Г.П., Кузнецова Н.Ф., Грачева Н.М. и др. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям при коклюше. СПб., 2013. 73 с.
4. Попова О.П. Коклюш у детей: клинко-иммунологические аспекты, диагностика и лечение: дис. ... д-ра мед. наук. МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, М., 2014.
5. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3162-14 «Профилактика коклюша».
6. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика-2018: справочник. 13-е изд., расшир. М.: Боргес, 2018. 272 с.

ЛИСТЕРИОЗ

Листерииоз — сапрозоонозное инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое патогенными представителями рода *Listeria*, характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, высокой летальностью у новорожденных и лиц с иммунодефицитами. Заболевание нередко протекает по типу длительного, часто хронического сепсиса. Иногда отмечается бессимптомное течение болезни.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

► А32. Листерииоз.

- А32.0. Кожный листерииоз.
- А32.1. Листерииозный менингит и менингоэнцефалит.
- А32.7. Листерииозная септицемия.
- А32.8. Другие формы листерииоза (церебральный артрит, эндокардит, окулогландулярный листерииоз).
- А32.9. Листерииоз неуточненный.

Этиология

Возбудителями листерииоза являются микроорганизмы рода *Listeria* — грамположительные короткие палочки. Из 6 известных в настоящее время видов листерий (*L. monocytogenes*, *L. seeligeri*, *L. welshimeri*, *L. innocua*, *L. ivanovii*, *L. gray*) только *L. monocytogenes* патогенен для человека и животных,

а *L. ivanovii* — только для животных. Возбудитель болезни принадлежит к семейству кориннебактерий, имеет вид мелких полиморфных палочек длиной 0,5–2 мкм и толщиной 0,4–0,5 мкм, окрашивается по Граму положительно, в мазках из органов располагается под углом в виде цифры V, спор не образует. Листерии — факультативные аэробы, неприхотливы, хорошо растут при температуре 37 °С на обычных питательных средах. Создают мелкие, беловатые, с перламутровым оттенком плоские гладкие колонии. Листерии имеют 2 антигена: соматический O-антиген и жгутиковый H-антиген. При распаде микробной клетки освобождается эндотоксин.

Листерии устойчивы к различным физическим и технологическим воздействиям, длительно сохраняются в почве, воде, патологическом материале от павших животных, кормах, а также в различных пищевых продуктах, в том числе упакованных в барьерные пленки, ограничивающие доступ кислорода (под вакуумом, в модифицированной газовой атмосфере), что способствует их повсеместному распространению.

Эпидемиология

Основным резервуаром листерий являются грызуны, они могут также обнаруживаться у лисиц, норок, песцов, диких копытных, птиц, в рыбе и морских продуктах (креветки). Кроме того, листериоз поражает домашних и сельскохозяйственных животных (свиней, мелкий и крупный рогатый скот, лошадей, кроликов, реже — кошек и собак), домашнюю и декоративную птицу.

Переносчиком инфекции являются кровососущие членистоногие (иксодовые и гамазовые клещи), различные виды блох и вшей. Человек, больной листериозом или бессимптомный носитель, представляет эпидемиологическую опасность.

Основной путь передачи листериоза: фекально-оральный, контактно-бытовой, аспирационный, трансплацентарный. Листерии проникают в организм человека через ЖКТ, органы дыхания, слизистые оболочки, поврежденную кожу, плаценту. Заражение человека происходит при употреблении в пищу инфицированных продуктов животного происхождения (молочные продукты, мясные продукты, птицеводческая продукция), овощей и фруктов, морепродуктов, употребляемых в пищу в сыром или термически недостаточно обработанном виде; вдыхании пыли, контаминированной возбудителем; при контакте с больными или носителями листерий животными; при внутриутробной передаче возбудителя через плаценту или при контакте новорожденного с родовыми путями родильницы; при контакте новорожденных детей с инфицированными предметами ухода и медицинским инструментарием в родильных домах.

Уровень заболеваемости в целом невысокий. Однако в 2018 г. на территории РФ отмечен рост заболеваемости листериозной инфекцией на 44,4%. Было зарегистрировано 11 случаев листериоза у беременных с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом и перенесших ОРВИ, из них у 6 беременность закончилась преждевременными родами. У 2 женщин на фоне листериозной инфекции произошел самопроизвольный выкидыш на 10-й и 12-й неделе беременности; 3 беременным с угрозой выкидыша на ранних

сроках беременность была сохранена. 5 новорожденным установлен диагноз «неонатальный листериоз» с внутриутробным заражением, 4 из них умерло. Генерализованная форма листериозной инфекции (листериозный менингоэнцефалит, менингит, листериозный сепсис) зарегистрирована у 22 пациентов в возрасте от 41 до 96 лет на фоне онкологического, хронического соматического заболевания и иммунодефицитного состояния. Летальность составила 52,4%.

По данным лабораторных исследований грызунов и объектов внешней среды на природно-очаговые инфекции за 2014–2018 гг., по г. Москве выделение листерий не регистрировалось, что подчеркивает хороший уровень контроля за данной инфекцией Роспотребнадзором.

Классификация

Согласно клинико-патогенетической классификации, выделяют следующие формы заболевания:

- первично-латентная (носительство);
- первично-очаговые:
 - ангинозная;
 - острая респираторная (фарингеальная, катаральная);
 - кожная (язвенная);
 - конъюнктивальная (глазная, глазожелезистая);
 - абдоминальная (кишечная);
 - смешанная;
- генерализованные:
 - первично-генерализованная (лихорадочная, первично-септическая);
 - вторично-генерализованная;
- вторично-очаговые:
 - ангинозная;
 - бубонная;
 - пневмоническая;
 - кожная;
 - генитальная;
 - пиелонефритическая;
 - абдоминальная (кишечная);
 - гепатитная;
 - менингоэнцефалитическая;
 - смешанная.

Патогенез

Входные ворота инфекции — глоточное кольцо, ЖКТ, конъюнктивы глаз, органы дыхания, поврежденная кожа. Из мест внедрения листерии лимфогенным путем попадают в регионарные лимфатические узлы, а затем гематогенным путем заносятся в паренхиматозные органы, а также в ЦНС. Развитие патологического процесса очень зависит от места проникновения возбудителя. При проникновении его через глоточное кольцо возникает ангинозная форма, при которой первичное накопление листерий происходит в лимфоидных образованиях глотки с последующей генерализацией инфекции и возможным

формированием септических очагов поражения. При проникновении возбудителя через ЖКТ накопление листерий происходит в пейеровых бляшках и солитарных фолликулах. У таких больных обычно возникает тифоидная форма болезни. В случае проникновения листерий через конъюнктиву глаз вероятнее всего развитие глазожелезистой формы. При трансплацентарном инфицировании процесс обычно становится генерализованным, с поражением многих органов, прежде всего печени и ЦНС.

Патоморфология

Морфологическим субстратом листериоза являются гранулемы — листериомы. Процесс начинается с внедрения листерии в клетки в очаге поражения, что приводит к их гибели. Вокруг очажков некроза возникает клеточная инфильтрация из эпителиоидных клеток, макрофагов, лимфоцитов, а также из клеток с ядрами причудливой формы. Такие образования называют листериомами. При прогрессировании процесса за счет размножающихся листерий возникают некротические изменения в центре гранулем, а по периферии появляются полиморфноядерные лейкоциты и лимфоидные клетки. В дальнейшем происходят организация некротических очагов, рассасывание некротизированных клеточных элементов с возможным рубцеванием. Специфические гранулемы могут образовываться во всех органах (селезенка, легкие, почки, ЦНС, надпочечники и др.), но особенно часто их обнаруживают в печени. При врожденном листериозе гранулематозный процесс генерализованный и трактуется как гранулематозный сепсис.

Клиническая картина

Клинические проявления листериоза многообразны, поэтому выделяют 2 формы заболевания: неинвазивную и инвазивную.

Неинвазивный листериоз (фебрильный листериозный гастроэнтерит) относится к легкой форме заболевания, которая регистрируется у здоровых людей. Чаще всего развивается диарея, повышается температура, отмечаются головная боль и миалгия (мышечные боли). Инкубационный период длится несколько дней. Вспышки неинвазивного листериоза связаны с потреблением пищевых продуктов, содержащих в больших количествах *L. Monocytogenes*.

Инвазивный листериоз протекает более тяжело, поражает группы населения высокого риска: беременные женщины, пациенты, получающие лечение в связи с раком, СПИДом и пересадкой органов, пожилые люди и дети грудного возраста. Для этой формы болезни характерны поражения различных органов и систем, смертность составляет 20–30%.

Инкубационный период длится обычно 1–2 нед, но может варьировать от нескольких дней до 90 дней. Время от заражения до появления первых признаков болезни у новорожденных — от 3–5 дней до 2 мес, чаще — 2–3 нед.

Клинические проявления, течение и исход болезни разнообразны. У беременных женщин листериоз протекает нетяжело, напоминая острую респираторную инфекцию (повышение температуры, боли в мышцах, суставах, пояснице, головная боль). Однако для развития плода инфекция представляет опасность, приводя к мертворождению и преждевременным родам. При заражении во 2-й половине беременности ребенок появляется на свет с признаками врожденного

листериоза. Клинические проявления болезни в этом случае не имеют строгой специфичности. На коже новорожденного обнаруживаются узелковые высыпания или папулезная, розеолезная, реже — геморрагическая сыпь, похожая на высыпания при менингококкемии. Аналогичные высыпания находят в ротоглотке, особенно на миндалинах. Иногда имеются изъязвления на слизистых оболочках полости рта. Общее состояние детей тяжелое, отмечают расстройства дыхания и кровообращения, что делает их нежизнеспособными уже в течение 2—3 дней. Если инфицирование плода произошло во время родов, то у части детей через 2—3 нед может развиваться менингит или менингоэнцефалит с тяжелым течением. В большинстве случаев регистрируется гастроэнтеритическая форма листериоза, которая проявляется тошнотой, рвотой, болями в животе, поносом, обычно на фоне повышения температуры тела до 38—39 °С. Нередко через 3—4 дня состояние больного внезапно резко ухудшается и определяются признаки поражения ЦНС в виде менингита, энцефалита.

Ангинозная форма начинается остро, с подъема температуры тела до 39—40 °С, общей слабости, головной боли, снижения аппетита, нередко развиваются катаральные явления со стороны носоглотки, мышечные боли. Лицо больного гиперемировано, сосуды склер инъецированы. При фарингоскопии обнаруживают изменения в ротоглотке по типу катаральной, язвенно-некротической или пленчатой ангины. Регионарные лимфатические узлы увеличены и болезненны. Увеличиваются печень и селезенка. На высоте заболевания возможно появление полиморфной сыпи. В клиническом анализе крови отмечают лейкоцитоз, моноцитоз, ускорение СОЭ. Болезнь может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме. Температура тела нормализуется на 5—7-й, реже — на 10—14-й день. Примерно в эти же сроки исчезают изменения в ротоглотке и болезнь переходит в стадию реконвалесценции. В тяжелых случаях возможно развитие сепсиса, менингита или менингоэнцефалита. Описаны листериозный эндокардит, остеомиелит и др. Ангинозную форму болезни особенно трудно дифференцировать с ИМ.

Глазожелезистая форма возникает при проникновении возбудителя через конъюнктиву глаза. Болезнь начинается остро, с подъема температуры тела до умеренно повышенной, головной боли, недомогания и конъюнктивита на стороне поражения. Веки пораженного глаза опухшие, уплотнены, глазная щель сужена. В углах глаза — гнойное отделяемое. На гиперемированной опухшей конъюнктиве, особенно в области инфильтрированной переходной складки, видны яркие фолликулы, представляющие собой узелки-гранулемы. Распространения процесса на роговицу не происходит. Околоушные, нередко подчелюстные, шейные, иногда и затылочные лимфатические узлы увеличены и болезненны. Выздоровление наступает через 1—2 мес.

Тифоидная форма проявляется длительной лихорадкой, увеличением печени и селезенки, кожными высыпаниями. Часто возникают явления паренхиматозного гепатита с желтухой, потемнением мочи и обесцвечиванием кала. Возможны явления полисерозита с перикардитом и плевритом. В процесс порой вовлекаются легкие, ЖКТ, ЦНС. В крови возможны анемия, тромбоцитопения, понижение свертываемости, вследствие чего иногда наблюдаются

кровотечения. Обычно такие формы встречаются у ослабленных детей, а также у новорожденных и детей первого года жизни. Заболевание протекает тяжело, не исключен летальный исход.

Поражение ЦНС проявляется менингитом, энцефалитом или менингоэнцефалитом. Обычно эта форма встречается у детей раннего возраста. Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. При спинномозговой пункции в ранние сроки болезни ликвор прозрачный, вытекает под повышенным давлением, содержание белка повышено, небольшой плеоцитоз за счет как лимфоцитов, так и нейтрофилов. На высоте заболевания спинномозговая жидкость становится мутной, с высоким содержанием белка и нейтрофильным цитозом. Возможны остаточные явления в виде психических нарушений, снижения когнитивных способностей, развития стойких парезов, параличей отдельных мышечных групп вплоть до длительно сохраняющегося полирадикулоневрита.

Листериоз дифференцируют с врожденной ЦМВ, токсоплазменной инфекцией, сифилисом, стафилококковым сепсисом, гемолитической болезнью новорожденных, внутричерепной травмой и др. Ангинозную форму дифференцируют с железистой формой туляремии, дифтерией, агранулоцитарной ангиной, ИМ. Тифоидную форму дифференцируют с брюшным тифом, сепсисом, псевдотуберкулезом, нервную — с менингитами и энцефалитами другой этиологии.

Диагностика

Диагностика листериоза представляет значительные трудности в связи с многообразием клинических проявлений и сходством с рядом других заболеваний.

Подозрительными на заболевание листериозом и подлежащими лабораторному обследованию являются:

- ▶ лица с признаками любых инфекционных заболеваний, имеющих связь с неблагополучным по листериозу хозяйством (если в хозяйстве выявлено заболевание животного листериозом);
- ▶ лица с рецидивирующими ангинами, симптомами инфекционного заболевания с лимфаденитом и конъюнктивитом, септическими проявлениями, явлениями менингита и энцефалита, профессионально связанные с животными, переработкой животноводческой продукции (ветеринарные специалисты, работники боен, мясокомбинатов, молочно-товарных ферм, животноводческих хозяйств, звероферм, лабораторий, биофабрик, культурно-массовых или спортивных учреждений, содержащих или работающих с животными, и др.);
- ▶ беременные, имеющие отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (патология беременности и предшествующих родов);
- ▶ беременные с катаральными явлениями, имеющие связь с животноводческим хозяйством или профессионально связанные с животными;
- ▶ пожилые лица и лица с иммунодефицитом с признаками менингита и менингоэнцефалита без установленной ранее причины состояния;
- ▶ лица с наличием любой инфекционной симптоматики, употреблявшие заведомо инфицированную листериями продукцию;
- ▶ лица в септическом состоянии без установленного ранее диагноза.

Материалом для исследований на листериоз является: кровь, слизь из носа и ротоглотки, отделяемое глаз, кровь, ликвор, меконий, околоплодная жидкость, кал, моча, ликвор.

Основные методы лабораторной диагностики для выявления листериоза:

- 1) бактериологический. Следует отметить, что выделение листерий из кала и мочи имеет меньшую диагностическую ценность в связи с нередкими находками листерий у здоровых людей. Вместе с тем при доказанной эпидемиологической связи клинически выраженного заболевания с установленным источником инфекции положительные результаты бактериологического исследования выделений больного также служат основанием для окончательного диагноза листериоза. При бактериологическом выделении листерий из кала или мочи от беременных женщин (даже при отсутствии клинических проявлений) необходимо проведение соответствующей терапии;
- 2) выделение ДНК листерий с помощью ПЦР в различных средах в зависимости от формы заболевания;
- 3) выделение листерий с помощью иммунохроматографического метода;
- 4) обнаружение IgM и IgG к листериям с помощью ИФА;
- 5) обнаружение титра суммарных антител (IgM + IgG) к листериям с помощью РПГА, РНГА, РИФ, РА.

Специфические антитела в крови появляются на 2-й неделе заболевания. Диагностическое значение имеет нарастание титра антител в динамике заболевания. При наличии антител класса IgG или суммарных антител к листериям без бактериологического выделения листерий из организма проведение специальной терапии (лечение листериоза) нецелесообразно.

Лечение

В качестве этиотропной терапии назначают антибиотики: хлорамфеникол (Левомецетин*), эритромицин, ампициллин, цефалоспорины в возрастной дозе в течение всего лихорадочного периода и еще 3–5 дней при нормальной температуре тела. При тяжелых формах с поражением нервной системы, печени и других висцеральных органов показано назначение глюкокортикоидов из расчета 1–2 мг/кг в сутки по преднизолону в течение 7–10 сут. С целью дегидратации делают внутривенные инфузии декстрана [декстрана (ср. мол. масса 50 000–70 000) (Полиглюкина*), декстрана (ср. мол. масса 30 000–40 000) (Реополиглюкина*)], 10% раствора декстрозы (Глюкозы*) и др. По показаниям назначают десенсибилизирующие и симптоматические средства.

Прогноз

Прогноз зависит от клинической формы. При ангинозной, глазожелезистой и тифоидной формах прогноз благоприятный. При поражении ЦНС, а также при врожденном листериозе летальность без своевременного лечения достигает 50–80%.

Профилактика

О каждом случае заболевания листериозом, подозрении на это заболевание сотрудники лечебно-профилактических организаций, а также медицинские работники, занимающиеся частной медицинской деятельностью, в установ-

ленном порядке направляют экстренное извещение в территориальные органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор (по месту выявления больного). Лицам, подвергшимся риску заражения, проводится медицинский осмотр и устанавливается медицинское наблюдение в течение 45 дней с проведением заключительной дезинфекции.

Профилактика внутрибольничного листериоза предусматривает обеспечение содержания, эксплуатации, соблюдения противоэпидемического режима лечебно-профилактических, в первую очередь акушерских стационаров, детских дошкольных и других организаций; организацию проведения профилактической дератизации, дезинфекции и дезинсекции.

После клинического выздоровления больные подлежат диспансерному наблюдению врача-инфекциониста 2 раза в год в течение 2 лет.

Специфическая профилактика не разработана. Решающее значение имеют строгое соблюдение правил личной гигиены при уходе за животными, контроль качества пищевых продуктов, употребление молока только после кипячения, особенно в неблагоприятных по листериозу местах. Для профилактики врожденного листериоза все беременные женщины с неблагоприятным акушерским анамнезом подлежат соответствующему обследованию. При обнаружении у них листерий проводится лечение антибиотиком в сочетании с сульфаниламидами в течение 7 дней.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите основной резервуар листерий в природе и наиболее частый путь инфицирования людей листериозом.
2. Перечислите первично-очаговые и вторично-очаговые формы листериоза.
3. Назовите категории лиц, подозрительных на заболевание листериозом и подлежащих лабораторному обследованию.
4. Перечислите заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз листериоза.
5. Назовите наиболее эффективный этиотропный препарат для лечения листериоза.

Список литературы

1. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации в 2017–2018 гг. Ч. 3. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018.
2. Методические рекомендации МР 3-5.0071-13 «Организация и проведение дезинфекционных мероприятий на различных объектах в период подготовки и проведения массовых мероприятий». М., 2013.
3. Приказ Минздрава России от 28.05.2001 № 176 «О совершенствовании системы расследования и учета профессиональных заболеваний в Российской Федерации».

ЛЕГИОНЕЛЛЕЗ

Легионеллез [питтсбургская пневмония, болезнь легионеров, понтиакская (респираторная) лихорадка] — сапронозное острое инфекционное заболева-

ние с аэрогенным механизмом передачи, вызываемое *Legionella*, протекающее с лихорадкой, респираторным синдромом, поражением легких, часто ЖКТ, ЦНС, почек.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A48.0. Легионеллез.

A48.1. Болезнь легионеров.

A48.2. Болезнь легионеров без пневмонии (лихорадка Понтиак).

Этиология

Возбудитель болезни относится к роду *Legionella*, семейству *Legionellaceae*. Семейство *Legionellaceae* состоит более чем из 42 видов и включает 64 серогруппы. *L. pneumophila* — наиболее распространенный вид легионелл, ответственный почти за 90% случаев легионеллеза. Легионелла — небольшая аэробная грамотрицательная некапсулированная палочка длиной от 2 до 30–50 мкм и шириной от 0,3 до 0,7 мкм. Легионелла плохо растет на стандартных средах и в анаэробных условиях. Для выращивания возбудителя применяют угольно-дрожжевой агар. Эта среда содержит цистеин, без которого рост легионелл невозможен. При температуре 35–37 °С колонии появляются всего через 3–5 сут. Если к среде добавить бромкрезоловый пурпурный и бромтимоловый синий, *L. micdadei* и *L. tascachernii* образуют голубые колонии, остальные виды — зеленые. Также можно использовать куриные эмбрионы. В природе легионелла паразитирует в организме амёб, таких как *Acanthamoeba spp.*, *Naegleria spp.*, *Tetrahymena pyriformis* и *Vermamoeba vermiformis*. Небольшие ее колонии существуют в грунтовых водах, озерах и ручьях. Как правило, в естественных условиях легионеллы присутствуют в количестве, недостаточном для развития заболевания. Идеальные температурные условия для бактерий, при которых происходит интенсивное размножение, колеблются в пределах 25–45 °С. Поселяясь в искусственных водных системах, легионеллы активно размножаются и, выделяясь с аэрозольными микрочастицами влаги в воздух, проникают в организм человека. Наиболее подвержены заражению легионеллезом люди с хроническими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями, чаще заболевают мужчины. Средний возраст больных составляет 52,7 лет. Молодежь намного более устойчива к легионеллам — болезнь легионеров встречается всего лишь менее чем в 0,1 случае на 100 тыс. человек в возрасте до 35 лет. Летальность при болезни легионеров достигает 20%, что в значительной мере обусловлено поздними сроками диагностики и тяжестью течения болезни. Возбудитель устойчив во внешней среде (из дистиллированной воды его высевали через несколько месяцев, а из водопроводной — даже через год), но чувствителен к обычным дезинфицирующим растворам [при воздействии 1% раствора формальдегида (Формалина*), 70% спирта, 0,002% раствора фенола гибнет в течение 1 мин], а также ко многим антибиотикам (эритромицину, ампициллину, хлорамфениколу, рифампицину и др.). В пораженных тканях располагается как вне-, так и внутриклеточно.

Эпидемиология

Legionella живет и размножается во влажной микросреде бассейнов, внутренних систем водоснабжения, душевых, холодильных шкафов, джакузи,

фонтанов, современного стоматологического оборудования, стеклоомывателей автомобиля и, конечно же, систем кондиционирования воздуха. Возбудитель обитает в теплых открытых водоемах, заросших водорослями. Показана возможность ассоциации легионелл с определенными видами сине-зеленых водорослей и простейшими. Передача инфекции осуществляется аэрогенным воздушно-пылевым путем. Посредниками передачи возбудителя могут быть как воздух, так и вода — конденсат в кондиционерах. Другими посредниками передачи служат головки душевых установок, пыль, поднятая во время земляных работ, почва в эндемических очагах. Передача инфекции от человека человеку маловероятна. Заражение детей может происходить в детских дошкольных учреждениях, школах, домах ребенка и других помещениях с неисправными кондиционерами. Описаны внутрибольничные вспышки легионеллеза, что дает основание некоторым авторам рассматривать это заболевание как нозокомиальную инфекцию.

Патогенез

Место первичной локализации инфекции — слизистая оболочка верхних дыхательных путей (при респираторном легионеллезе) или ткань легкого (при пневмонической форме), где происходит проникновение легионелл внутрь макрофагов и моноцитов с их дальнейшей активной репликацией. Активированные Т-клетки начинают производить лимфокины, стимулирующие повышенную противомикробную активность макрофагов, что позволяет остановить внутриклеточный рост бактерий. Чаще болезнь развивается у иммунонекомпетентных пациентов с дефицитом клеточного иммунитета. Гуморальный иммунитет играет второстепенную роль в ответе организма на инфицирование легионеллами. Патологические изменения охватывают, как правило, не менее одной доли легкого и протекают в виде сливной пневмонии. Воспалительный процесс распространяется на терминальные бронхиолы и альвеолы (более крупные бронхи обычно интактны). В зоне поражения обнаруживается массивная экссудация полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов с явлениями интенсивного лизиса лейкоцитов, накопление ядерного детрита и фибрина. Отмечается также выраженный отек интерстициальной ткани. Тот факт, что курильщики сигарет более чувствительны к инфекции, чем некурящие люди, позволяет предположить, что определенную роль в развитии болезни может играть нарушение функции альвеолярных макрофагов. Предполагается, что эти явления связаны с выделением легионеллами токсинов, обуславливающих другие клинические проявления болезни. Следует отметить, что все описанные изменения не являются патогномоничными для легионеллеза и встречаются при пневмониях другой этиологии.

При легких формах в патологический процесс вовлекаются преимущественно слизистые оболочки верхних дыхательных путей, и заболевание протекает по типу ОРЗ без признаков генерализации инфекции. При тяжелых формах поражается ткань легких с формированием лobarной или даже тотальной пневмонии. Возникают общетоксические явления вплоть до инфекционно-токсического шока и ДВС-синдрома. В этих случаях отмечают множественные инфаркты во внутренних органах, нарастает геморрагический

синдром в виде носовых, желудочных и маточных кровотечений, гематурии, кровохарканы, прогрессируют почечная недостаточность и явления энцефалопатии; заболевание может закончиться смертью в результате инфекционно-токсического шока.

Патоморфология

Наибольшие изменения обнаруживают в легких. Макроскопически ткань легкого сероватого цвета с очагами уплотнения и нередко явлениями фибринозного плеврита. При гистологическом исследовании в альвеолах обнаруживают экссудат с большим количеством нейтрофилов, макрофагов и фибрина. Выявляют интерстициальный некроз легочной ткани. В некротических ее участках с большим постоянством удается обнаружить внутри- и внеклеточно расположенные легионеллы. Очаги воспалительной инфильтрации с явлениями некробиоза могут быть и в других пораженных органах: печени, селезенке, веществе мозга, ЖКТ, почках и др.

Иммунитет

В ходе инфекционного процесса происходит выработка специфических антител с максимальным уровнем на 3–6-й неделе заболевания и последующим постепенным снижением. Длительность гуморального иммунитета точно не установлена. Есть основания считать иммунитет пожизненным. Случаи повторных заболеваний неизвестны. Рецидивы болезни не описаны.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 2 до 10 сут. Заболевание в основном протекает в пневмонической форме (собственно болезнь легионеров) или по типу ОРЗ без пневмонии (лихорадка Понтиак). Также встречаются другие формы легионеллеза, протекающие в виде острого альвеолита, внутрибольничной болезни легионеров.

При болезни легионеров (тяжелая пневмония) в первые дни заболевания больные предъявляют жалобы на интенсивную головную боль, выраженную слабость, адинамию, ухудшение аппетита (в некоторых случаях развивается диарея), повышение температуры до 39–40 °С, озноб, потливость, интенсивную боль в мышцах. Позднее наблюдаются признаки токсического поражения нервной системы: обморочные состояния и обмороки, галлюцинации, заторможенность, эмоциональная лабильность, бред.

В некоторых случаях неврологические нарушения могут проявлять себя такими симптомами, как произвольные движения глазных яблок колебательного характера (нистагм), нарушение согласованности движений, паралич глазодвигательных мышц, затрудненность произношения. Спустя несколько дней у больного появляются признаки пневмонии: сначала сухой, а затем влажный кашель с незначительным количеством мокроты слизисто-гнойного или кровянистого характера, боли в груди (во время дыхания), одышка. При аускультации легких определяются участки ослабленного дыхания, сухие и влажные хрипы, шум трения плевры. На рентгеновских снимках в легких обнаруживаются очаговые инфильтраты, поражение долей и даже всего легкого. Эта форма легионеллеза протекает тяжело и может плохо поддаваться лечению. Заболевание может осложняться развитием плевритов, абсцессов.

дыхательной и сердечной недостаточности. В некоторых случаях болезнь легионеров заканчивается инфекционно-токсическим шоком.

При поражении сосудов и сердца у больного снижается АД, развивается брадикардия с периодами тахикардии. В особо тяжелых случаях возможна сердечно-сосудистая недостаточность, приводящая к смерти.

В 30% случаев наблюдаются симптомы поражения органов пищеварения и почек: продолжительная диарея, синдром раздраженного кишечника, желтуха.

После выздоровления длительное время отмечают головные боли, признаки астении (слабость, ухудшение памяти, головокружение, раздражительность) и почечной недостаточности. При рентгенографии легких на протяжении нескольких недель определяются плевральные нарушения и легочные инфильтраты.

В периферической крови наблюдают лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, тенденцию к тромбоцитопении и лимфопении, резкое увеличение СОЭ. В моче в тяжелых случаях выявляют протеинурию, гематурию. Поражение почек может закончиться развитием анурии и азотемии.

Легнионеллез, протекающий по типу острого альвеолита. С первых дней заболевания появляется сухой кашель, который сопровождается повышением температуры до высоких цифр и общей интоксикацией (головные боли, чувство разбитости, боли в мышцах, ничем не мотивированная утомляемость, выраженная слабость и др.). Позднее во время кашля начинает отделяться слизисто-гнойная мокрота. У больного наблюдается нарастающая одышка. В легких выслушивается диффузная крепитация. Такая форма легионеллеза сопровождается выпотом фибрина и эритроцитов из кровеносных сосудов в альвеолы. Альвеолярные перегородки отекают, а при затяжном и прогрессирующем течении болезни у больного может развиваться фиброз.

Легнионеллез, протекающий с катаром верхних дыхательных путей и лихорадкой (лихорадка Понтиак). Инкубационный период понтиакской лихорадки длится около 5 ч или 3 дня и не сопровождается поражением тканей легких. У больного стремительно поднимается температура до высоких цифр (обычно до 40 °С) и появляются следующие симптомы: головная боль, выраженная слабость, озноб и диффузные боли в мышцах, развитие спутанности сознания и головокружения. Высокая температура наблюдается около 2–5 дней и сопровождается ринитом, трахеобронхитом или бронхитом. В некоторых случаях наблюдаются боли в области живота и рвота. В отличие от тяжелой пневмонии (болезни легионеров), эта форма легионеллеза протекает более благоприятно. Ее симптомы устраняются через несколько дней, но астеническое состояние и вегетативные нарушения сохраняются более длительное время.

Осложнения

Имеются сведения, что число форм легионеллеза по типу ОРЗ превышает число форм с поражением легочной ткани в десятки раз. Однако осложненное течение этого заболевания способно приводить к развитию дыхательной, сер-

лечно-сосудистой и почечной недостаточности. При осложненном течении легионеллезы в 20% случаев заканчиваются летально.

При легионеллезе возможны абсцедирование в легких, плеврит, развитие эмпиемы плевры, множественных тромбоэмболий, острой почечной недостаточности с азотемией и почечной энцефалопатией, абсцессы, септический эндокардит, инфекционно-токсический шок.

При респираторных формах осложнения возникают исключительно в результате присоединения вторичной микробной инфекции. При легионеллезах, протекающих по типу ОРЗ, прогноз благоприятный.

Дифференциальная диагностика легионеллеза проводится с такими заболеваниями, как пневмонии различной этиологии (пневмококковая, микоплазменная, стафилококковая, спровоцированная синегнойной палочкой, клебсиеллезная и др.), ОРВИ, орнитоз, Ку-лихорадка и другие легочные патологии. При этом учитывают особенности легионеллеза: характерный эпиданамнез (принятие душа, кондиционирование воздуха), летне-осеннюю сезонность, преимущественное развитие у лиц с отягощенным преморбидным фоном (иммунодефицитное состояние), полиорганность поражений (почки, печень, ЖКТ), а также отсутствие эффекта от препаратов, применяемых при лечении острых пневмоний (пенициллин, цефалоспорины).

Диагностика

Легионеллез диагностируют на основании комплекса клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Заподозрить легионеллез можно при обнаружении в легких зон затемнения или пятнистых интерстициальных инфильтратов, длительно существующих и нередко прогрессирующих, несмотря на активное лечение антибактериальными препаратами из группы пенициллинов.

В клиническом анализе крови: нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, тенденция к тромбоцитопении.

В анализе мочи: токсическая альбуминурия, гематурия, цилиндрурия, может быть лейкоцитурия, олигоурия, анурия.

В биохимическом анализе крови: повышение активности трансаминаз, повышение мочевины и креатинина, появление С-реактивного белка, может быть повышение фибриногена и билирубина.

В аспирате из нижних дыхательных путей выявляется большое количество гранулоцитов и альвеолярных макрофагов.

Для выделения возбудителя заболевания используют:

- ▶ бактериологический метод (выделение легионелл из дыхательных путей, легочной ткани, мочи, плевральной жидкости, реже — из мокроты и крови);
- ▶ ПЦР с выделением ДНК легионелл в моче, мокроте, образцах сыворотки или бронхоальвеолярном лаваже.

Для оценки иммунологического ответа на инфекционный процесс используют серологические методы исследования. Антитела появляются в сыворотке с 7-го дня болезни, титр нарастает на 2–3-й неделе заболевания. Диагностическим считается нарастание титра в 4 и более раза, а при однократном исследовании — титр не менее 1:128, а также наличие IgM к легионелле.

Правильная диагностика во всех случаях возможна лишь на основании результатов лабораторных методов исследования.

Лечение

В легких случаях лечение легионеллеза проводится амбулаторно с помощью пероральных антибиотиков. При умеренном, тем более тяжелом, течении заболевания требуется немедленная госпитализация и парентеральная антибиотикотерапия. Продолжительность курса колеблется от 14 до 21 дня в зависимости от тяжести состояния больного. При положительной динамике на в/в введении антибиотиков через 10–14 дней можно перейти на их пероральный прием.

В качестве этиотропного лечения наиболее эффективны антибактериальные препараты группы макролидов (джозамицин, эритромицин, азитромицин, кларитромицин), а также фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), доксициклина. Фторхинолонам отдается предпочтение при тяжелом течении пневмонии и в случае иммунонекомпетентности больного, что связано с их лучшей биодоступностью, а также более высокой способностью проникать внутрь макрофагов по сравнению с макролидами. Как правило, пациенты с адекватным иммунным ответом отвечают на лечение уже через 3–5 дней после начала антибиотикотерапии, а полное восстановление занимает несколько недель.

Патогенетическое и симптоматическое лечение осуществляют по общепринятым принципам. Глюкокортикоидные гормоны малоэффективны. При развитии острой почечной недостаточности показано назначение диуретиков, а при отсутствии эффекта проводят гемодиализ. Для профилактики ДВС-синдрома назначают антикоагулянты под контролем коагулограммы.

Профилактика

Специфическая профилактика не разработана. В связи с недоказанностью передачи возбудителя от человека человеку карантинные мероприятия считают нецелесообразными. Решающее значение имеют исследование воды в системе кондиционирования и дезинфекция путем повышения температуры воды до 60 °С, позволяющая очистить систему от легионелл.

Для профилактики внутрибольничного легионеллеза необходимо тщательно очищать и стерилизовать медицинское оборудование, особенно приборы, используемые при лечении заболеваний органов дыхания (канюли, трахеотомические трубки, аппараты ИВЛ).

Разрабатывается активная иммунизация с помощью вакцинных препаратов.

Вопросы для самоконтроля

1. Где чаще всего обитает *Legionella*?
2. Перечислите пути передачи легионеллезной инфекции.
3. Назовите клинические формы легионеллеза. В каких клетках организма человека размножаются легионеллы?
4. Какие методы используют для диагностики легионеллеза?
5. Перечислите наиболее эффективные антибактериальные препараты при лечении легионеллеза.

Список литературы

1. Методические указания МУ 3.1.2.2412-08 «Эпидемиологический надзор за легионеллезной инфекцией». М., 2008.

ИЕРСИННОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Термином «иерсиниозные инфекции» объединены 2 острых инфекционных заболевания, входящих в род *Yersinia*: экстраинтестинальный иерсиниоз, вызванный *Y. Pseudotuberculosis* (псевдотуберкулез), и энтерит, вызванный *Y. enterocolitica* (кишечный иерсиниоз).

Род иерсиний (*Yersinia*) включает 11 видов. Одним из возбудителей этого семейства является *Y. Pestis*, вызывающий чуму.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A04.8. Энтероколит псевдотуберкулезный.

A04.6. Экстраинтестинальный иерсиниоз, вызванный *Y. enterocolitica*.

A28.2. Экстраинтестинальный иерсиниоз (псевдотуберкулез).

Этиология

Возбудитель иерсиниоза — грамотрицательная палочка, в культуре располагается в виде длинных цепей, спор не образует, имеет капсулу. Бактерии имеют перитрихальные жгутики, но подвижность проявляется в условиях культивирования при температуре до 28 °С. Иерсинии относятся к факультативным анаэробам. Оптимальная температура их жизнедеятельности 26±2 °С. Могут размножаться при пониженной температуре (4–10 °С), но накопление в этих условиях идет медленно. При культивировании при температуре от 24 до 28 °С культуры находятся в гладкой S-форме, при температуре 37 °С — в шероховатой R-форме.

Согласно новой таксономии, иерсинии имеют жгутиковые (H-), соматические (O-) антигены, а также антигены вирулентности (V- и W), расположенные на наружной мембране. По структуре O-антигена *Y. pseudotuberculosis* разделяют на 21 серотип, 60–90% изолятов принадлежит к 1-му серотипу.

H-антиген *Y. pseudotuberculosis* является общим с *Y. pestis*.

Y. enterocolitica имеет 31 серотип. Большинство известных изолятов принадлежит к серотипам 03 (15–60%) и 05,27 (10–50%), меньше — к серотипам 07,8 (5–10%) и 09 (1–30%).

Патогенные свойства иерсиний связаны с энтеротоксином, эндотоксином (липополисахаридным комплексом), цитотоксинами.

Патогенность *Y. enterocolitica* преобладает над *Y. pseudotuberculosis*, в то время как, наоборот, инвазивность последней преобладает над *Y. Enterocolitica* (кроме серовара 09), с чем связаны случаи генерализации инфекции и трудности выделения *Y. pseudotuberculosis* из кишечника.

Эпидемиология

Иерсиниоз регистрируют на всей территории нашей страны. Болезнь относится к группе зоонозных инфекций. Более частые случаи заболевания отмечаются в так называемых «антропургических очагах», т.е. населенных пунктах, где в цепь естественной циркуляции иерсиний включаются синан-

тропные (домовая мышь, серая крыса) и полусинантропные (обыкновенные полевки, полевые мыши) грызуны, массово заселяющие окраины городов. Загрязняя окружающую среду (корма, воду) и являясь объектом охоты, грызуны способствуют заражению сельскохозяйственных (крупный и мелкий рогатый скот, свиньи), домашних (кошка, собака, декоративные питомцы) животных и птиц, а также животных, содержащихся в питомниках и зоопарках. Роль животных как источников инфекции для человека неравноценна. При кишечном иерсиниозе преимущественное значение отводится свиньям, поскольку именно от них выделяется наибольшее количество патогенных штаммов *Y. enterocolitica* O:3 и O:9. При псевдотуберкулезе существенное значение имеет мелкий и крупный рогатый скот.

Для *Y. pseudotuberculosis* характерна вспышечная заболеваемость в весенне-летний период — более 50% всех случаев. Для *Y. enterocolitica* — спорадическая с редкими групповыми вспышками. Псевдотуберкулезом и кишечным иерсиниозом заболевают все возрастные группы, но основная доля заболевших приходится на детей 3–6, 7–14 лет и подростков 15–17 лет. Заболеваемость детей до 1 года связана: при псевдотуберкулезе — с включением в рацион питания овощей и фруктов (соки, пюре), при кишечном иерсиниозе — с искусственным вскармливанием, бытовым контактом с больным (носителем). Для псевдотуберкулеза характерно удлинение сезонного подъема заболеваемости до летних месяцев, сроки которого зависят от времени завоза, хранения и реализации овощей населению. При кишечном иерсиниозе отмечается незначительный весенне-летний и выраженный осенне-зимний подъемы заболеваемости.

Механизм передачи возбудителя: фекально-оральный, основные пути передачи — пищевой, бытовой и водный. Резервуар и источники возбудителя: животные (свиньи, крупный рогатый скот, собаки, кошки, грызуны, птицы, инфицированность которых *Y. enterocolitica* составляет 6,0–12,0%), иногда человек — больной или носитель. Заражение происходит алиментарным путем при употреблении инфицированной пищи (салаты, винегреты, фрукты, молочные продукты и др.) или воды, не подвергнутых термической обработке.

Иерсинии способны длительно сохраняться в окружающей среде: в почве они могут существовать более 4 мес, в воде открытых водоемов — до 1 мес, в кипяченой воде — до 1 года. Длительно могут выживать на различных продуктах питания: в молоке — до 18 сут, сливочном масле — до 145 сут, хлебе, кондитерских изделиях — от 16 до 24 сут. Размножаются и длительно сохраняются на овощах, особенно в виде салатов, хранящихся после приготовления при низкой температуре. В испражнениях при температуре 22 ± 2 °C выживают до 7 сут, в замороженных фекалиях — до 3 мес. Иерсинии чувствительны к высокой температуре: при 100 °C погибают в течение 1–2 мин. Способны выживать при температуре 50–60 °C до 20–30 мин, переносят большие концентрации натрия хлорида (до 10%), особенно при температуре от 4 до 6 °C. На микробы губительно действует прямая солнечная радиация, они чувствительны к высушиванию, дезинфицирующим растворам [1–3% растворы хлорамин, хлорной извести, водорода пероксида (Перекиси водорода*)].

Больной псевдотуберкулезом человек эпидемиологической опасности не представляет.

Патогенез и патоморфология

Вызвать заболевание могут штаммы, которые прошли этап размножения на продуктах, хранящихся при пониженной температуре, где у иерсиний наблюдается максимальная экспрессия хромосомных генов, кодирующих синтез ряда веществ, участвующих в адгезии и инвазии эпителиальных клеток ЖКТ теплокровного животного и человека.

Возбудитель с инфицированной пищей или водой проникает через рот (фаза заражения) и, преодолев желудочный барьер, попадает в тонкую кишку, где внедряется в энтероциты или межклеточные пространства кишечной стенки (энтеральная фаза). Из кишечника микроорганизмы проникают в регионарные брыжеечные лимфатические узлы и вызывают лимфаденит (фаза регионарной инфекции).

Массивное поступление возбудителя и его токсинов из мест первичной локализации в кровь приводит к развитию фазы генерализации инфекции (бактериемия и токсемия). Она соответствует появлению клинических симптомов болезни. Дальнейшее прогрессирование процесса связано с фиксацией возбудителя клетками ретикулоэндотелиальной системы преимущественно в печени и селезенке, так называемая паренхиматозная диссеминация (фиксация в различных органах) — генерализованная форма. Клинически она проявляется увеличением печени и нередко селезенки, нарушением их функций. Возможны повторная генерализация инфекции, обострения и рецидивы — вторично-очаговая гематогенная диссеминация. В конечном итоге наступают стойкая фиксация и элиминация возбудителя вследствие как активизации клеточных факторов иммунной защиты, так и выработки специфических антител. Наступает клиническое выздоровление.

В патогенезе псевдотуберкулеза определенное значение имеет и аллергический компонент, связанный с повторным поступлением возбудителя в циркуляцию или предшествующей неспецифической сенсibilизацией организма. Об этом свидетельствует высокое содержание гистамина и серотонина в крови больных. Аллергическая сыпь, артралгии, узловатая эритема и другие проявления подтверждают роль аллергии в патогенезе болезни. У умерших от псевдотуберкулеза изменения в органах напоминают картину острого генерализованного инфекционного ретикулеза с преимущественным поражением лимфатической системы кишечника, селезенки и печени. В этих органах определяют псевдотуберкулезные очаги — гранулемы, нередко микроабсцессы и некрозы. Отмечают также дистрофические изменения, гиперемии и полнокровие внутренних органов, возможен и геморрагический отек, встречаются эндо- и периваскулиты, перибронхиты и панбронхиты, интерстициальные и очаговые пневмонии, миокардиты и гломерулонефриты.

При кишечной форме иерсиниоза возбудитель проходит через желудок, локализуется в тонкой кишке, где начинает размножаться. Наибольшие изменения обнаруживают в терминальном отделе кишки, в месте ее впадения в слепую кишку. Здесь образуется депо возбудителя и наблюдается картина

терминального, иногда эрозивно-язвенного илеита, острого аппендицита, лимфангита и мезентериального аденита.

Особенно частая локализация — место перехода тонкой кишки в слепую (терминальный отдел тонкой кишки, аппендикс). Обладая энтеротоксигенными и инвазивными свойствами, *I. enterocolitica* внедряется и разрушает клетки эпителия слизистой оболочки кишки. Воспалительный процесс может быть различным — от катарального до язвенно-некротического. Различна и протяженность воспалительного процесса. Инфекция распространяется на регионарные лимфатические узлы, которые увеличиваются в результате гиперплазии лимфоидной ткани. В них могут образовываться очажки некроза или микроабсцессы. В процесс порой вовлекаются печень, поджелудочная железа.

Иммунитет

Формирование иммунного ответа при иерсиниозе напрямую связано с состоянием иммунной системы больного, которая способствует развитию той или иной формы заболевания. При благоприятном течении заболевания происходит активация Т-хелперов с повышением количества клеток, продуцирующих цитокины (интерферон- γ , интерлейкин-2), способствующих формированию иммунного ответа по Th-1-типу, обеспечивающему элиминацию возбудителя. В остром периоде иерсиниоза отмечается снижение фагоцитоза, который быстрее нормализуется при генерализованной форме заболевания в отличие от вторично-очаговой. При вторично-очаговой форме иерсиниоза продукция интерлейкина-2 невысокая, преобладает продукция интерлейкина-4, что свидетельствует о развитии иммунного ответа по Th-2-типу, способствующему угнетению роста иерсиний и формированию сенсибилизации. Уровень специфических иммуноглобулинов (IgA, IgM) у больных с вторично-очаговой формой иерсиниоза выше и сохраняется дольше, чем у больных с генерализованной формой заболевания. Продолжительность иммунитета достаточно стойкая. Повторные заболевания встречаются при развитии иммуносупрессии.

Клиническая картина

Заболевания проявляются общей интоксикацией, нередко экзантемой, поражением печени, селезенки, ЖКТ, суставов и других органов и систем. Между псевдотуберкулезом и кишечным иерсиниозом много сходства. Однако имеются и различия, что дает основание рассматривать псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз как самостоятельные нозологические формы.

Псевдотуберкулез (экстраинтестинальный иерсиниоз, вызванный *Yersinia pseudotuberculosis*)

Псевдотуберкулез (дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка, пастереллез, острый мезентериальный лимфаденит, экстраинтестинальный иерсиниоз) — инфекционное заболевание, вызываемое *Y. pseudotuberculosis*, передающееся алиментарным путем и характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений: интоксикацией, лихорадкой, поражением ЖКТ, кожи, опорно-двигательного аппарата и других органов.

Инкубационный период продолжается от 3 до 18 сут. Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 38–40 °С, и только в единичных случаях — постепенно или подостро. С первых дней болезни дети жалуются на общую слабость, головную боль, бессонницу, плохой аппетит, иногда на озноб, мышечные и суставные боли. У некоторых детей в начале заболевания бывают слабовыраженные катаральные явления в виде заложенности носа и кашля, боль при глотании, чувство першения и саднения в горле — катаральная форма заболевания (10–20% всех случаев).

У больных с ярко выраженными начальными симптомами интоксикации отмечают головокружение, тошноту, рвоту, боли в животе, преимущественно в правой подвздошной области или в эпигастрии. В отдельных случаях бывает жидкий стул 2–3 раза в сутки по типу энтеритного — гастроинтестинальная форма (гастрит, гастроэнтерит) (55–75% случаев).

У ряда больных отмечается выраженная боль в животе, характерная для острого живота — абдоминальная форма (мезаденит, терминальный илеит, острый аппендицит) (3,5–10% случаев). В 15–17% случаев отмечаются дизурические явления.

Нередко развивается генерализованная форма заболевания, в том числе смешанная (15–20%), септическая (2–6%), скарлатиноподобная (15%).

Развитие артрита, сакроилеита, узловатой эритемы, миокардита, гепатита, менингита, синдрома Рейтера, иридоциклита, увеита, артралгии в разгар болезни характерно для вторично-очаговой формы заболевания (8–55%).

Подострые и хронические формы заболевания развиваются редко, в основном у лиц с хроническими формами заболевания и у иммунокомпromетированных лиц.

Частота рецидивов у детей при всех формах болезни составляет от 16 до 22%.

При осмотре больного с иерсиниозом отмечают одутловатость и гиперемия лица, шеи, что контрастирует с бледным носогубным треугольником. Типичны гиперемия конъюнктив и инъекция сосудов склер слизистых оболочек ротоглотки, иногда наблюдается энантема. Язык в начальном периоде густо обложен серовато-белым налетом, с 3-го дня болезни он начинает очищаться и становится малиновым, сосочковым. С первых дней болезни у отдельных больных отмечают боли в суставах, увеличение печени, селезенки.

Симптомы болезни прогрессируют и на 3–4-й день достигают максимума. Начинается период разгара болезни с ухудшением состояния, выраженными симптомами интоксикации, более высокой температурой тела, поражением внутренних органов и изменениями кожных покровов. У отдельных больных в этом периоде выявляют симптом капюшона — гиперемия лица и шеи с цианотичным оттенком, симптом перчаток — отграниченная розово-синюшная окраска кистей, симптом носков — отграниченная розово-синюшная окраска стоп. На коже туловища у 70–80% больных отмечают сыпь. Она может появляться с первых дней болезни, но нередко возникает в период разгара, причем одномоментно, бывает либо точечной, напоминающей скарлатинозную, либо пятнистой. Цвет сыпи — от бледно-розового до ярко-красного. Фон кожи при этом может быть как гиперемированным, так и неизмененным. Более крупные

высыпания располагаются вокруг крупных суставов, где они образуют сплошную эритему. Сочетание скарлатиноподобной и пятнисто-папулезной сыпи встречается примерно у половины больных. Сыпь крупнопятнистая, у отдельных больных геморрагическая, иногда сопровождается зудом кожи. При длительном течении болезни или ее рецидивах на голених, реже — на ягодицах появляются элементы узловатой эритемы.

Сыпь при псевдотуберкулезе обычно локализуется внизу живота, в подмышечных областях и на боковых поверхностях туловища. Как и при скарлатине, имеется белый стойкий дермографизм. Симптом Пастиа (темно-красный цвет кожных складок), симптомы шипка, жгута обычно положительны. Сыпь держится не более 3–7 сут, но иногда при слабой выраженности — лишь несколько часов.

На высоте заболевания более чем у половины больных отмечают артралгии, могут быть припухлость и болезненность суставов. Обычно поражаются лучезапястные, межфаланговые, коленные и голеностопные суставы. С большим постоянством в этом периоде болезни отмечают изменения органов пищеварения. Аппетит значительно снижен, имеют место тошнота, нечастая рвота, нередко — боли в животе и расстройство стула. Живот умеренно вздут. При пальпации у половины больных можно выявить болезненность и урчание в правой подвздошной области. В проекции слепой кишки иногда определяются увеличенные и болезненные мезентериальные лимфатические узлы.

Кишечные расстройства возникают нечасто, при этом отмечают незначительное учащение и разжижение стула с сохранением калового характера. Изменения ЖКТ у некоторых больных бывают резко выраженными, с развитием симптомов терминального илеита или острого аппендицита.

При псевдотуберкулезе нередко увеличены печень и селезенка, иногда бывает иктеричность кожи и склер. В сыворотке крови увеличено количество прямого билирубина, повышена активность гепатоцеллюлярных ферментов (АЛТ, АСТ, фруктозо-1-фосфатаьдолазы и др.), осадочные пробы положительные. Реже наблюдают картину острого холецистита или ангиохолецистита.

Изменения в сердечно-сосудистой системе проявляются относительной брадикардией, реже — тахикардией, приглушенностью тонов сердца, иногда систолическим шумом, в тяжелых случаях — аритмией. АД умеренно понижено. На ЭКГ определяются изменения сократительной функции миокарда, нарушение проводимости, экстрасистолия, снижение зубца Т, удлинение желудочкового комплекса.

На высоте заболевания возможны боли в поясничной области, снижение диуреза. В осадке мочи определяют альбуминурию, микрогематурию, цилиндрурию и пиурию. Эти изменения трактуются как инфекционно-токсическая почка. В редких случаях может развиваться картина диффузного гломерулонефрита.

Кишечный иерсиниоз (энтерит, вызванный *Yersinia enterocolitica*)

Кишечный иерсиниоз — инфекционное заболевание, вызываемое *Y. enterocolitica*, передающееся алиментарным путем и характеризующееся ин-

токсикацией, преимущественным поражением ЖКТ; при генерализованных формах — полиорганным поражением и склонностью к обострениям, рецидивам и хронизации процесса.

При кишечном иерсиниозе инкубационный период составляет 5—19 сут, в среднем — 7—10 сут. Выделяют желудочно-кишечную, абдоминальную форму (псевдоаппендикулярную, или синдром правой подвздошной области, гепатит), а также септическую, суставную формы, узловатую эритему.

Желудочно-кишечная форма. Заболевание начинается чаще остро, с подъема температуры тела до 38—39 °С, выражены симптомы интоксикации. Постоянный симптом болезни — диарея, стул от 2—3 до 15 раз в сутки. Кал разжиженный, часто с примесью слизи и зелени, иногда крови. На высоте клинических проявлений живот умеренно вздут. При пальпации отмечают болезненность и урчание по ходу кишечника, преимущественно в области слепой и подвздошной кишки. Иногда увеличены печень и селезенка. В копрограмме отмечают слизь, полиморфноядерные лейкоциты, единичные эритроциты, нарушение ферментативной функции кишечника.

В тяжелых случаях у детей раннего возраста может возникать картина кишечного токсикоза и эксикоза, симптомы раздражения мозговых оболочек. Иногда на коже появляется полиморфная сыпь (точечная, пятнисто-папулезная, геморрагическая) с излюбленной локализацией вокруг суставов, на кистях, стопах (симптомы перчаток, носков). В ряде случаев возникают воспалительные изменения в суставах (припухлость, покраснение, болезненность и ограничение движений), явления миокардита. В крови — резко выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом: СОЭ повышена до 50—70 мм/ч. Течение болезни в подобных случаях более длительное, возможны обострения и рецидивы. В периоде спада клинических проявлений на коже появляется шелушение: крупнопластинчатое на ладонях и стопах, отрубевидное — на туловище и конечностях.

Клиническая симптоматика у таких больных практически не отличается от таковой при псевдотуберкулезе. Однако при иерсиниозе заболевание часто начинается с кишечных расстройств, а поражение внутренних органов возникает вторично, на высоте клинических проявлений и чаще в тяжелых случаях.

Псевдоаппендикулярная форма, или синдром правой подвздошной области, встречается преимущественно у детей старше 5 лет. Начало заболевания острое. Температура тела повышается до 38—40 °С. Дети жалуются на головную боль, тошноту, рвоту 1—2 раза в сутки, анорексию. Постоянный и ведущий признак болезни — боль в животе, которая чаще бывает схваткообразной, локализуется вокруг пупка или в правой подвздошной области. При пальпации определяются урчание по ходу тонкой кишки, разлитая или локальная болезненность в правой подвздошной области, иногда отмечают симптомы раздражения брюшины. Могут быть кратковременная диарея или запор, летучие боли в суставах, легкий катар верхних дыхательных путей. В крови — лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ (10—40 мм/ч). Во время операции по поводу острого живота иногда обнаруживают катаральный или гангренозный аппен-

дишит, а чаще мезаденит (увеличение мезентериальных лимфатических узлов), отек и воспаление конечного отдела подвздошной кишки. В посевах из удаленного червеобразного отростка находят *Y. enterocolitica*.

Иерсиниозный гепатит начинается остро, с выраженных признаков интоксикации, высокой температуры тела, не снижающейся в желтушном периоде, повышенной СОЭ. Иногда возникают кратковременная диарея, боли в животе. У некоторых больных в ранние сроки от начала заболевания появляется экзантема различного характера. На 3–5-й день болезни отмечаются темная моча, обесцвеченный кал и желтуха. Печень увеличена, уплотнена и болезненна. Пальпируется край селезенки. Клиническая картина весьма напоминает таковую при вирусном гепатите. Без дополнительных методов обследования диагностика затруднительна.

Важно учитывать, что при иерсиниозном гепатите активность гепатоцеллюлярных ферментов бывает низкой или даже нормальной.

Узловатая (нодозная) эритема встречается преимущественно у детей старше 10 лет. Заболевание начинается остро, с симптомов интоксикации, повышения температуры тела. На голенях появляются высыпания в виде болезненных розовых узлов с цианотическим оттенком, исчезают через 2–3 нед, чем отличаются от таковых при эритеме ревматической этиологии, которые держатся дольше. У половины больных с узловатой эритемой удается установить предшествующий гастроэнтерит, боли в животе, иногда выявляют изменения со стороны верхних дыхательных путей.

Суставная форма кишечного иерсиниоза протекает по типу негнойного полиартрита и артралгии. Встречается редко, преимущественно у детей старше 10 лет. За 5–20 дней до появления артрита у детей бывают кишечные расстройства, сопровождающиеся лихорадкой. В процесс вовлекаются чаще коленные и локтевые суставы, реже — мелкие суставы кистей и стоп. Суставы болезненные, припухшие, кожа над ними гиперемирована. При рентгенологическом исследовании пораженных суставов в острой фазе болезни патологических изменений не обнаруживают.

Кишечный иерсиниоз у детей раннего возраста

В возрасте до 3 лет обычно встречается желудочно-кишечная форма иерсиниоза по типу гастроэнтерита или гастроэнтероколита. У таких детей наблюдают более высокую длительную лихорадку, более выраженную интоксикацию (адинамия, периодическое беспокойство, судороги, потеря сознания, гемодинамические расстройства), чаще и продолжительнее, чем у детей старшего возраста, отмечаются рвота и расстройство стула. Симптомы дегидратации бывают почти исключительно у детей 1-го года жизни.

Для иерсиниоза в клиническом анализе крови характерны лейкоцитарный нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, моноцитоз, эозинофилия, повышение СОЭ.

Диагностика

Диагноз «иерсиниоз» выставляется на основании клинических и лабораторных данных.

Для визуализации возбудителя с последующей его идентификацией используется бактериологический метод (посев биоматериала на питательные среды) с окончательным результатом на 7-й день с момента забора биоматериала.

Для выявления антигенов возбудителя в биоматериале уже в 1-й день болезни разработаны методы экспресс-диагностики, к которым относятся:

- ▶ РИФ;
- ▶ непрямая РИФ;
- ▶ иммунохроматографический метод;
- ▶ радиоиммунологический метод;
- ▶ ИФА;
- ▶ реакция латекс-агглютинации.

Для обнаружения генома возбудителя используется ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс[®] *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis* s-FL» серии «МультиПрайм». Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет проводить прямое определение наличия специфической ДНК (или РНК) в клиническом материале без получения чистой культуры самого возбудителя.

Для оценки иммунного ответа (обнаружение специфических IgA, IgM, IgG) на персиннозную инфекцию используют серологические методы диагностики (ИФА).

Другие методы диагностики (РА, РПГА, РНГА, РСК, реакция торможения гемагглютинации, непрямая РИФ) позволяют обнаружить суммарные титры иммуноглобулинов, что требует повторного исследования через 7–10 дней (метод парных сывороток). Достоверным считается 2–4-кратное и выше нарастание титра антител, диагностическим титром в РА считается титр не менее 1:160, в РНГА — не менее 1:200. В отдельных случаях (невозможность взятия парных сывороток, обследование больного в поздние сроки и т.п.) при наличии четких клинических, эпидемиологических, бактериологических и других данных допускается использование минимального условно-диагностического титра. Этот критерий при кишечном персиннозе для взрослых равен 1:160–1:320, для детей до 10 лет — 1:80–1:160.

Псевдотуберкулез необходимо дифференцировать со скарлатиной, корью, ЭВИ, ревматизмом, вирусным гепатитом, сепсисом, тифоподобными заболеваниями. Кишечный персинноз — с другими кишечными инфекциями и гепатитами.

Лечение

Назначают постельный режим до нормализации температуры тела и исчезновения симптомов интоксикации. Питание полноценное, без существенных ограничений. Однако при появлении симптомов, указывающих на поражение ЖКТ или печени, вводят ограничения согласно общепринятым рекомендациям для данных заболеваний.

В качестве этиотропного лечения назначают антибактериальные препараты:

- ▶ хлорамфеникол (Левомецетин[®]) в возрастной дозе в течение 7–10 сут;
- ▶ фторхинолоны — пефлоксацин из расчета 800 мг/сут (при генерализованной форме, особенно с симптомами пиелонефрита и менингита) в/в, затем перорально; ципрофлоксацин по 1 г/сут перорально;

- ▶ цефалоспорины III поколения — цефоперазон, цефтазидим, цефтриаксон в суточной дозе 2–4 г, при тяжелом течении — до 6–8 г/сут;
- ▶ аминогликозиды — гентамицин по 160–240 мг/сут;
- ▶ доксициклин — по 0,2 г в 1-е сутки и 0,1 г далее; клорамфеникол (Левомецетина натрия сукцинат*) — по 70–100 мг/кг в сутки.

Больным с септической формой целесообразно использование комбинации 2–3 антибиотиков разных групп.

Назначается поливалентный иерсиниозный бактериофаг по 50–60 мл 3 раза в день в течение 5–7 дней как монотерапия или в сочетании с антибиотиками. Рекомендуются пробиотики и эубиотики в сочетании с ферментными препаратами и витаминами.

С целью дезинтоксикации в течение всего периода заболевания внутривенно вливают декстран [ср. мол. масса 30 000–40 000 (Реополиглюкин*)], альбумин человека (Альбумин*), 10% раствор декстрозы (Глюкозы*), а также энтеросорбенты: полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель*), повидон (Энтеродез*) и др. В тяжелых случаях рекомендованы глюкокортикоиды из расчета 1–2 мг преднизолона на 1 кг массы тела в сутки в 3 приема в течение 5–7 сут. Они особенно показаны при развитии узловатой эритемы и полиартритах. В качестве десенсибилизирующей терапии назначают антигистаминные препараты.

Поскольку при псевдотуберкулезе часто возникают обострения и рецидивы в связи с несовершенством иммунного реагирования, показаны препараты, активизирующие фагоцитоз, Т- и В-клеточный ответ.

Независимо от тяжести заболевания на все время лечения назначают энтеросорбционную терапию: полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель*), повидон (Энтеродез*) и др. При длительной энтеросорбционной терапии целесообразно использовать селективный энтеросорбент, обладающий выраженными гидрофобными свойствами.

Выписка больных осуществляется после полного клинического выздоровления и нормализации всех показателей функционального состояния переболевших, без проведения контрольных лабораторных исследований на псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз.

За реконвалесцентами проводится диспансерное наблюдение в условиях поликлиники. Диспансерное наблюдение осуществляется в течение 1 мес после выписки из стационара при неосложненных формах, при затяжном течении — не менее 3 мес.

Профилактика

Проводятся мероприятия по предупреждению контаминации и размножения иерсиний на овощах в овощехранилищах, на плодоовощных базах, в тепличных хозяйствах. Эффективность дезинфекции оценивается по отсутствию в смывах микробов рода *Yersinia*, в том числе и непатогенных *Y. enterocolitica*.

Недопустимо совместное хранение овощей (фруктов) нового и старого урожая, необходима подготовка отдельного помещения для хранения ранних овощей с регулярной (1 раз в месяц) его очисткой и дезинфекцией.

Необходимо регулярно проводить дератизационные мероприятия и основные мероприятия по защите объекта от грызунов в соответствии с действующими нормативными правовыми документами.

В овощехранилищах, на плодоовощных базах и в тепличных хозяйствах в рамках производственного контроля должны проводиться ежеквартальные исследования для выявления инфицированности иерсиниями грызунов, обсемененности иерсиниями овощей, фруктов, инвентаря, тары, оборудования. В случае обнаружения возбудителей проводятся внеплановая дезинфекция, дератизация, сортировка плодоовощной продукции, зачистка или замена стеллажей и тары.

Противоэпидемические мероприятия в очаге инфекции в целом такие же, как и при кишечных инфекциях. После госпитализации больного проводят заключительную дезинфекцию. Специфическая профилактика не разработана.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите основные пути передачи иерсиниоза.
2. Перечислите клинические формы псевдотуберкулеза.
3. Какие методы диагностики используются для идентификации возбудителей иерсиниозной инфекции?
4. Назовите препараты для этиотропного лечения иерсиниоза.
5. Перечислите профилактические мероприятия по предупреждению контаминации и размножения иерсиний на овощах в овощехранилищах.

Список литературы

1. Методические рекомендации Департамента Госсанэпиднадзора Минздрава России «Псевдотуберкулез и иерсиниоз (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия)» от 11.05.2004 № 11-3/8-09.
2. Методические указания МУ 3.5.1.2958-11 «Дезинфекционные мероприятия при псевдотуберкулезе и кишечном иерсиниозе».
3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.2615-10 «Профилактика иерсиниоза».

КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Кандидозная инфекция (В37), или кандидоз, кандидамикоз, молочница, — заболевание, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Грибы рода *Candida* способны поражать все слизистые оболочки, кожу, ногтевые валики, ногти, могут распространяться гематогенным путем, вызывая поражение различных органов и систем (кандидасепсис).

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

- 837.0. Кандидозный стоматит (молочница).
- 837.1. Легочный кандидоз.
- 837.2. Кандидоз кожи и ногтей.
- 837.3. Кандидоз вульвы и вагины (кандидозный вульвовагинит, монилиальный вульвовагинит, вагинальная молочница).
- 837.4. Кандидоз других урогенитальных локализаций.

- 837.5. Кандидозный менингит.
- 837.6. Кандидозный эндокардит.
- 837.7. Кандидозная септицемия.
- 837.8. Кандидоз других локализаций (энтерит, хейлит).
- 837.9. Кандидоз неуточненный.

Этиология

Возбудитель кандидоза — дрожжеподобные грибы рода *Candida* — относятся к классу несовершенных грибов (*Fungi imperfecti*). В этот класс входят все грибы, не имеющие полового способа размножения. Грибы рода *Candida*, кроме почкующихся клеток, образуют псевдомицелий и в меньшей степени — истинный мицелий. Размножаются многосторонним почкованием. Клетки грибов рода *Candida* округлой или овальной формы, разной величины. В роду *Candida* описано 100 видов грибка, наиболее часто кандидоз вызывает *Candida albicans*. Дрожжеподобные грибы растут в аэробных условиях, относятся к условно-патогенным микроорганизмам. Переносят многократное замораживание, сохраняют жизнеспособность в высушенном состоянии в течение нескольких лет. При кипячении погибают почти мгновенно. Общепринятые дезинфицирующие растворы убивают их в течение нескольких минут.

Эпидемиология

Кандидозы широко распространены как у людей, так и у животных. Заражение кандидозом происходит только при неблагоприятных санитарно-гигиенических условиях. Особенно часто заболевание возникает у новорожденных и детей раннего возраста, а также у ослабленных и истощенных детей.

В качестве источника инфекции наибольшее значение имеют больные с острыми формами кандидоза, но заражение может происходить и при контакте с носителями. Дрожжеподобные грибы являются обычными сапрофитами человека и животных. Они обнаруживаются на слизистых оболочках рта, ЖКТ, верхних дыхательных путей, влагалища здоровых женщин. Инфекция передается чаще контактным путем, реже — воздушно-капельным и через инфицированные предметы ухода. Заражение новорожденных грибами рода *Candida* происходит в большинстве случаев во время родов. Ребенок может также заразиться от матери при кандидозе сосков (трещины), кожи молочных желез и др. Возможна передача молочницы новорожденным через руки ухаживающего медицинского персонала и предметы ухода. Известны эпидемические вспышки кандидоза кожи в родильных домах, а также у детей раннего возраста в детских домах и в семьях.

Важное практическое значение имеют кандидозы, возникающие в результате профессионального заражения (у кондитеров, рабочих консервных, плодоовощных производств, банно-прачечных комбинатов, у лиц, обслуживающих производство антибиотиков, и др.). Однако и в этих случаях заражение кандидозом происходит лишь при неблагоприятных санитарно-гигиенических условиях внешней среды и сниженной сопротивляемости макроорганизма, чему способствуют повреждения или мацерация кожи и слизистых оболочек.

Патогенез

Человек заражается как экзогенным, так и эндогенным путем. Из predisposing факторов весьма важное значение имеет возраст. Кандидозы слизистой оболочки полости рта и кожи чаще выявляются у новорожденных, особенно у недоношенных детей, что объясняется слабостью общих и местных защитных механизмов. Процесс легко распространяется на соседние ткани и органы, возникает генерализованная кандидозная инфекция с поражением внутренних органов. Искусственное вскармливание новорожденных также способствует возникновению и более тяжелому течению кандидоза.

У детей старшего возраста, несмотря на постоянное носительство дрожжеподобных грибов, кандидоз встречается редко. Только в случаях тяжелых заболеваний, нарушающих общую и местную сопротивляемость организма, могут возникать типичные формы кандидозной инфекции, осложняющей основное заболевание.

К кандидозу predisposing нарушению углеводного обмена (диабет, ожирение). В патогенезе грибкового стоматита и заеды важное значение имеют нарушения пищеварения, пониженная кислотность желудочного сока, ахилия, что приводит к нарушению усвоения витаминов и более легкому внедрению дрожжеподобных грибов.

Исключительно большую роль в развитии кандидоза играет длительное и бессистемное применение антибиотиков, особенно широкого спектра действия, или одновременно нескольких таких препаратов, в результате чего подавляется нормальная микробная флора. Развивается дисбактериоз, способствующий возникновению кандидозной инфекции.

Провоцирующим фактором может быть применение кортикостероидов, цитостатиков и других иммунодепрессантов, нарушающих иммунный статус организма и способствующих проявлению патогенных свойств условно-патогенных микроорганизмов, в том числе *Candida*.

В патогенезе кандидозной болезни большую роль играет сенсibiliзирующая способность грибов рода *Candida* и продуктов их метаболизма, изменяющая реактивность организма. В результате возникают различные аллергические реакции, усугубляющие, а нередко и определяющие течение болезни. Это могут быть аллергические высыпания на коже (кандидамикиды, или левуриды), внешне напоминающие экзему или экссудативную эритему, крапивницу, отек Квинке и др.

Патоморфология

Макроскопически кандидозная инфекция проявляется белыми или беловато-желтоватыми творожистыми наложениями на слизистых оболочках. При гистологическом исследовании обнаруживаются некротические изменения в тканях органов с умеренной перифокальной воспалительной реакцией. Эпителий слизистой оболочки порой полностью разрушается и заменяется детритом, пронизанным множеством нитей мицелия и скоплениями спор. Подслизистый слой резко инфильтрирован нейтрофильными лейкоцитами, иногда образующими микроабсцессы. Нити мицелия

могут пронизывать всю толщину слизистой оболочки, но и углубляться дальше. При поражении миндалин элементы гриба внедряются в лимфоидную ткань. При поражении глотки некроз захватывает и значительную часть мышечной оболочки. В гортани он достигает надхрящника, а нити мицелия проникают в хрящевую ткань. В пищеводе мелкоточечные или крупные сливные очаги наложений зачастую располагаются по всей слизистой оболочке. Гистологически также в большинстве случаев отмечаются поражения глубоких слоев стенки пищевода, а нити гриба пронизывают толщу мышечной стенки. При поражении желудка грибы прорастают сквозь толщу ворсинок, строму слизистой оболочки, подслизистую оболочку и нередко — сквозь лимфатические фолликулы. Изменения в кишечнике в легких случаях сопровождаются катарально-десквамативным процессом, при тяжелых, далеко зашедших поражениях некроз распространяется вглубь стенки кишечника и может привести к ее перфорации и фибринозно-гнойному перитониту. Гистологические изменения, свойственные кандидозу, выявляются даже тогда, когда макроскопически на слизистых оболочках нет типичных для молочницы наложений, а обнаруживаются только гиперемия и иногда небольшие эрозии.

При кандидозе легких на ранней стадии отмечаются изменения типа бронхита и пневмонии, при затянувшемся процессе отмечается развитие гранулем. Кандидоз легких может быть абсцедирующим или сопровождаться образованием каверн. При гистологическом исследовании обнаруживают более или менее глубокий некроз стенки бронха, иногда распространяющийся на перибронхиальную ткань и альвеолы, со скоплениями почкующихся клеток и нитей мицелия, способных прорасти сквозь все слои бронхиальной стенки и проникать в близлежащие альвеолы, захватывая межальвеолярные перегородки и кровеносные сосуды.

При кандидозе кожи на фоне воспалительных и деструктивных изменений нити мицелия проникают в эпидермис, реже — в дерму, иногда и в подкожную клетчатку.

При кандидозном сепсисе, помимо распространенных творожистых наложений на слизистых оболочках, выявляются специфические изменения и во всех внутренних органах: в почках, легких, кишечнике, селезенке, сердце. Описаны изменения сосудов: васкулит и тромбофлебит, геморрагические инфильтраты во внутренних органах.

При висцеральных поражениях воспалительная реакция зависит от длительности заболевания и реактивности организма больного. Аллергический компонент кандидоза проявляется фибриноидным набуханием волокон стенок сосудов и некротическими процессами.

При длительном воспалении образуются кандидозные гранулемы, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов и гигантских клеток, в цитоплазме которых обнаруживаются фагоцитированные элементы псевдомицелия гриба. Во всех случаях морфологический диагноз подтверждается обнаружением в тканях органов ветвящихся клеток гриба и почкующихся дрожжевых клеток.

Клиническая картина

Различают следующие формы кандидоза.

- I. Кандидоз слизистых оболочек (полости рта; десен; языка; миндалин; зева; гортани; трахеи; углов рта — заеда; красной каймы губ — хейлит; зубов — кандидозный кариез; вульвы; влагалища).
- II. Кандидоз кожи и ее придатков.
 1. Кандидоз интертригинозный (кандидоз крупных и мелких кожных складок, головки полового члена и препуциального мешка — баланопостит).
 2. Кандидоз гладкой кожи (вне складок).
 3. Кандидоз кожи волосистой части головы.
 4. Кандидоз ногтевых валиков и ногтей.
- III. Кандидозы висцеральные, системные.
 1. Кандидоз хронический генерализованный гранулематозный.
 2. Кандидоз бронхов, легких, плевры, ЖКТ, мочевых путей, глаза, уха, кандидозный сепсис.
- IV. Аллергические проявления при кандидозе.

Наиболее частая форма кандидозной инфекции — молочница (рис. 3.129, см. цв. вклейку). Чаше всего она встречается у новорожденных и детей раннего возраста, особенно у ослабленных или имеющих другие заболевания, длительно леченных антибиотиками. Основной признак болезни — творожистые наложения белого цвета на слизистой оболочке щек, деснах, мягком и твердом нёбе. Сначала наложения точечные, затем они сливаются. Наложения легко снимаются. В запущенных случаях наложения становятся плотными, приобретают серовато-грязный цвет, снимаются с трудом, после их удаления слизистая оболочка кровоточит. У детей первых дней жизни, не отягощенных какими-либо заболеваниями, при возникновении молочницы общее состояние заметно не нарушается. У ослабленных детей молочница может принимать длительное хроническое течение, при этом белые наложения распространяются по краю десен, на мягкое и твердое нёбо, слизистые оболочки щек и языка (рис. 3.130, см. цв. вклейку).

При поражении слизистой оболочки языка, помимо грибковых наложений, видны участки, лишенные сосочков (рис. 3.131, см. цв. вклейку). Язык отечный, с очаговой гиперемией и исчерченностью продольными и поперечными бороздами. Больные жалуются на повышенную чувствительность языка к горячей и острой пище, сухость и чувство жжения. Из-за болей у детей раннего возраста возникают затруднения при сосании, в результате чего нарушается питание.

Кандидозная ангина как изолированное поражение встречается редко, обычно она возникает на фоне кандидоза слизистой оболочки полости рта. При этом на поверхности миндалин, иногда на дужках, обнаруживаются рыхлые беловатые островчатые или сплошные наложения, легко снимающиеся шпателем. Ткань миндалин мало изменена. Гиперемии слизистых оболочек зева и реакции регионарных лимфатических узлов нет. Общее состояние детей существенно не нарушается. Температура тела остается в пределах нормы. Если кандидоз миндалин возникает на фоне ОРВИ, у ребенка могут повы-

шаться температура тела, ухудшаться состояние и возникать другие симптомы основного заболевания.

Грибковую ангину следует дифференцировать с локализованной дифтерией зева. Творожистые наложения, которые легко снимаются с миндалин и растираются между предметными стеклами, а также отсутствие других симптомов дифтерии зева (повышение температуры тела, реакция миндалин в виде гиперемии, отечности, увеличение регионарных лимфатических узлов) позволяют ее исключить. В мазках-препаратах, взятых с миндалин, обнаруживаются дрожжевые клетки и псевдомицелий.

Иногда кандидоз миндалин приходится дифференцировать с заболеванием, вызываемым лептотриксом. При этом на миндалинах, а иногда и в области корня языка, на дужках, задней стенке глотки появляются плотные беловатые пробки. Диагноз устанавливают после микроскопии мазков с миндалин.

Кандидозная инфекция слизистых оболочек полости рта, миндалин может распространяться на слизистую оболочку гортани, трахеи, пищевода. Клинически это проявляется охриплостью голоса и затруднением дыхания.

Кандидоз углов рта (заеда) у детей встречается нечасто. В углу рта появляются трещины и эрозии с перифокальной инфильтрацией. Поражение обычно двустороннее. Дифференцировать следует со стрептококковой заедой, при которой больше выражена воспалительная реакция.

Кандидоз красной каймы губ (хейлит) часто встречается в сочетании с кандидозом слизистой оболочки полости рта и эрозиями углов рта (рис. 3.132, см. цв. вклейку). Красная кайма губ становится гиперемированной, отечной, исчерченной радиальными полосками. Больной жалуется на жжение и сухость губ. Течение болезни длительное. Дифференцировать следует с хейлитами другой этиологии.

При кандидозном вульвовагините появляются выделения белого цвета, а на умеренно гиперемированной слизистой оболочке половых органов обнаруживаются беловатые или серые рыхлые творожистые наложения, реже — поверхностные эрозии. Наложения могут быть на слизистой оболочке влагалища и шейке матки. Больные жалуются на сильный зуд и жжение в области наружных половых органов.

У грудных детей чаще встречаются интертригинозные кандидозы в области крупных складок кожи (рис. 3.133, см. цв. вклейку). Можно заметить мацерацию рогового слоя на фоне гиперемированной или эрозированной кожи (рис. 3.134—3.135, см. цв. вклейку). Поражаются преимущественно складки в области заднего прохода, половых органов, в пахово-бедренных зонах, за ушами, на шее, лице, веках, вокруг рта.

Кандидозные эрозии отличаются от банальных опрелостей темно-красным цветом и лаковым блеском, влажной (но не мокнущей) поверхностью, отчетливыми, нерасплывчатыми границами с фестончатыми краями, узкой периферической каемкой тонкого белого мацерированного рогового слоя кожи. Из складок процесс может распространиться на гладкую кожу, а в тяжелых случаях — на весь кожный покров. Такие формы грибковых поражений следует дифференцировать со стрептококковой или стрептостафилококковой опрелостью, десквамативной эритродермией грудных детей (эритродермия Лейнера) и эксфолиативным дерматитом новорожденных (болезнь Риттера).

Кандидоз гладкой кожи у грудных детей, как правило, становится результатом распространения интертригинозного кандидоза из кожных складок, как и поражение кожи подошв (рис. 3.136, см. цв. вклейку).

Кандидоз кожи волосистой части головы, как и кандидоз ногтевых валиков и ногтей, у детей встречается редко и может возникнуть в случае хронического генерализованного гранулематозного кандидоза.

Хронический генерализованный гранулематозный кандидоз чаще бывает у детей пониженного питания, страдающих желудочно-кишечным расстройством или бронхитами. Заболевание начинается в раннем детстве с упорной молочницы полости рта. В дальнейшем процесс распространяется: возникают хейлит, глоссит, заеды, плохо поддающиеся терапии. У многих детей выявляется глубокий кариес зубов.

Затем процесс распространяется на кожу лица, кожу волосистой части головы, далее на туловище и конечности. Появляются гиперемизированные, с синюшным оттенком пятна неправильной формы, инфильтрацией и поверхностным шелушением. Позже эти эпидермальные поражения превращаются в гранулематозные: образуются папулы и бугорковые элементы, которые могут сливаться в крупные бляшки с резкими границами и фестончатыми очертаниями. Многие элементы покрываются корочкой желто-бурого цвета, под которой отмечаются папилломатозные разрастания. Бугорковые элементы и бляшки долго сохраняются. При заживлении на месте поражения остаются рубцово-атрофические изменения кожи, а на волосистой части головы — стойкое облысение. Почти постоянно поражаются ногти и ногтевые валики. Могут появляться крупные подкожные узлы, которые, постепенно размягчаясь, вскрываются, образуя долго не заживающие свищи. Появление таких узлов и бугорковых высыпаний на различных участках свидетельствует о гематогенном распространении гриба рода *Candida*. Страдающие им дети повторно переносят пневмонию, у них нередки кишечные расстройства. Большинство из них отличаются пониженным питанием и отставанием в физическом развитии, хотя общее состояние заметно не страдает.

При микроскопическом исследовании обнаруживаются дрожжеподобные грибы в кале, моче, у некоторых больных и в крови. Серологические реакции (РСК и РА) у всех больных резко положительны. В биоптате из очагов поражения грибы обнаруживаются как в эпидермисе, так и в дерме.

Кандидоз легких в настоящее время является одним из наиболее частых проявлений висцерального кандидоза, возникающего в результате длительной нерациональной антибиотикотерапии.

Клинические проявления кандидоза легких весьма разнообразны. Течение может быть острым, затяжным или хроническим, с рецидивами, обострениями. Описаны абсцедирующие и кавернозные формы кандидозной пневмонии, плевриты, которые клинически и рентгенологически трудно дифференцировать с туберкулезом. Особенно благоприятно течение кандидозных пневмоний и других кандидозов у детей, имеющих аллергию. В этих случаях кандидоз легких может протекать по типу бронхиальной астмы. Для установления диагноза кандидозной пневмонии важно учитывать возникновение пневмонии при лече-

нии антибиотиками какого-либо заболевания; появление при этом молочницы, зуд, интертригинозный дерматит; ухудшение состояния, несмотря на антибиотикотерапию. Отмечаются гектическая температура тела, лимфопения, нормальное или повышенное количество лейкоцитов, повышенная СОЭ.

Лабораторные методы исследования (повторное обнаружение гриба в мокроте и положительные серологические реакции) в совокупности с клинической картиной дают основание для диагностики кандидозной пневмонии. Улучшение состояния больного после отмены антибиотикотерапии также важно учитывать при диагностике этого заболевания.

При кандидозах ЖКТ обильные, иногда сплошные грибковые наложения могут покрывать всю слизистую оболочку пищевода. Клинически отмечаются прогрессирующая дисфагия и невозможность проглатывать пищу. Грудные дети отказываются от груди, появляется рвота, в особенно тяжелых случаях налеты молочницы такие массивные, что могут сужать просвет пищевода вплоть до его непроходимости. Гистологически выявляются глубокие разрушения пищевода. Обычно при поражении пищевода имеется молочница слизистой оболочки полости рта, что облегчает диагностику.

Кандидоз желудка у детей встречается редко, его диагностируют только при гистологическом исследовании. На пораженной части желудка отмечаются гиперемия слизистой оболочки и небольшие эрозии; типичные наложения молочницы встречаются редко.

Кандидоз кишечника клинически проявляется симптомами энтероколита или колита; вздутием живота, кишечными коликами, водянистым стулом, иногда с примесью крови. Течение обычно длительное, рецидивирующее. При морфологическом исследовании у умерших от генерализованных форм кандидоза в кишечнике обнаруживаются множественные язвы, иногда с перфорацией и развитием перитонита.

Диагноз кандидоза кишечника устанавливается на основании данных анамнеза (длительное применение антибиотиков, иногда нескольких одновременно), повторного обнаружения в кишечном содержимом гриба в большом количестве и в стадии активного размножения. Особые диагностические трудности возникают тогда, когда кандидоз кишечника присоединяется к инфекционным заболеваниям кишечника (шигеллез, эшерихиоз, сальмонеллез и др.), по поводу которых ребенок долго получал различные антибиотики.

Поражения мочевых путей — уретрит, цистит, пиелит, нефрит — могут быть результатом восходящей кандидозной инфекции или возникнуть гематогенным путем (при сепсисе).

Развитию заболевания у недоношенных или детей первых месяцев жизни обычно предшествуют сепсис различной этиологии, оперативные вмешательства, сопровождающиеся длительным лечением различными антибиотиками. Кандидозы могут быть связаны с первичной клеточно-иммунной недостаточностью, типа тимусных гипо- и аплазий. Морфологический процесс характеризуется образованием инфильтратов в мозговых оболочках из лейкоцитов, гистиоцитов и эпителиоидных клеток, геморрагий и очагов некроза. Часто поражение оболочек сочетается с поражением ткани мозга (в виде абсцессов).

Кандидозные менингиты отличаются вялым, подострым течением и в ряде случаев обнаруживаются случайно при исследовании спинномозговой жидкости у детей с прогрессирующей гидроцефалией или судорожным синдромом. Ведущими в клинической картине являются вялость, адинамия, бледность кожных покровов, непостоянные подъемы температуры до $37,5-38^{\circ}\text{C}$, снижение аппетита, иногда рвота. Менингеальные симптомы не резко выражены или отсутствуют, выбухание и напряжение большого родничка отмечается не всегда, в более поздние сроки может развиваться прогрессирующая гидроцефалия. При спинномозговой пункции жидкость вытекает под нормальным или слегка повышенным давлением, опалесцирующая или мутноватая, цитоз — $10-100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы составляют 30–90%, количество белка увеличено — 0,9–3,3 г/л. Этиологический диагноз, как правило, ставится при выделении возбудителя из спинномозговой жидкости или крови. В периферической крови отмечается умеренный лейкоцитоз ($12-18 \times 10^9$ /л) с нейтрофильным сдвигом, незначительное повышение СОЭ. При отсутствии адекватной терапии течение менингита волнообразное. Периоды ухудшения общего состояния с подъемами температуры сменяются периодами улучшения, когда общее состояние становится удовлетворительным, дети прибавляют в весе, отмечается положительная динамика психомоторного развития. Вне зависимости от состояния детей спинномозговая жидкость остается измененной. В этих случаях часто присоединяется эпендиматит. Дети умирают через 1–3 мес либо от кахексии, либо от присоединения вторичной инфекции. Без соответствующей терапии летальность достигает 100%. Даже при специфической терапии заболевание отличается длительным течением, исход определяется сроком начала лечения. В большинстве случаев у выживших детей развивается гидроцефалия. Довольно часто кандидозный менингит сочетается со стафилококковой инфекцией. В ассоциациях стафилококки и грибы усиливают патогенность друг друга, снижают чувствительность к этиотропным препаратам. Кандидозный сепсис — наиболее тяжелое проявление кандидозной инфекции. Он возникает преимущественно у детей первых месяцев жизни. Обычно кандидозному сепсису предшествует другое тяжелое заболевание или микробный сепсис, которые осложняются присоединившейся суперинфекцией грибом рода *Candida*.

Диагностика

Диагноз кандидоза устанавливают на основании белых творожистых наложений (кандидоз слизистых оболочек) или типичных темно-красных очагов с четкими границами с эрозированным или мацерированным роговым слоем (кандидоз кожных покровов). При висцеральном кандидозе клиническая диагностика бывает весьма затруднительной и нередко становится возможной лишь после получения результатов лабораторного исследования. Решающее значение имеет обнаружение гриба рода *Candida* методом ПЦР. Из других лабораторных методов сохраняют значение исследование патологического материала (чешуйки, корочки с кожи, гной, мокрота, кровь, моча, испражнения, рвотные массы, желчь, кусочки биопсированной ткани, трупный материал) непосредственно под микроскопом, а также культуральные исследования. Патологический материал, предназначенный для посева, предварительно обра-

батовывают смесью различных антибиотиков и засевают на среду Сабуро и др. Для серологических исследований используют РА, РСК, РПГА, реакцию преципитации, РИФ, а также ИФА.

При гистологическом исследовании трупного материала или биоптата для выявления грибов используют PAS-окраску.

Лечение

Терапия кандидозов должна быть направлена на ликвидацию не только этиологического фактора — дрожжеподобного гриба, но и патогенетических механизмов, а также на повышение иммунологической резистентности. Чем раньше диагностируется это заболевание, тем успешнее терапия. Особенно важно своевременно и рационально лечить молочницу полости рта и воздерживаться от назначения антибиотиков детям при молочнице.

При ограниченных поражениях слизистых оболочек и кожи в большинстве случаев можно ограничиваться применением противогрибковых препаратов в виде мазей, крема или растворов. Очаги поражения обрабатывают 1–2% водным раствором бриллиантового зеленого, жидкостью Кастеллани, ундециленовой кислотой + ундециленатом цинка (Микосептином*), нафтифином (Эксодерил*) и другими противогрибковыми мазями [бетаметазон + гентамицин + клотримазол (Тридерм*), бетаметазон (Акридерм*), тербинафин (Ламизил*)]. Для орошения полости рта используют 5–10% растворы буры в глицерине, 1% раствор йодолипола, 5–10% раствор танина и др.

При распространенном и висцеральном кандидозе из специфических противогрибковых препаратов назначают кетоконазол, флуконазол (Дифлюкан*), амфотерицин В, флуцитозин (Анкотил*) и др.

Из общих средств при лечении больных кандидозом большое значение имеет полноценное питание, преимущественно белковое, с резким ограничением углеводов. Назначают большие дозы витаминов (особенно группы В), препараты, направленные на ликвидацию дисбактериоза, и средства, повышающие общую сопротивляемость организма, а также иммуностимуляторы.

Прогноз

Прогноз в большинстве случаев благоприятный. Молочница и другие поверхностные формы кандидозной инфекции быстро излечиваются. При генерализованных формах прогноз серьезный, зависит от течения основного заболевания, на фоне которого развилась кандидозная инфекция.

Профилактика

В системе профилактических мер большое значение имеет рациональное применение антибактериальных препаратов, особенно антибиотиков. При длительном применении антибиотиков для профилактики кандидозной инфекции следует назначать противогрибковые препараты. Необходимо избегать контакта новорожденных и детей раннего возраста с людьми, имеющими признаки кандидозной инфекции. Существенное значение имеют правильный режим питания, обеспеченность витаминами, гигиенический уход за кожей, слизистыми оболочками, укрепление здоровья детей. Специфическая профилактика кандидозной инфекции не разработана.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите формы кандидозной инфекции, имеющие наибольшее значение в ее распространении.
2. Перечислите наиболее частые клинические формы кандидозной инфекции.
3. На чем основывается лабораторная диагностика кандидозной инфекции?
4. Назовите противогрибковые препараты для лечения кандидоза.
5. Перечислите меры профилактики кандидозной инфекции у детей раннего возраста.

Список литературы

1. Самсыгина Г.А. Кандидоз новорожденных детей: Лекции РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 2007.

БРУЦЕЛЛЕЗ

Бруцеллез (A23) — острое или хроническое инфекционно-аллергическое заболевание с длительной лихорадкой, поражением опорно-двигательной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A23.0. Бруцеллез, вызванный *Brucella melitensis*.

A23.1. Бруцеллез, вызванный *Brucella abortus*.

A23.2. Бруцеллез, вызванный *Brucella suis*.

A23.3. Бруцеллез, вызванный *Brucella canis*.

A23.8. Другие формы бруцеллеза.

A23.0. Бруцеллез неуточненный.

Этиология

Известны 6 видов возбудителей бруцеллеза. *Br. melitensis* поражает преимущественно мелкий рогатый скот, *Br. abortus bovis* — преимущественно крупный рогатый скот, *Br. abortus suis* — свиней, *Br. ovis* — баранов, *Br. canis* — собак, *Br. neotomae* — крыс. Каждый из этих видов подразделяется на биотипы.

Различные виды бруцелл мало различаются по морфологическим и культуральным свойствам. Они имеют шаровидную, овоидную или удлиненную палочковидную форму и размер от 0,3 до 0,8 мкм. Бруцеллы жгутиков и спор не имеют, иногда образуют капсулу, грамотрицательны, хорошо окрашиваются анилиновыми красителями, образуют эндотоксин, обладают высокой инвазивностью, легко проникают даже через неповрежденные слизистые оболочки. Являются внутриклеточными паразитами, живут и размножаются в клетках, но могут располагаться и внеклеточно.

Бруцеллы обладают сравнительно высокой резистентностью. При температуре 60 °С они погибают через 30 мин, при кипячении — через несколько секунд, солнечный свет и ультрафиолетовые лучи убивают их в течение 5–7 мин. Под влиянием дезинфицирующих растворов (2% карболовая кислота, 3% лизол, 1% раствор хлорной извести и др.) бруцеллы погибают через 3–5 мин. Микроорганизмы могут долго сохраняться в выделениях из родовых

путей абортировавших животных (до 120 дней), в стерилизованном молоке (до 40 дней), почве (от 9 до 150 дней), брынзе (до 45 дней), замороженном мясе (более 5 мес), шерсти животных (до 3 мес), воде (до 5 мес).

Эпидемиология

Эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу в Российской Федерации за последние 10 лет характеризовалась как неблагоприятная с тенденцией к снижению уровня заболеваемости. Наибольшее количество случаев бруцеллеза выявлено на территории Северо-Кавказского, Южного, Приволжского и Сибирского федеральных округов.

Наиболее неблагоприятный по бруцеллезу регион в России — Республика Дагестан, где на протяжении многих лет ежегодно регистрируются эпизоотические очаги бруцеллеза и высокие показатели заболеваемости людей. За последние 10 лет в республике зарегистрировано 1546 случаев бруцеллеза у людей, в том числе 165 среди детей до 17 лет. Наличие хозяйств, неблагоприятных по бруцеллезу крупного и мелкого рогатого скота; не всегда контролируемое перемещение скота как внутри республики в установленных границах скотопрогонных трасс, так и из сопредельных административных территорий и государств Закавказья, способствует увеличению интенсивности контакта людей с больными животными и создает определенные условия для сохранения бруцеллезной инфекции в Республике Дагестан. Причиной заражения детей в большинстве случаев является контакт с больными животными и употребление инфицированных пищевых продуктов животноводства (мяса, молока, сыра и др.). Возможен контактный и аэрозольный путь заражения. Подавляющее число заболевших составляют сельские жители. Представляют опасность шерсть, кожа, щетина и другие продукты животноводства, загрязненные выделениями больных животных. Заболеваемость острым бруцеллезом превалирует в летний период, что связано с предшествовавшей заболеванием стрижкой овец. Передачи инфекции от больного человека здоровому не происходит. Не доказана и передача инфекции с молоком матери. Наиболее поражаемой возрастной группой являются лица от 41 года и старше, преимущественно мужского пола.

Патогенез

Возбудители бруцеллеза, проникнув в организм человека через слизистые оболочки и кожу, довольно быстро попадают в регионарные лимфатические узлы, где размножаются и образуют депо. Эту стадию патологического процесса можно назвать стадией регионарной инфекции. Из регионарных лимфатических узлов бруцеллы проникают в кровь и разносятся по всему организму — фаза бактериемии, или генерализации инфекции. Возбудитель оседает в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах (стадия органного поражения, или метастатических очагов). В пораженных органах образуются длительные резервуары инфекта, из которых под влиянием различных факторов могут происходить повторные прорывы бруцелл (повторная бактериемия, или повторная генерализация), что клинически проявляется рецидивами и обострениями. В этой стадии болезни отмечаются выраженные иммунные сдвиги и формируется инфекционная аллергия по типу гиперчув-

ствительности замедленного типа, что предопределяет дальнейшее течение болезни. Состоянием повышенной чувствительности к бруцеллезным аллергенам объясняются закономерно возникающие при бруцеллезе явления генерализованного васкулита с нарушением кровообращения в виде выраженной гипотонии, застойного полнокровия в органах брюшной полости, кровоизлияний в кожу, мышцы, ЦНС, внутренние органы. Особенно ярко значение аллергии в патогенезе заболевания начинает проявляться в конце 1-го месяца от начала заболевания и при формировании хронического течения болезни. В условиях повышенной сенсibilизации особенно легко наступает повторная генерализация с выходом бруцелл из метастатических очагов, что определяет хронически-рецидивирующее течение бруцеллеза у многих больных.

Иммунитет

Стерильный иммунитет формируется далеко не у всех больных. У лиц с нестерильным иммунитетом бруцеллы многие годы могут сохраняться в клетках лимфо- и гемопозитической системы. Основным фактором иммунитета является фагоцитоз, обнаруживаются также агглютинины, опсоины, преципитины и комплемент-связывающие антитела. Формирование иммунитета очень замедлено. После выздоровления иммунитет медленно угасает, поэтому возможны повторные заболевания.

Первичные изменения возникают в регионарных лимфатических узлах. Это очаговая пролиферация тканевых макрофагов с образованием гигантских клеток и последующим их некрозом преимущественно в центре очагов воспаления. В периоде гематогенной диссеминации развиваются очаги гранулематозного воспаления в печени, костном мозге, селезенке, нервной, сосудистой и соединительной ткани. В тяжелых случаях обнаруживается картина острого сепсиса с диссеминированной гиперплазией клеток ретикулоэндотелиальной системы и рассеянными некрозами.

В подострой и особенно в хронической стадии преимущественно поражаются отдельные органы и системы. Бруцеллезные гранулемы подвергаются организации и деструкции с последующим фибросклерозированием, что может привести к атрофии пораженного органа или формированию пролиферативного воспаления.

Клиническая картина

Инкубационный период при бруцеллезе длится от 7 до 40 дней, в среднем 2—3 нед, у вакцинированных он может удлиняться до 2 мес. Заболевание у детей чаще начинается остро, с подъема температуры тела или постепенно.

Различают следующие формы заболевания:

- ▶ острый бруцеллез — до 3 мес;
- ▶ подострый бруцеллез — от 3 до 6 мес;
- ▶ хронический бруцеллез — свыше 6 мес;
- ▶ резидуальный бруцеллез — остаточные явления после перенесенного заболевания.

Заболевание чаще начинается остро, с подъема температуры тела. Больные предъявляют жалобы на головную боль, слабость, повышенную утомляемость, боли в суставах и мышцах, понижение аппетита, нарушение сна, возможны

ознобы, чередующиеся с потами. В случаях с постепенным началом болезнь проявляется недомоганием, слабостью, повышенной утомляемостью, легкой головной болью и понижением аппетита. Однако через 5—7 дней признаки интоксикации нарастают, наступает разгар заболевания. Появляется ведущий признак бруцеллеза — лихорадка. Она может быть постоянной, ремиттирующей, волнообразной или субфебрильной. У детей чаще встречается длительная субфебрильная температура.

Важным признаком бруцеллеза является повышенная потливость. С большим постоянством отмечается умеренное увеличение лимфатических узлов (шейные, паховые), реже в процесс вовлекаются все группы лимфатических узлов.

Бруцеллез сопровождается гепатолиенальным синдромом. Печень и селезенка обычно выступают из-под ребер на 2—3 см, болезненны при пальпации и мягки на ощупь. Типичны артралгии (чаще поражаются крупные суставы нижних конечностей) и воспалительные изменения соединительной ткани по типу целлюлитов и фиброзитов (болезненные инфильтраты или тяжи в подкожной клетчатке, в мышцах, вокруг суставов, во внутренних органах). Реже при бруцеллезе появляются различные высыпания: розеолезные, скарлатиноподобные, геморрагические, уртикарные и др. Кожные покровы обычно бледные. Возможны носовые кровотечения и появление герпеса.

В тяжелых случаях и при длительном хроническом течении отмечаются изменения сердечно-сосудистой системы. Возможно развитие миокардита, специфического бронхита и пневмонии. Описаны менингит, менингоэнцефалит, радикулит, плексит, неврит слухового и зрительного нервов, орхит, оофорит, эндометрит, тиреотоксикоз, гипотиреоз, эндокардит, васкулит, цирроз печени, панкреатит и др.

В крови отмечаются гипохромная анемия, ретикулоцитоз, повышенная СОЭ, выраженная тенденция к тромбоцитопении, лейкопения, эозинопения, а также лимфоцитоз и моноцитопения.

Различают острый и хронический бруцеллез. По выраженности клинической симптоматики выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы. Наряду с клинически выраженными формами возможны стертые и бессимптомные. У детей, особенно раннего возраста, преобладает острая форма болезни. Хронический бруцеллез чаще бывает у взрослых и у детей школьного возраста.

Особенности бруцеллеза у детей

Бруцеллез у людей наблюдается во всех возрастных группах, в том числе и у детей. У детей бруцеллез, как правило, протекает более доброкачественно. В большинстве случаев в острой фазе болезни наблюдаются функциональные нарушения со стороны ЦНС, при этом дети жалуются на головную боль, плохой сон. Родители отмечают их быструю утомляемость, плохое настроение, беспричинную раздражительность и плаксивость. Со стороны вегетативной нервной системы в острой фазе выявляются лабильность сердечного ритма, склонность к снижению АД, акроцианоз и пигментация кожных покровов. У детей с острой формой бруцеллеза часто можно выявить *Pityriasis alba* (белый

отрубевидный лишай) в виде белесоватых пятен на лице, четко выделяющихся на нормальной, в особенности на загорелой, коже. Если их поскоблить, выявляется мельчайшее отрубевидное шелушение. Вегетативная дистония может проявляться потливостью. Серозные менингиты и менингоэнцефалиты у детей, болеющих бруцеллезом, встречаются в редких случаях. Течение бруцеллезной инфекции у различных возрастных групп среди детей носит неодинаковый характер. Так, у детей раннего возраста начало заболевания острое, температура тела повышается до высоких цифр, общее состояние нарушено, имеются признаки интоксикации. Слабо выражены при этом изменения со стороны кожных покровов, лимфатических узлов и опорно-двигательного аппарата. Со стороны дыхательной системы можно наблюдать воспаление верхних дыхательных путей, диффузный бронхит, мелкоочаговую пневмонию. Также характерными являются и частые нарушения со стороны органов пищеварения, в том числе понижение аппетита, колит, диспепсия. Печень и селезенка значительно увеличены в размерах и в период ремиссии медленно возвращаются к своим нормальным размерам. В картине крови наблюдаются значительное увеличение СОЭ и лейкоцитоз.

У детей дошкольного возраста начало болезни носит постепенный характер, при этом выявляется увеличение периферических лимфоузлов, печени и селезенки. Ведущее место занимают функциональные нарушения со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем, в то время как со стороны опорно-двигательного аппарата изменения носят незначительный характер.

У детей школьного возраста в патологический процесс вовлекается лимфатическая система, а изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, периферической нервной и мочеполовой систем не столь обширны и глубоки.

Прогноз

Прогноз у детей благоприятный.

Диагностика

Диагностика основана на совокупности клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Выделение возбудителя бруцеллеза от больного является абсолютным подтверждением диагноза. С этой целью производят посев крови, мочи, мокроты, гноя, суставной жидкости, пунктатов костного мозга, лимфатических узлов на элективные среды. Посевы крови рекомендуется делать во время лихорадочного состояния больного, так как в этот период наблюдается наибольший процент выделения культур. Однако не исключена возможность получения гемокультуры и при нормальной температуре. Еще проще обнаружить бруцеллезный антиген в ПЦР. Определенное значение сохраняют серологические исследования: РА Райта с убитой культурой бруцелл (по типу реакции Видаля), РСК, РПГА и др. Диагностическим считается титр агглютининов в исследуемой сыворотке 1:200 и выше.

Для ускоренной диагностики используют РА Хеддлсона. Реакцию ставят на предметном стекле с различными разведениями исследуемой сыворотки. В качестве антигена используют убитую бруцеллезную культуру, подкрашенную метиленовым синим. Результаты определяют в течение первых

8 мин. В качестве экспресс-диагностики используют и метод иммунофлюоресценции, позволяющий быстро выявить бруцеллы в исследуемом материале.

Лечение

В остром периоде применяют антибиотики. Наиболее эффективными по отношению к бруцеллам являются следующие группы антибиотиков: фторхинолоны, тетрациклины, аминогликозиды. Для повышения эффективности применяются 2 антибиотика из разных групп, один из которых должен воздействовать на возбудитель на клеточном уровне. Антибиотики оказывают выраженное антимикробное действие, но не предотвращают обострений, рецидивов и формирования хронического процесса.

Для лечения взрослых, больных острым бруцеллезом, рекомендовано применять рифампицин в дозе 600–900 мг и доксициклин 200 мг ежедневно на протяжении как минимум 6 нед.

Обязательной является комбинированная терапия, снижающая частоту возникновения рецидивов — доксициклин внутрь 0,1 г каждые 12 ч + стрептомицин в/м 1 г/сут в течение первых 15 дней терапии. ВОЗ рекомендует следующую схему: доксициклин внутрь 0,1 г каждые 12 ч + рифампицин внутрь 0,6–0,9 г/сут в 1–2 приема в течение 1,5 мес. Альтернативные препараты: ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм (Ко-тримоксазол[®])] внутрь по 0,96 г + рифампицин внутрь 10–20 мг/кг в сутки (но не более 0,6 г/сут) или стрептомицин в/м 1,0 г/сут. Длительность терапии — не менее 1,5 мес. При эндокардите необходимо применение комбинации антибиотиков в течение 6 мес. При наличии таких осложнений, как менингоэнцефалит или эндокардит, рекомендовано проводить сочетанную терапию рифампицином, тетрациклином, аминогликозидами. Тетрациклины и аминогликозиды могут не достигать цереброспинального уровня, доксициклин проникает через гематоэнцефалический барьер лучше, чем генерический тетрациклин, и используется успешно с триметопримом + сульфаметоксазолом и рифампицином при бруцеллезном менингите. Цефалоспорины III поколения также достигают высоких концентраций в спинномозговой жидкости, но чувствительность к ним различных штаммов бруцелл неодинакова.

Лечение бруцеллеза у детей. Обязательно проведение комбинированной терапии, снижающей частоту рецидивов. У детей до 8 лет: ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм (Ко-тримоксазол[®])] внутрь по 10 мг/кг в сутки в 2 приема в сочетании с гентамицином в/в 5 мг/кг в сутки в 2 введения (в первые 7–14 дней) или стрептомицином в/м 20–30 мг/кг (в первые 7–14 дней). Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм (Ко-тримоксазол[®])] можно сочетать с рифампицином внутрь 15 мг/кг в сутки (но не более 0,6 г/сут). У детей старше 8 лет вместо ко-тримоксазола [сульфаметоксазола + триметоприма (Ко-тримоксазола[®])] можно использовать доксициклин 5 мг/кг в сутки в 2 введения/приема.

Лечение беременных: монотерапия рифампицином или комбинация с ко-тримоксазолом [сульфаметоксазолом + триметопримом (Ко-тримоксазолом[®])].

При лечении больных бруцеллезом типичной ошибкой является назначение антибиотиков в виде коротких курсов (7–10 дней), назначаемых повторно с интервалами в 5–10 дней, что приводит к переходу острого бруцеллеза в хронические формы у 30–70% пациентов. При использовании рекомендованных антибиотиков одним длительным курсом (не менее 3 нед) рецидивы бруцеллеза отмечаются у 6–12% пациентов.

Вакцину против бруцеллеза с каждым годом применяют все меньшее число специалистов, что связано с повышенным количеством неблагоприятных последствий, из которых можно выделить — понижение реактивности иммунитета и большое количество аутоиммунных реакций на ингредиенты сыворотки. При тяжелом остром бруцеллезе, а также при хроническом бруцеллезе применяют глюкокортикостероиды, чаще преднизолон из расчета 1–1.5 мг/(кг×сут); продолжительность курса — 3–4 нед. При хронической форме иногда курсы гормональной терапии повторяют 2–3 раза с перерывом 3–4 нед.

Широко используют и симптоматическое лечение [ибупрофен (Нурофен®), парацетамол и др.].

Во время стойкой ремиссии хронической формы болезни и постбруцеллезный период назначают следующие методы физиотерапевтического лечения:

- ▶ лечебная физкультура;
- ▶ радоновые ванны;
- ▶ бальнеотерапия;
- ▶ парафиновые аппликации;
- ▶ ультравысокочастотная терапия;
- ▶ ультрафиолетовое облучение;
- ▶ электрофорез.

При хроническом бруцеллезе показано санаторно-курортное лечение (радоновые или сернокислые ванны).

Профилактика

В борьбе с бруцеллезом решающее значение имеет ликвидация источника инфекции среди домашних животных: выявление больных, профилактическая вакцинация крупного и мелкого рогатого скота, оздоровление животноводческих хозяйств и др. Необходима профилактика пищевых заражений. Продукты питания из неблагополучных по бруцеллезу хозяйств перед употреблением необходимо подвергать тщательной термической обработке: молоко, сливки пастеризуют при температуре 70 °С в течение 30 мин, мясо проваривают в течение 3 ч, сыр и брынзу выдерживают не менее 2 мес.

Для специфической профилактики применяют живую авирулентную вакцину для профилактики бруцеллеза. Вакцинацию проводят по эпидемиологическим показаниям детям с 7-летнего возраста. В эпидемических очагах вакцинация показана лицам, обслуживающим сельскохозяйственных животных, и работникам предприятий, обрабатывающим продукты животного происхождения, а также детям старшего возраста, которые помогают взрослым в уходе за животными или при обработке продуктов животноводства.

Поскольку поствакцинальный иммунитет нестойкий, по эпидемиологическим показаниям проводится ревакцинация. От вакцинации отстраняются лица с общими противопоказаниями, а также дети, у которых выявлен хронический или латентный бруцеллез.

В системе профилактических противобруцеллезных мероприятий имеют значение охрана водоемов от загрязнения, использование спецодежды при уходе за животными, применение дезинфицирующих средств, санитарно-просветительная работа.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите округа РФ с неблагополучной эпидемиологической обстановкой по бруцеллезу.
2. Назовите основные факторы формирования иммунитета при бруцеллезе.
3. Перечислите основные методы лабораторной диагностики бруцеллеза.
4. Какие антибиотики наиболее эффективны при лечении бруцеллеза?
5. Назовите основные меры профилактики бруцеллеза.

Список литературы

1. Анафеев А.А., Буртаева Н.Т., Никулкина Н.П. Эпидемические проявления на благополучной территории // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 4.

ТУЛЯРЕМИЯ

Туляремия (A21) — природно-очаговое острое инфекционное заболевание с лихорадкой, специфическим лимфаденитом и поражением различных органов.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

- A21.0. Ульцерогландулярная туляремия.
- A21.1. Окулогландулярная туляремия.
- A21.2. Легочная туляремия.
- A21.3. Желудочно-кишечная туляремия.
- A21.7. Генерализованная туляремия.
- A21.8. Другие формы туляремии.
- A21.9. Туляремия неуточненная.

Этиология

Возбудитель *Francisella tularensis* — мелкая (0,2–0,5×0,7–1,0 мкм) неподвижная грамотрицательная коккобактерия, хорошо растет в аэробных условиях на питательных средах с добавлением цистеина, глюкозы, препаратов крови, желтка, дрожжевого экстракта. *F. tularensis* подразделяется на подвида *holarctica*, *tularensis*, *novicida* и *mediasiatica*. *F. tularensis* spp. *tularensis* встречается в основном в Северной Америке, *F. tularensis* spp. *holarctica* — во всем мире, в частности в Европе и Азии, *F. tularensis* spp. *mediasiatica* — в Центральной Азии, *F. tularensis* spp. *novicida* — в Северной Америке, Таиланде, Австралии. Наибольшими патогенными свойствами и наименьшей инфицирующей дозой обладает *F. tularensis* spp. *tularensis*.

Факторы патогенности *F. tularensis*. Полисахаридная капсула защищает микроорганизм от распознавания иммунной системой, лизиса компонентами комплемента и фагоцитоза. Белки наружной мембраны (outer membrane proteins) способствуют адгезии, инвазии, выходу из фагосом, размножению в клетках хозяина, участвуют в захвате необходимого для метаболизма железа. Белки наружной мембраны рассматриваются как потенциальный антигенный компонент разрабатываемых вакцин против туляремии. Липополисахарид (эндотоксин) является неотъемлемым компонентом клеточной мембраны. Включает в свой состав липид А, олигосахаридное ядро и О-антиген. Является слабым иммуногеном. Пили IV типа построены из 5–6 субъединиц PilE1–PilE6. Участвуют в адгезии и колонизации клеток макроорганизма, агрегации бактериальных клеток, движении, формировании биопленок. Регулятор *MglA* (macrophage growth locus A) контролирует транскрипцию генов *F. tularensis*, необходимых для выхода из фагосомы и внутриклеточного размножения. Остров патогенности Франциселлы (*Francisella Pathogenic Island*) — участок генома бактерии, включающий в себя гены *iglABCD* (intracellular growth loci — локусы внутриклеточного роста) и *pdpABCD* (pathogenicity determinant protein — белок, определяющий патогенность), отвечающие за способность *F. tularensis* к внутриклеточному размножению. Система секреции VI типа (type VI secretion system) кодируется островом патогенности Франциселлы. Представляет собой структуру, предназначенную для «молекулярной инъекции» внутрь клетки хозяина эффекторных белков, таких как кислая фосфатаза *AcpA*, каталаза-пероксидаза *KaiG*, супероксиддисмутаза *SodB*. *AcpA* обладает фосфолипазной и липазной активностью, ингибирует кислородный взрыв нейтрофилов, играет роль в выходе из фагосомы и внутриклеточном размножении. *KaiG* участвует в нейтрализации активных форм кислорода и азота. *SodB* обеспечивает устойчивость *F. tularensis* к кислородным радикалам.

В естественных условиях к туляремии восприимчивы различные виды грызунов, а также многие домашние животные. Из лабораторных животных наиболее восприимчивы морские свинки и белые мыши. Вне организма (в почве, воде, молоке и др.) возбудители сохраняют жизнеспособность в течение многих месяцев, особенно при низких температурах, но высокочувствительны к нагреванию и дезинфицирующим средствам.

Эпидемиология

Туляремия — типичная природно-очаговая зоонозная инфекция. В природных очагах главным источником инфекции являются грызуны (водяные крысы и мыши) и зайцеобразные. Установлена зараженность многих домашних животных, а также различных паразитических клещей и насекомых. Больной человек как источник инфекции при туляремии не опасен.

Передача инфекции среди животных осуществляется преимущественно кровососущими членистоногими: клещами, комарами, блохами и др. Заражение человека может происходить разными путями: контактным — при соприкосновении с больными или павшими зверьками, с объектами окружающей среды, загрязненными выделениями грызунов; алиментарным — при употреблении пищи и воды, загрязненных выделениями зараженных грызунов;

воздушно-капельным — при вдыхании инфицированной пыли; трансмиссивным — при укусах клещами, комарами, слепнями, мошками и др.

Дети обычно заражаются трансмиссивным и алиментарным путями. Заболевание встречается почти исключительно в сельской местности, отдельные случаи регистрируются на окраинах городов, близко примыкающих к пойменно-болотным очагам туляремии. В условиях города дети могут заболеть при контакте с животными, особенно с трупами павших грызунов, а также при выезде с родителями за город. Обычно встречаются спорадические случаи, но возможны и эпидемические вспышки среди детей в летних лагерях, близко прилегающих к природным очагам инфекции.

В Российской Федерации встречается *F. tularensis ssp. holarctica*, резервуаром которой в природе являются грызуны и зайцеобразные. Природные очаги туляремии в нашей стране широко распространены, встречаясь практически по всей территории. Эпизоотическая активизация природных очагов периодически приводит к возникновению крупных эпидемических вспышек, охватывающих сотни и тысячи людей. Туляремией в РФ ежегодно болеет около сотни человек в год.

Восприимчивость к туляремии, по-видимому, всеобщая; достигает почти 100%. У переболевших вырабатывается стойкий иммунитет продолжительностью не менее 10–15 лет.

Патогенез

Возбудитель попадает в организм через кожу или слизистые оболочки глаз, дыхательных путей, ЖКТ. *F. tularensis* способна успешно противостоять фагоцитозу и размножаться в макрофагах, нейтрофилах, дендритных, а также эпителиальных, эндотелиальных и других клетках. На месте внедрения возбудителя часто возникает первичный аффект в виде язвенно-некротического дефекта и регионарного лимфаденита. При прорыве лимфатического барьера *F. tularensis* в составе фагоцитирующих клеток распространяется по макроорганизму, попадает в кровь, оставаясь устойчивой к бактерицидному действию сыворотки. Бактериемии и генерализации процесса сопровождаются метастазированием инфекции с образованием вторичных туляремийных бубонов и поражением внутренних органов.

В области входных ворот инфекции возникает воспаление. В центре его очага преобладают некротические изменения, а по периферии имеется зона грануляционной ткани, состоящая из лимфоидных, плазматических и эпителиальных клеток. После изъязвления происходит рубцевание некротического очага.

В регионарных лимфатических узлах первоначально образуется гиперплазия лимфоидной ткани с последующим продуктивным воспалением и нередким нагноением. При возникновении вторичных лимфаденитов гранулематозные и некротические изменения не сопровождаются нагноением.

При генерализованных формах типичные гранулемы и мелкоочаговые некрозы с явлениями продуктивного васкулита и полнокровия наблюдаются в печени, селезенке, почках, мышце сердца, ЖКТ, эндокринных железах. При затяжном течении туляремии на месте зон поражения развиваются очаги склероза.

Клиническая картина

Инкубационный период длится от 3 до 7 сут, иногда он может укорачиваться до нескольких часов или удлиняться до 3 нед. Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 38–40 °С, познабливания, головной и мышечных болей, головокружения. Лицо больного становится гиперемированным, слегка пастозным, сосуды склер инъецированы, конъюнктивы гиперемированы. На слизистой оболочке полости рта могут появляться точечные кровоизлияния, язык обычно обложен. Выражена потливость. Могут появляться пятнисто-папулезные высыпания на коже. Со 2-го дня увеличивается печень, а после 5-го дня болезни — селезенка. АД несколько снижено. В крови общее содержание лейкоцитов варьирует от небольшой лейкопении до незначительного лейкоцитоза; отмечаются умеренный сдвиг влево, лимфоцитоз, моноцитоз, повышенная СОЭ. Наиболее характерный признак туляремии — увеличение регионарных лимфатических узлов возле места проникновения возбудителя.

В зависимости от пути инфицирования и первичной локализации инфекции различают ульцерогландулярную (язвенно-бубонную), glandулярную (бубонную), ангинозно-бубонную, офтальмическую (глазобубонную), легочную, абдоминальную (желудочно-кишечную), генерализованную формы туляремии.

Ульцерогландулярная (язвенно-бубонная) форма является доминирующей формой заболевания, вызванного *F. tularensis ssp. holarctica*. Обычно возникает при укусе инфицированного членистоногого. В области входных ворот появляется болезненное пятно, в центре которого образуется папула, пузырь, пустула и, наконец, язва с приподнятыми краями и гнойным отделяемым. Локализация поражений зависит от пути инфицирования: после укуса клеща первичный аффект наблюдается на туловище, в промежности, на ногах, голове или шее; при укусе комаров и слепней — на открытых участках тела; в случае контакта с больным животным поражаются ладони и предплечья. Отмечается увеличение и умеренная болезненность регионарных лимфоузлов, которые остаются не спаянными с окружающими тканями и между собой. При отсутствии антибактериальной терапии лимфатические узлы увеличиваются в течение 7–10 дней, после чего в 30–40% случаев происходит их нагноение и образование свища с выделением гноя. В отсутствие этиотропной терапии язвы могут сохраняться неделями; заживление происходит медленно, в течение 2–3 нед или даже 1–2 мес с образованием рубцов.

Гландулярная (бубонная форма) возникает при проникновении возбудителя через кожу. Обычно через 1–2 дня появляется припухлость лимфатических узлов вблизи ворот инфекции. Чаще увеличивается один, реже — несколько лимфатических узлов. Бубоны умеренно болезненные, с четкими контурами, величиной до куриного яйца. В дальнейшем бубоны могут медленно рассасываться, но нередко на 3–4-й неделе от момента появления они размягчаются, нагнаиваются, кожа над ними становится отечной и гиперемированной. Бубон вскрывается с выделением сливкообразного гноя. Образуется свищ с последующим рубцеванием и склерозированием.

Ангинозно-бубонная форма отмечается при алиментарном заражении. Больные жалуются на боли в горле, затруднение при глотании. Нёбные миндалины отечны, гиперемированы, с очагами некроза и наложениями, которые трудно снимаются и могут напоминать налеты при дифтерии зева. Однако налеты при туляремии часто бывают на одной миндалине, никогда не распространяются за пределы миндалины и относительно быстро некротизируются с образованием глубоких, медленно заживающих язв. Процесс в зеве сопровождается регионарным лимфаденитом на стороне поражения с возможным нагноением и рубцеванием.

Офтальмическая (глазобубонная форма) возникает при проникновении возбудителя через конъюнктиву глаз. Первоначально появляются конъюнктивит, папула и вскоре язвочка с гнойным отделяемым. Регионарные лимфатические узлы (подчелюстные, околоушные, переднешейные) становятся болезненными и плотными. Процесс, как правило, односторонний, редко двусторонний. Возможно поражение роговицы.

Легочная форма возникает при воздушно-пылевом инфицировании, поражаются бронхи и легкие. Больные жалуются на боли в груди, сухой кашель, который в последующем может сопровождаться выделением слизисто-гнойной мокроты. На рентгенограмме обнаруживают увеличенные прикорневые, паратрахеальные и медиастинальные лимфатические узлы. Возможно развитие диссеминированных очагов в легких, абсцесса, плеврита.

Абдоминальная (желудочно-кишечная) форма проявляется сильными приступообразными болями в животе, которые могут имитировать острый живот в связи с резким увеличением мезентериальных лимфатических узлов. Возникают тошнота, рвота, метеоризм, задержка стула или жидкий стул, увеличение печени и селезенки.

Генерализованная форма развивается при любом пути инфицирования обычно у ослабленных детей с измененной реактивностью и сопровождается общетоксическими симптомами. Заболевание начинается внезапно, с резко выраженных симптомов интоксикации. Возможны судороги, бред, потеря сознания. Отмечаются сильные головные боли, адинамия, анорексия, мышечные боли. Часто появляется симметрично расположенная пятнисто-папулезная сыпь на конечностях, лице и шее. Могут отмечаться боли в горле, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, кашель. АД понижено, сердечные тоны глухие. Печень и селезенка увеличены с первых дней болезни.

Течение

Длительность лихорадки при туляремии — от 5—10 до 30—40 дней и более, чаще около 2—3 нед; лихорадка обычно ремиттирующая. Общая продолжительность болезни — около 30 дней. Без специфического лечения болезнь может затягиваться на 2—3 мес и дольше. По длительности различают острую (до 1,5 мес), затяжную (от 1,5 до 3 мес) и хроническую (более 3 мес) туляремию с поздними рецидивами.

Осложнения

При туляремии возможны менингоэнцефалиты, миокардит, вторичная пневмония, остеомиелит, острая почечная недостаточность и др.

Прогноз

Исход туляремии, вызванной *F. tularensis* spp. *holarctica*, обычно благоприятный; летальные случаи бывают редко. При легочных и септических формах туляремии, вызванной *F. tularensis* subsp. *tularensis*, прогноз серьезный; летальность достигает 30–60%.

Диагностика

Туляремию диагностируют на основании совокупности клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Основную роль в лабораторной диагностике туляремии играют серологические методы. Используют РНГА и РА по общепринятой методике. Специфические антитела начинают выявляться в конце 1-й или в начале 2-й недели от начала заболевания и достигают максимума на 4–6-й неделе. При учете результатов принимают во внимание превышение заявленного диагностического титра (обычно 1:100 и выше) и его нарастание в 2–4 раза и более через 7–10 дней. Специфичность положительного результата, полученного в РНГА, может быть проверена с помощью трехкомпонентной реакции — реакции торможения непрямой гемагглютинации. Методом ИФА специфические антитела начинают обнаруживаться между 6-м и 10-м днями болезни, достигая максимальных показателей к 4–7-й неделе. Для обнаружения антител к туляремийному микробу могут также применяться непрямой иммунофлюоресцентный метод, иммунохроматографические тесты, вестерн-блот и другие лабораторные методы исследования.

Бактериологическое исследование имеет дополнительное значение для диагностики туляремии и не всегда эффективно, что определяется особенностями течения инфекции у человека с малой обсемененностью органов и тканей возбудителем. Выделение туляремийного микроба наиболее вероятно в течение первых 2–3 нед от начала заболевания и реже — в более поздние сроки. Для посева отбирают в зависимости от клинической формы туляремии содержимое бубона, материал из зева, конъюнктивы глаза, отделяемое из язв, мокроту, кровь. Используют специальные среды, применяемые для культивирования *F. tularensis*, наиболее чувствительными из которых являются свернутая желточная среда, желточно-агаровая среда, различные варианты агаровых сред, содержащих цистин, глюкозу, кровь, другие факторы роста и т.п.

Разработаны молекулярно-генетические методы для обнаружения ДНК *F. tularensis* с возможностью дифференциации подвидов и прямой иммунофлюоресцентный метод для идентификации антигена *F. tularensis* в патологическом материале.

Дифференциальная диагностика

Туляремию дифференцируют с бактериальным лимфаденитом, бартоinelлезом, дифтерией, листериозом, туберкулезом лимфатических узлов, сепсисом, брюшным и сыпным тифом, сибирской язвой, чумой и другими заболеваниями.

Бактериальные лимфадениты, в отличие от туляремийных, развиваются быстро, с вовлечением кожи и подкожной клетчатки.

При сибирской язве на коже появляются отек, выраженная инфильтрация и некроз, а также развивается местная нечувствительность.

При бубонной форме чумы лимфатические узлы очень болезненны, имеют сглаженные формы вследствие развития периаденита. Резко нарушено общее состояние.

Лечение

В качестве этиотропной терапии предпочтение отдается аминогликозидам (гентамицину). Препаратами резерва являются фторхинолоны (ципрофлоксацин) или тетрациклины (доксциклин). Проводится посиндромная терапия.

Кожные язвы лечат мазевыми повязками, а бубоны — местными компрессами. В случае нагноения бубоны вскрывают широким разрезом с эвакуацией гноя и некротических масс.

Профилактика

Больной эпидемиологической опасности не представляет. В эпидемическом очаге туляремии с единичным или групповым случаями заболевания устанавливается медицинское наблюдение в течение 21 дня за лицами, находящимися в одинаковых с больным условиях по риску заражения.

Неспецифическая профилактика при туляремии включает комплекс мероприятий по дератизации (борьба с грызунами — источниками возбудителя) и дезинсекции (борьба с членистоногими — переносчиками возбудителя). Необходимы меры по охране источников водоснабжения, магазинов, складов и особенно жилищ от проникновения в них грызунов. Избегают укусов инфицированных членистоногих благодаря использованию репеллентов и защитной одежде. Для предупреждения заражения от животных рекомендуется дезинфицировать руки после снятия шкурок и потрошения зайцев, ондатр, кротов и водяных полевок. Перед употреблением в пищу заячьего мяса осуществляется его тщательная термическая обработка. Вода из зараженных водоемов и колодцев может использоваться для питья только после кипячения или дезинфекции. Проводится санитарно-просветительная работа с населением.

Вакцинацию против туляремии проводят населению, проживающему на неблагополучных (энзоотичных) по туляремии территориях, а также контингентам, подвергающимся риску заражения этой инфекцией (полевые и лесные работы, обработка меха, лабораторная работа с животными и материалом, подозрительным на инфицирование возбудителем туляремии и др.). В России зарегистрирована отечественная вакцина для профилактики туляремии (Вакцина туляремийная живая[®]). Иммунизация проводится с 7-летнего возраста подкожным (скарификационным) или внутрикожным способом. Ревакцинацию проводят по показаниям каждые 5 лет.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику возбудителя туляремии.
2. Перечислите возможные пути заражения туляремией.
3. Назовите основные клинические формы туляремии.
4. Какими лабораторными методами подтверждается диагноз туляремии?
5. Как проводится специфическая и неспецифическая профилактика туляремии?

Список литературы

1. Методические указания МУ 3.1.2007-05 «Эпидемиологический надзор за туляремией».
2. СП 3.1.7.2642-10 «Профилактика туляремии».

СИБИРСКАЯ ЯЗВА

Сибирская язва (*Anthrax*; злокачественный карбункул; болезнь тряпичников; болезнь сортировщиков шерсти) — острая сапрозоонозная особо опасная бактериальная инфекционная болезнь, которая у человека чаще всего протекает в кожной форме, редко в виде генерализованной инфекции. Возбудитель сибирской язвы относится ко II группе патогенности, может быть использован в качестве биологического оружия массового поражения.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

A22. Сибирская язва.

A22.0. Кожная форма сибирской язвы.

A22.1. Легочная форма сибирской язвы.

A22.2. Желудочно-кишечная форма сибирской язвы.

A22.7. Сибиреязвенная септицемия.

A22.8. Другие формы сибирской язвы (сибиреязвенный менингит).

A22.9. Сибирская язва неуточненная.

Этиология

Возбудитель болезни — сибиреязвенная бацилла (*B. anthracis*) — крупная, грамположительная, неподвижная палочка рода *Bacillus* семейства *Bacillaceae* (аэроб или факультативный анаэроб). Различают вегетативную и споровую формы возбудителя. Вегетативные формы развиваются в живом организме или в молодых лабораторных культурах; гибнут при температуре 55–60 °С через несколько минут, при кипячении — моментально; устойчивы к низким температурам. Споры сибиреязвенных бактерий в почве и воде сохраняются десятки лет, в шерсти животных — несколько месяцев, в шкурах животных — годами. В живом организме и трупе спорообразование не происходит.

Вирулентность сибиреязвенных бактерий связана со способностью образовывать капсулу и вырабатывать экзотоксин. Капсула обладает выраженной антифагоцитарной активностью и способствует фиксации возбудителя на тканях. Экзотоксин — белковый комплекс, состоящий из вызывающего отек, протективного и летального компонентов.

Эпидемиология

Основным источником инфекции являются больные животные — крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, верблюды, ослы, свиньи. Они заразны в течение всего периода болезни, выделяя возбудитель во внешнюю среду с мочой, калом, кровянистым экскретом легких, слюной. После их гибели заразны все органы и ткани, в том числе шкура, шерсть, кости и др. Человек в отличие от животных не заразен для окружающих.

Животные чаще заражаются алиментарным путем (при поедании пастбищных трав, кормов и др.), реже трансмиссивно: через мух-жигалок и слепней. У животных сибирская язва в большинстве случаев протекает в кишечной (кровавый понос, гематурия) и септической формах и редко в карбункулезной форме.

Заражение человека возможно контактным, алиментарным, аэрогенным и трансмиссивным путем через инфицированных насекомых — слепней, мух-жигалок и комаров. Сибирской язвой чаще болеют дети школьного возраста, особенно подростки, преимущественно мальчики, что связано с их участием в уходе за животными, в домашней обработке шерсти, а также с использованием кожи и шерсти в быту.

Патогенез

Заражение может произойти при попадании в организм человека как спор, так и вегетативных форм возбудителя. Входными воротами являются поврежденные кожные покровы, очень редко — слизистые оболочки ЖКТ, дыхательных путей и конъюнктивы. На месте внедрения возбудитель размножается и продуцирует специфические продукты жизнедеятельности — специфическую капсулу и экзотоксин, вызывающий повреждение эндотелия сосудов. Повышение проницаемости сосудов и микроциркуляторные нарушения являются важным звеном в патогенезе сибирской язвы. В месте размножения возбудителя развиваются серозно-геморрагическое воспаление, периваскулярные кровоизлияния, геморрагические инфильтраты, отек. При инфицировании кожи образуется сибиреязвенный карбункул — геморрагически-некротическое воспаление кожи и подкожной клетчатки. Из мест внедрения возбудитель подвижными макрофагами заносится в ближайшие регионарные лимфатические узлы с развитием острого специфического лимфангита, лимфаденита. При реализации аэрозольного или фекально-орального механизмов передачи возбудитель, преодолевая лимфатический барьер, распространяется гематогенно, приводя к развитию генерализованной инфекции (септицемия, развитие ИТШ, тромбогеморрагического синдрома и полиорганной недостаточности). Генерализация процесса при перкутанном заражении развивается редко.

Иммунитет

Восприимчивость людей к сибирской язве всеобщая. После заболевания остается стойкий постинфекционный иммунитет, хотя описаны отдельные случаи повторного заболевания через несколько лет.

Пассивный непродолжительный иммунитет в организме можно создать введением противосибиреязвенного глобулина.

Патоморфология

Во внутренних органах отмечается резкая гиперемия. В коже, лимфатических узлах, во всех слоях стенки кишечника, в легких обнаруживаются острое серозно-геморрагическое воспаление, значительный отек с возможным развитием некроза. В полости сердца, печени, клубочках почек, спинномозговой жидкости содержится большое количество сибиреязвенных палочек. Кровь темно-красная, вязкая, не свертывается. Мозговые оболочки отечны, с кровоизлияниями, вещество мозга полнокровно.

Клинические проявления

Период инкубации при сибирской язве чаще 2–3 дня, редко он может растянуться до 6–8 дней или сократиться до нескольких часов.

Выделяют локализованную и генерализованную формы сибирской язвы.

Наиболее часто встречается локализованная (кожная) форма болезни, которая подразделяется на карбункулезный, эдематозный, буллезный, рожисто-подобный и глазной варианты.

В начале заболевания общее состояние больного нарушено мало, возможны общее недомогание, разбитость, головная боль; к концу 1-х суток или на 2-й день температура тела повышается до 39–40 °С и ухудшается общее состояние. Температура держится 5–6 дней, после чего в благоприятных случаях критически падает.

При кожной форме сибирской язвы на месте входных ворот возбудителя появляется красноватое пятно, быстро переходящее в папулу медно-красного цвета, сопровождающуюся зудом. Через несколько часов на месте папулы образуется везикула, ее содержимое сначала серозное, затем становится темным, кровянистым. Часто больные вследствие сильного зуда расчесывают пустулу, реже она лопается сама, образуется язвочка. С поверхности язвочки происходит обильная серозно-геморрагическая экссудация, образуются «дочерние» пузырьки, которые, вскрываясь, обуславливают эксцентрический рост язвы. На месте пустулы возникает быстро чернеющий и увеличивающийся струп. Струпы сливаются между собой в темную, твердую, часто слегка вогнутую и бугристую корку. В это время под струпом развивается инфильтрат в виде багрового вала, возвышающегося над уровнем здоровой кожи, и присоединяется отек, захватывающий иногда большие участки, особенно в местах с рыхлой подкожной клетчаткой (лицо). Особенно опасна локализация язвенных поражений на слизистой оболочке губ, что сопровождается развитием тяжелых отеков, которые могут распространяться на верхние дыхательные пути и вызвать асфиксию. В пораженном участке боли почти не ощущаются, уколы безболезненны, но прикосновение пациент чувствует. Такая местная анестезия помогает дифференциальной диагностике с туляремией. В дальнейшем при кожной форме сибирской язвы присоединяются регионарные лимфадениты. Весьма характерны для лимфаденита отсутствие значительной болезненности и медленное обратное развитие (до 4 нед после отторжения струпа). Снижение температуры тела сопровождается улучшением общего состояния и ослаблением симптомов.

Генерализованная форма сибирской язвы подразделяется на легочный, желудочно-кишечный и септический варианты.

Желудочно-кишечная форма сибирской язвы встречается редко и протекает различно: у некоторых больных преобладают нарушения функций ЖКТ, у других — общие проявления интоксикации. Заболевание чаще начинается внезапно, с острых режущих болей в животе, вскоре присоединяются тошнота, кровавая рвота, кровавый понос, парез кишечника. Сибирезязвенное поражение кишечника ведет к раздражению брюшины, выпоту, прободению и перитониту. Возможна локализация болей в области червеобразного отрост-

ка или желчного пузыря, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике.

Легочная форма сибирской язвы протекает очень тяжело. Начальными симптомами являются общая разбитость, насморк, кашель, слезотечение, повышение температуры тела до 39–40 °С и сильные ознобы. Рано появляются одышка, боли в грудной клетке, цианоз слизистых оболочек, бледность кожных покровов, трудно отделяемая серозная или серозно-геморрагическая мокрота. В легких определяется притупление перкуторного звука в нижних отделах, выслушиваются сухие и влажные хрипы, часто возникает плеврит. В мокроте обнаруживаются в большом количестве сибиреязвенные бактерии. При прогрессивном нарастании сердечно-сосудистой недостаточности наступает летальный исход.

Диагностика

Диагноз кожной формы сибирской язвы может быть установлен на основании:

- клинической картины [местные изменения в виде черного струпа с венчиком гиперемии («черный уголек на красном фоне»), студенистого безболезненного отека, регионарного лимфаденита, появления общих симптомов после формирования карбункула];
- данных эпидемиологического анамнеза (уход за инфицированными животными, разделка туш, работа с кожами, шкурами, ношение одежды из кожи и меха нефабричного производства, употребление мяса, не прошедшего ветеринарно-санитарного контроля, и др.);
- лабораторных данных.

При генерализованной форме сибирской язвы важную роль играют эпидемиологический анамнез и лабораторные данные.

Лабораторная диагностика сибирской язвы предусматривает в первую очередь выделение возбудителя из содержимого великул, карбункулов, отделяемого язвы, струпа и крови при кожной форме и крови, мочи, рвотных масс, испражнений, СМЖ (при развитии менингита), мокроты при генерализованной форме. Микроскопию можно сочетать с люминесцентно-серологическим анализом. Для увеличения вероятности выделения культур и облегчения их идентификации патологическим материалом засевают питательные среды и заражают подопытных животных.

Из серологических методов используют метод флюоресцирующих антител, РНГА (РПГА), ИФА.

Возможно определение генетического материала возбудителя сибирской язвы методом ПЦР.

При генерализованной форме сибирской язвы показана рентгенография легких. При подозрении на желудочно-кишечный вариант необходимо проведение УЗИ органов брюшной полости, при наличии менингеальных симптомов — люмбальной пункции.

В периферической крови могут быть выявлены умеренно выраженные воспалительные изменения, тромбоцитопения, при исследовании мочи — признаки токсического нефроза.

Лечение

Лечение должно быть этиотропным, патогенетическим и симптоматическим.

Основным средством воздействия на возбудитель сибирской язвы являются антибиотики. При кожных формах из антибактериальных препаратов могут применяться бензилпенициллин, амоксициллин, цiproфлоксацин в возрастных дозах (продолжительность курса — 7 дней при легких и среднетяжелых формах, 14–21 день — при тяжелых формах). При генерализованных формах рекомендовано назначение комбинации антибиотиков (ципрофлоксацин + меропенем + линезолид), а также специфического иммуноглобулина противосибиреязвенного. дезинтоксикационной терапии, возможно использование моноклональных антител.

Местная терапия при кожных формах заключается в обработке пораженных участков кожи антисептиками без наложения повязки. Противопоказаны хирургические вмешательства, которые могут способствовать генерализации инфекции.

Профилактика

Профилактические мероприятия должны быть направлены на предупреждение контакта с больными животными, зараженными продуктами и сырьем животного происхождения.

Активную иммунизацию проводят по эпидемиологическим показаниям подросткам в возрасте от 14 лет и взрослым. Используют вакцины для профилактики сибирской язвы:

- ▶ Вакцина сибиреязвенная живая сухая* (споры вакцинного штамма СТИ-1) — вводят дважды с интервалом 20–30 сут накожным способом или подкожно с последующей ревакцинацией через 12 мес (далее — однократная ревакцинация ежегодно);
- ▶ Вакцина сибиреязвенная комбинированная (смесь живых спор вакцинного штамма СТИ-1 и очищенного концентрированного протективного сибиреязвенного антигена) — вводят подкожно однократно с последующей ревакцинацией через 12 мес (первые три ревакцинации проводят ежегодно, последующие — через 2 года), вызывает формирование напряженного иммунитета через 7 дней после первичного введения.

Плановая вакцинация проводится в I-м квартале года. Первичную вакцинацию проводят живой вакциной дважды с интервалом 20–30 сут накожным способом или подкожно либо однократно комбинированной вакциной п/к, ревакцинацию живой вакциной проводят ежегодно: первые три ревакцинации комбинированной — ежегодно, последующие — через 2 года. Прививки по эпидпоказаниям проводят подкожно.

Постэкспозиционная профилактика: возбудитель сибирской язвы устойчив к ко-тримоксазолу и многим цефалоспорином, в случае предполагаемого контакта с ним взрослым рекомендуют цiproфлоксацин или доксициклин, детям — амоксициллин 80 мг/кг в сутки (до 1,5 г/сут), а также вводят иммуноглобулин противосибиреязвенный подросткам 14–17 лет — 12 мл, детям — 5–8 мл.

Вопросы для самоконтроля

1. С чем связана вирулентность сибиреязвенных бактерий?
2. Какие данные эпидемиологического анамнеза позволяют заподозрить сибирскую язву?
3. Какие изменения происходят в месте входных ворот возбудителя при кожной форме сибирской язвы?
4. Какими методами можно лабораторно подтвердить сибирскую язву?
5. Какие антибактериальные препараты могут применяться для лечения кожной формы сибирской язвы?

Список литературы

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.В. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.
2. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.2629-10 «Профилактика сибирской язвы».
3. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А. Иммунопрофилактика-2018: справочник. 13-е изд., расширен. М.: Боргес, 2018. 272 с.
4. Черкасский Б.Л. Эпидемиология и профилактика сибирской язвы. М.: ИНТЕР-СЭН. 2002. 384 с.

Глава 4

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

В практической деятельности педиатр нередко встречается с острыми инфекционными заболеваниями, требующими проведения неотложной терапии. Успех ургентной терапии зависит прежде всего от своевременности и правильности установленного диагноза. Диагностика неотложных состояний — одна из наиболее важных и ответственных задач практического врача.

Основными причинами развития неотложных состояний у детей являются острые нарушения дыхания.

Дыхание — сложный процесс, в котором участвуют многие органы и системы, и при нарушении одного или нескольких из них нарушается главная физиологическая функция — газообмен.

Определенные анатомо-физиологические особенности органов дыхания у детей predispose к возникновению синдрома ОДН при различных заболеваниях респираторного тракта.

- ▶ Экспираторное строение грудной клетки.
- ▶ Низкие абсолютные величины дыхательного объема и мертвого пространства.
- ▶ Физиологическое тахипноэ.
- ▶ Узкие дыхательные пути.
- ▶ Слабость дыхательных мышц.
- ▶ Рыхлая клетчатка подслизистого пространства гортани.
- ▶ Склонность детей к ларингоспазму.
- ▶ Меньшая активность легочного сурфактанта.
- ▶ Проницаемость легочных капилляров относительно больше, чем у взрослых.

Возникающие при заболеваниях отек слизистых оболочек, выделение слизи, бронхиальная гиперреактивность приводят к значительному сужению дыхательных путей, а иногда к их полной обтурации, в частности при стенозах гортани, бронхитах, бронхиолитах.

ОБСТРУКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Обструктивные нарушения дыхания у детей зависят от разных причин и имеют разноуровневую локализацию препятствия. Независимо от причины

и характера препятствия острая и подострая обструкция дыхательных путей — драматическая клиническая ситуация с быстро нарастающей гипоксией. Обструкция приводит к тотальному нарушению газообмена — асфиксии, которая может закончиться летально.

Если препятствие газопотоку во время дыхания возникает в полости рта, глотки или гортани, дыхательные нарушения рассматривают как обструкцию верхних дыхательных путей (табл. 4.1), ниже гортани — как обструкцию нижних дыхательных путей.

Таблица 4.1. Наиболее частые причины обструкции верхних дыхательных путей

Локализация сужения	Причины	
	Инфекционные	Неинфекционные
Надсвязочное пространство	Заглоточный абсцесс Перитонзиллярный абсцесс Дифтерия зева Эпиглоттит	Аспирации инородного тела Аллергический отек Ожог дыхательных путей
Подсвязочное пространство	Дифтерия гортани Вирусный ларинготрахеобронхит Бактериальный трахеит	Ларингоспазм Подсвязочный отек

Синдром крупа

Круп (от англ. *croup* — каркать) — любое заболевание верхних дыхательных путей, которое приводит к стенозу гортани. Круп объединяет сходные по симптомам заболевания — ларингит, ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит. В зависимости от заболевания различают круп дифтерийный, гриппозный и др.

Дифтерия зева и гортани (истинный круп)

Дифтерия — острое инфекционное заболевание, вызываемое токсигенными штаммами дифтерийной палочки, передающееся преимущественно воздушно-капельным путем и характеризующееся развитием фибринозного воспаления в месте входных ворот, лихорадкой, синдромом интоксикации и частыми осложнениями со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем.

Больные с дифтерией зева нуждаются в экстренной помощи в связи с возможностью тяжелых общих осложнений или стеноза гортани. Это заболевание часто наблюдают у детей в возрасте 2–6 лет. Диагностика основана на клинической картине.

Диагностические признаки токсической дифтерии ротоглотки:

- ▶ токсический отек нёбных миндалин, подкожной клетчатки шеи, регионарных лимфатических узлов;
- ▶ распространение налетов за пределы нёбных миндалин, на нёбные дужки, язычок, мягкое и твердое нёбо, заднюю стенку глотки;
- ▶ выраженная интоксикация в первые дни болезни;
- ▶ специфический сладковато-приторный запах изо рта;
- ▶ развитие токсических осложнений, таких как инфекционно-токсический шок, нефроз, миокардит.

Диагностические признаки дифтерии гортани:

- ▶ грубый «лающий» кашель;
- ▶ охриплый голос;
- ▶ постепенное нарастание симптомов дисфонии до беззвучного кашля, афонии;
- ▶ инспираторный стрidor с втяжением «уступчивых» мест грудной клетки;
- ▶ пленчатые беловато-желтоватые или сероватые налеты сначала в пределах преддверия гортани, затем в зоне голосовой щели;
- ▶ подчелюстные и заднешейные регионарные лимфатические узлы значительно увеличены, болезненны с отеком тканей вокруг них;
- ▶ лихорадка 38–39 °С, умеренная интоксикация.

Диагноз необходимо подтвердить бактериологически, что удается не всегда. Тактика ведения больных — экстренная госпитализация в инфекционное отделение, транспортировка с возвышенным положением верхней половины туловища и оксигенотерапией. Независимо от стадии заболевания немедленно вводят антитоксин дифтерийный (Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная*), которая нейтрализует циркулирующий дифтерийный экзотоксин. Доза сыворотки определяется распространенностью процесса и стадией заболевания — 15 000–40 000 МЕ. Об эффективности действия антитоксина дифтерийного (Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная*) свидетельствуют уменьшение интоксикации, разрыхление и «таяние» фибринозных налетов.

Поддержание свободной проходимости дыхательных путей необходимо в течение первых 3–5 сут госпитализации. При дифтерии зева больной находится с постоянным воздуховодом; или сохраняют эндотрахеальную интубацию; при дифтерии гортани — назотрахеальную продленную интубацию. Дезинтоксикационное инфузионное лечение проводят преимущественно кристаллоидными растворами — 10 мл/кг. Целесообразно парентеральное введение кортикостероидов: дексаметазон (Дексазон* — 2–3 мг/кг); допамина — 2–6 мг/кг в 1 мин; седативных препаратов — диазепам (Седуксен*), мидазолам. Антибактериальное лечение проводят всем больным дифтерией.

Острый стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп)

Круп — угрожающее жизни поражение верхних дыхательных путей различной этиологии, характеризующееся стенозом гортани различной степени выраженности с лающим кашлем, дисфонией, инспираторной или смешанной одышкой.

Частые возбудители острого стенозирующего ларинготрахеита — вирусы парагриппа, гриппа, РС-вирус, микоплазма пневмонии. Преобладающий этиологический фактор воспаления гортани и трахеи, сопровождающий развитие синдрома крупа, — вирус гриппа и парагриппа. Бактериальный ларингит встречаются крайне редко. Бактериальная флора, активизирующаяся при ОРВИ или присоединяющаяся при внутрибольничном инфицировании, имеет большое значение в тяжелом, осложненном течении ларинготрахеобронхита.

Предрасполагающие факторы развития крупа — особенности детской гортани и трахеи:

- ▶ малый диаметр;
- ▶ мягкость и податливость хрящевого скелета;
- ▶ короткое узкое преддверие и воронкообразная форма гортани;
- ▶ высокорасположенные и непропорционально короткие голосовые складки;
- ▶ гипервозбудимость мышц-аддукторов, замыкающих голосовую щель;
- ▶ функциональная незрелость рефлексогенных зон;
- ▶ гиперпарасимпатикотония.

Обилие лимфоидной ткани у детей раннего возраста с большим числом тучных клеток и сосудов, слабое развитие эластических волокон в слизистой оболочке и подслизистой основе быстро приводят к отеку подскладочного пространства и способствуют развитию острого стенозирующего ларинготрахеита.

Изменения при крупе локализуются исключительно в подскладочной области, где расположена богато васкуляризованная соединительная ткань. Воспаление распространяется по направлению к трахее, так как плотно сросшаяся слизистая оболочка с подлежащими тканями в области голосовых складок препятствует его распространению вверх.

Клиническая картина

Острый стенозирующий ларинготрахеит начинается с продромальных явлений: субфебрильная или повышенная температура тела и катаральные явления в течение 1–3 дней. Начало заболевания часто внезапное, преимущественно ночью. Ребенок просыпается от приступа грубого лающего кашля, шумного затрудненного дыхания. Клинические проявления крупа динамичны и прогрессируют во времени от нескольких минут до 1–2 сут, от стадии компенсации до асфиксии.

Дисфония нарастает по мере прогрессирования отека в подскладочном пространстве. Кашель сухой, лающий, короткий, отрывистый. Инспираторный стрidor — стенотическое дыхание, обусловленное затрудненным прохождением вдыхаемого воздуха через суженную гортань. Дыхание приобретает шумный характер с раздуванием крыльев носа, последовательным включением дыхательных мышц и втяжением уступчивых мест грудной клетки.

Степень стеноза определяют по тяжести клинической картины (табл. 4.2).

В отечественной и международной практике широко используют шкалу Уэстли, которая позволяет дать унифицированную объективную оценку клинических симптомов и помогает в последующем мониторинге (табл. 4.3).

Суммарная балльная оценка основных параметров от 0 до 17 баллов позволяет оценить тяжесть крупа:

- ▶ легкий — ≤ 2 ;
- ▶ средняя тяжесть — 3–7;
- ▶ тяжелый — ≤ 8 .

Таблица 4.2. Степени стеноза гортани у детей

Симптомы	Степени стеноза гортани			
	I	II	III	IV
Общее состояние	Удовлетворительное или средней тяжести, сознание ясное, периодическое возбуждение	Средней тяжести, сознание ясное, постоянное возбуждение	Тяжелое или очень тяжелое, сознание спутанное, постоянное возбуждение	Крайне тяжелое, сознание отсутствует
Цвет кожи	Легкий цианоз вокруг рта при беспокойстве	Умеренно выраженный цианоз носогубного треугольника	Выраженный цианоз кожи лица, акроцианоз, мраморность кожи	Цианоз кожи всего тела
Участие вспомогательных мышц	Раздувание крыльев носа в покое отсутствует, при беспокойстве умеренное	Втяжение межреберных промежутков и надключичных ямок, выраженное даже в состоянии покоя	Выраженное, при поверхностном дыхании может отсутствовать	Менее выражено
Дыхание	Не учащено	Умеренно учащено	Учащено, возможно поверхностное	Прерывистое, поверхностное
Пульс	Соответствует температуре тела	Учащен	Значительно учащен	Значительно учащен, нитевидный, иногда замедлен
Пульсоксиметрия	Норма 95–98%	<95%	<92%	Нет

Таблица 4.3. Шкала тяжести крупа Уэстли (Westley Scale, 2013)

Признак	Баллы*				
	0	1	2	3	4
Втяжение уступчивых мест грудной клетки	Нет	Легкое	Умеренное	Выраженное	Нет
Стридор	Нет	При беспокойстве	В покое	Нет	Нет
Цианоз	Нет	Нет	Нет	Нет	При беспокойстве
Сознание	Ясное	Нет	Нет	Нет	Нет
Дыхание	Нормальное	Затруднено	Значительно затруднено	Нет	Нет
					В покое
					Дезориентация
					Нет

Примечание: * Максимальное число баллов: втяжение уступчивых мест грудной клетки — 3 балла, стридор — 2 балла, цианоз — 5 баллов, дезориентация — 5 баллов, затрудненное дыхание — 2 балла.

Диагностика и дифференциальная диагностика острого стенозирующего ларинготрахеита

► Анамнез, данные лабораторных и инструментальных (прямая ларингоскопия, рентгенография шейного отдела позвоночника и др.) методов исследования позволяют проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, вызывающими обструкцию верхних дыхательных путей. Дифференциальную диагностику проводят по основному симптому острого стенозирующего ларинготрахеита — стенотическому дыханию. В первую очередь следует исключить дифтерию, инородное тело гортани, заглоточный абсцесс, ларингоспазм. Иногда необходима дифференциальная диагностика с ларинготрахеитом и бронхиальной астмой (табл. 4.4).

Таблица 4.4. Дифференциальная диагностика острого стенозирующего ларинготрахеита

Заболевание	Особенности
Дифтерийный (истинный) круп	Преимущественно у непривитых детей, стадийность течения и постепенное развитие. На фоне прогрессирования интоксикации голос становится резко осипшим, уменьшается громкость кашля, отсутствует усиления голоса при плаче, крике. Фибриновые налеты в гортани нередко сочетаются с фибриновыми налетами в глотке
Корь	Круп появляется в конце катарального периода (ранний коревой круп) и в период пигментации сыпи (поздний коревой круп) с типичной клинической картиной
Эпиглоттит	Быстрое прогрессирование симптомов стенозирования дыхательных путей на фоне выраженной дисфагии (ребенку трудно глотать даже слюну), бурно нарастающей интоксикации с гипертермией, тахикардией, беспокойством или спутанностью сознания. Изменение голоса отсутствует, голос тихий. Кашель не характерен, вынужденное положение — поза «принюхивания». При осмотре задней стенки глотки — темно-вишневая инфильтрация корня языка, а иногда и увеличенный вишневого цвета надгортанник
Аспирация инородного тела	Приводит к стридорозному дыханию и приступообразному кашлю. Симптомы появляются внезапно на фоне полного здоровья, в светлое время дня, во время игры или еды
Ларингоспазм	Повторение приступов несколько раз в день у детей в возрасте от 6 до 24 мес с признаками рахита и другими проявлениями повышенной нервно-мышечной возбудимости. Голос не изменен, кашель отсутствует, отмечают затруднение вдоха и «петушиный» крик на выдохе
Заглоточный абсцесс	Острое начало с высокой температурой тела, голос не изменен, грубый кашель отсутствует, речь невнятная с носовым оттенком. Дыхание храпящее, рот открыт. Глотание затруднено, болезненно, отказ от еды. У грудного ребенка отмечают слюнотечение, вынужденное положение (голова запрокинута назад и в больную сторону); возможен тризм жевательных мышц. При фарингоскопии выявляют отек и выпячивание задней стенки глотки
Папилломатоз гортани	Напоминает острый стенозирующий ларинготрахеит, если ребенок с папилломатозом заболел ОРВИ. В анамнезе отмечены аналогичные приступы стенотического дыхания и осиплость голоса, осиплость голоса сохраняется и вне проявлений ОРВИ. Окончательная диагностика — прямая ларингоскопия и гистологическое исследование

- ▶ Вирусологическое, бактериологическое исследование выделяемого материала (слизь из ротоглотки, носа) по необходимости.
- ▶ При подозрении на дифтерийный круп — бактериоскопия мазков, взятых из мест поражения, бактериологическое исследование на бациллу Леффлера.
- ▶ Высокоинформативные симптомы — изменение голоса, «лающий» кашель, шумное дыхание, стридор, проявления ОРВИ.

Лечение

Оценка степени стеноза гортани определяет медицинскую тактику и объем медицинских вмешательств.

Лечебные мероприятия при крупе направлены на быстрое восстановление дыхательной функции и улучшение состояния больного, предупреждение прогрессирования стеноза гортани, обструктивного трахеобронхита и летального исхода. Эффективность лечебных мер при остром стенозе гортани зависит от своевременности их применения.

Патогенетически обосновано использование глюкокортикоидов, оказывающих противовоспалительное действие, уменьшающих отек гортани и экссудацию, снижающих проницаемость капилляров.

Первая линия лечения крупа — ингаляция через небулайзер ингаляционного глюкокортикоида будесонид в дозе 2 мг однократно или 1 мг 2 раза через 30 мин.

Исследования дозозависимого эффекта при титровании дозы будесонида показывают быстрый клинический эффект и улучшение функциональных показателей уже в течение 15–30 мин с максимальным улучшением через 3–6 ч. Эффект будесонида обусловлен быстрым поступлением ингаляционного глюкокортикоида непосредственно в дыхательные пути, его высокой местной противовоспалительной активностью и выраженным противосудорожным действием. Средство доставки препарата — небулайзер.

При невозможности проведения ингаляции, выраженном беспокойстве ребенка проводят парентеральное введение глюкокортикоидов.

- ▶ Дексаметазон, уровень доказательности — класс А. При крупе легкой и средней степени тяжести улучшает состояние ребенка по балльной системе оценки Westley в течение 6–12–24 ч. Клинический опыт свидетельствует, что улучшение состояния ребенка проявляется уже через 2–3 ч после его применения. Дексаметазон уменьшает частоту и продолжительность интубации, госпитализации и повторных обращений за медицинской помощью; уменьшает продолжительность симптомов у детей с легким, средним и тяжелым течением заболевания, необходимость применения эпинефрина (Адреналина^{*}). Наиболее рекомендуемая доза — 0,3–0,6 мг/кг однократно (максимальная доза — 8–12 мг), при необходимости повторяют через 12 ч. Он начинает действовать через 1–2 ч, пик максимальной эффективности — через 6 ч; продолжительность действия — 36–72 ч. Рандомизированные исследования показали, что эффективность применения внутрь или в/м одинакова.
- ▶ Преднизолон применяют при нарастающем стенозе гортани в дозе 1–2 мг/кг парентерально.

- При крупе II–III степени бригадой скорой медицинской помощи проводят ингаляцию через небулайзер эпинефрина 0,1% раствор — 0,1–0,2 мг/кг (не более 5 мг) в 3 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Противопоказания к применению эпинефрина — врожденный порок сердца или аритмия.

Лечение глюкокортикоидами продолжают в течение нескольких дней (табл. 4.5).

Таблица 4.5. Неотложное лечение острого стенозирующего ларинготрахеита на догоспитальном этапе

Лечение	Результат
<p>Стеноз гортани I степени (<2 баллов):</p> <ul style="list-style-type: none"> эмоциональный и психический покой; доступ свежего воздуха; комфортное положение ребенка; по показаниям, жаропонижающее лечение. <p>Ингаляция через небулайзер будесонида 2 мг (независимо от возраста ребенка), разведенного в 0,9% растворе натрия хлорида до полного распыления препарата.</p> <p>Оценка эффективности лечения с динамическим мониторингом жизненно важных функций [частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания, пульсоксиметрия].</p> <p>Повторная оценка симптомов через 20 мин</p>	<p>Купирование явлений обструкции и стабилизация дыхания.</p> <p>Стабилизация и поддержание жизненно важных функций</p>
<p>Стеноз гортани II степени (3–7 баллов):</p> <ul style="list-style-type: none"> ингаляция увлажненного 40% кислорода; ингаляция будесонида 2 мг, разведенного в 0,9% растворе натрия хлорида до полного распыления препарата; дексаметазон 0,6 мг/кг в/м или преднизолон 2–5 мг/кг. <p>Оценка эффективности лечения с динамическим мониторингом жизненно важных функций (ЧСС, частота дыхания, пульсоксиметрия).</p> <p>Повторная оценка симптомов через 20 мин</p>	<p>Госпитализация в инфекционное отделение стационара после проведения лечебных мероприятий.</p> <p>Транспортировка в положении сидя</p>
<p>Стеноз гортани III степени (>8 баллов): ингаляция увлажненного чистого кислорода.</p> <p>Медикаментозное лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> ингаляция эпинефрина (Адреналина*) 0,1% раствора — 0,1–0,2 мг/кг (не более 5 мг) через небулайзер в 3 мл 0,9% раствора натрия хлорида до полного распыления препарата; ингаляция будесонида 2 мг, разведенного в 2–3 мл 0,9% раствора натрия хлорида до полного распыления препарата, в течение 15 мин; преднизолон 2–5 мг/кг или дексаметазон 0,6 мг/кг в/м или в/в. <p>Оценка эффективности лечения с динамическим мониторингом жизненно важных функций (ЧСС, частота дыхания, пульсоксиметрия).</p> <p>Повторная оценка симптомов через 20 мин</p>	
<p>Стеноз гортани IV степени:</p> <ul style="list-style-type: none"> оксигенотерапия увлажненным чистым кислородом; дексаметазон 0,6 мг/кг или преднизолон 5 мг/кг в/в; реанимационные мероприятия. <p>Интубация трахеи трубкой диаметром на 0,5 меньше возрастного размера или коникотомия с предварительным введением 0,1% раствора атропина (Атропина сульфата*) 10 мкг/кг (0,05 мл на год жизни) и диазепама (Реланиума*) 0,3–0,5 мг/кг в/в. Для временного поддержания дыхания допустима пункция трахеи 2–3 иглами большого диаметра</p>	<p>Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии</p>

Показания к госпитализации:

- ▶ подозрение на эпиглоттит, мембранозный ларинготрахейт;
- ▶ отсутствие эффекта от проводимого лечения;
- ▶ выраженная бледность или цианоз;
- ▶ нарушение сознания (выраженное беспокойство с дезориентацией или депрессия сознания);
- ▶ высокая лихорадка;
- ▶ дети до 1 года жизни;
- ▶ сопутствующие заболевания, отягощенный преморбидный фон;
- ▶ обструкция более 4 ч после лечения стероидами;
- ▶ эпидемиологические показания;
- ▶ коэффициент интеллекта (IQ) родителей.

Препараты, не рекомендуемые при лечении острого стенозирующего ларинготрахейта:

- ▶ антибактериальные;
- ▶ седативные;
- ▶ мочегонные;
- ▶ антигистаминные препараты I поколения.

Эпиглоттит

Острый эпиглоттит — причина прогностически серьезной обструкции гортани за счет сужения дыхательных путей вследствие обширного воспалительного отека слизистой оболочки надгортанника и черпалонадгортанных складок.

Отсутствие адекватного лечения заболевания приводит к тяжелой, иногда смертельной обструкции верхних дыхательных путей. Это определяет необходимость своевременной диагностики заболевания, интенсивной и адекватной тактики лечения.

Наиболее частый возбудитель — гемофильная палочка типа b, реже — гемолитический стрептококк, золотистый стафилококк, пневмококк.

До введения вакцинации против гемофильной инфекции частота заболеваний, вызванных этим возбудителем, у детей до 5 лет в разных странах была в пределах 30–130 на 100 тыс. детей. В странах, в которых проводится вакцинация против гемофильной инфекции, этиологическая структура эпиглоттита изменилась: среди возбудителей инфекции стали преобладать стрептококки.

Предрасположенность детей к этому заболеванию обусловлена анатомическими и физиологическими особенностями дыхательных путей в детском возрасте.

Клиническая картина

Для эпиглоттита характерно острое начало и быстро прогрессирующее ухудшение состояния за счет глубокой депрессии дыхания. Начавшись внезапно, с быстрого подъема температуры, эпиглоттит протекает с тяжелым общим состоянием, першением и болью в горле, особенно при глотании, слюнотечением, дисфагией, которая связана с болевым фактором и выраженностью воспаления в гортани. Голос изменяется от осиплости до афонии. Ребенок

беспокоен, отказывается от еды; характерны стридор и диспноэ. Вследствие быстро нарастающей обструкции и респираторного дистресса бледность сменяется цианозом, появляется вялость, угнетение сознания. Асфиксия наступает через 4–5 ч после начала заболевания в результате ущемления отечного надгортанника в просвете голосовой щели или неподвижности черпаловидных хрящей и голосовых складок за счет отека.

При осмотре ребенок занимает вынужденное положение — поза «треугольника» — сидит, наклонив туловище вперед, опершись руками на колени с выдвинутым вперед подбородком, шейный отдел позвоночника максимально разогнут, язык выступает из ротовой полости, обильное слюнотечение. Ребенок часто спокоен, если не возбужден вследствие гипоксии. При вдохе и выдохе прослушиваются звуки с преобладанием низких тонов. У ребенка с эпиглоттитом редко наблюдают кашель.

Тяжелый стридор, ретракция области над грудиной и под ней с цианозом свидетельствуют об угрозе полной непроходимости дыхательных путей. Это тяжелое осложнение с остановкой дыхания может быть спровоцировано чрезмерно активным обследованием больного, включая использование шпателя для осмотра ротовой части глотки.

Диагностика

Диагностика эпиглоттита нередко затруднена, но важна, так как своевременное антибактериальное лечение предотвращает прогрессирование обструкции.

В гемограмме отмечают выраженные воспалительные изменения: лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг формулы влево, увеличение СОЭ. Положительные результаты посевов культуры крови получают в среднем у 66% больных, при посеве слизи из зева — 39%.

Дополнительный метод диагностики — рентгенография шейного отдела в переднезадней и латеральной проекциях. Проведение исследования — иногда причина отсрочки восстановления проходимости дыхательных путей. Рентгенографию необходимо выполнять только при сомнительном диагнозе и при сопровождении ребенка врачом, владеющим методикой интубации. Рентгенографию производят в вертикальном положении ребенка. Не следует пытаться получить рентгенограммы у больных с тяжелыми расстройствами дыхания. Диагностические признаки — тень надгортанника при увеличенном объеме набухшей мягкой ткани и, что более важно, округленный и утолщенный край черпалонадгортанных складок (положительный «симптом большого пальца»). Однако отрицательные данные рентгенографии не исключают эпиглоттит, особенно в ранней стадии. Для диагностики рекомендуют использовать УЗИ.

Обследование ребенка, оценку его состояния необходимо выполнять в палате интенсивной терапии стационара. Лучший метод диагностики — осмотр гортани гибким эндоскопом. При отсутствии фиброскопа применяют зеркальную или прямую ларингоскопию. При осмотре обнаруживают ярко-красный, утолщенный, малоподвижный надгортанник, на котором определяют пузыри, заполненные геморрагической жидкостью, серовато-грязные островки омерт-

вевшего эпителия, густые слизисто-гнойные или геморрагические выделения. Отек и гиперемия часто распространяются на черпаловидно-надгортанные складки, черпаловидные хрящи и ложные голосовые связки.

Особо сложна дифференциальная диагностика болезни для врачей амбулаторного звена и скорой помощи, поскольку эпиглоттит сопровождается клиническими симптомами, похожими на стенозирующий ларинготрахеит вирусной этиологии. На догоспитальном этапе диагностика эпиглоттита основана только на знании особенностей клинических проявлений заболевания и их отличий от клинической картины крупа, что особенно важно в связи с разной тактикой ведения этих больных (табл. 4.6).

Таблица 4.6. Дифференциальная диагностика эпиглоттита и острого стенозирующего ларинготрахеита

Клинические признаки	Степень тяжести бронхиальной обструкции		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Малопродуктивный кашель	+	+	+
Дыхание при аускультации	Сухие свистящие хрипы в конце выдоха	Сухие свистящие хрипы на вдохе и выдохе	Громкое свистящее дыхание на вдохе и выдохе
Дистанционные хрипы	При беспокойстве	Слышны на расстоянии	Слышны на расстоянии
Экспираторная одышка	При беспокойстве и физическом напряжении	В покое	Выраженная в покое
Участие вспомогательных мышц в дыхании	Втяжение межреберных промежутков при беспокойстве	Втяжение уступчивых мест грудной клетки в покое	Выраженное участие всех дыхательных мышц
Изменение сознания	Не изменено или возбуждение	Возбуждение или вялость	Вялость
ЧСС	Умеренная тахикардия или норма	Тахикардия	Выраженная тахикардия
Цианоз	Отсутствует	Носогубного треугольника	Бледность, цианоз носогубного треугольника

Лечение

Тактика ведения на догоспитальном этапе:

- ▶ вызов реанимационной бригады;
- ▶ проведение неотложных мероприятий для восстановления проходимости дыхательных путей;
- ▶ исключение или отсрочка мероприятий, доставляющих ребенку беспокойство, что может привести к внезапной остановке дыхания;
- ▶ проведение жаропонижающего лечения;
- ▶ проведение антибактериального лечения: цефалоспорины III поколения 80–100 мг/кг;
- ▶ оксигенотерапия;

- ▶ при подозрении на острый эпиглоттит необходима срочная госпитализация в стационар, располагающий реанимационным отделением;
- ▶ транспортировка только в положении сидя!!!

Распространенные ошибки ведения ребенка на догоспитальном этапе:

- ▶ отсутствие настороженности по поводу тяжести болезни;
- ▶ необоснованное применение антигистаминных и нейроплегических препаратов, обладающих седативным эффектом;
- ▶ попытка осмотреть гортань, дотрагиваясь до корня языка шпателем — возможна остановка дыхания;
- ▶ необоснованное применение небулизированных лекарственных средств — ипратропия бромид + фенотерол (Беродуал[®]), будесонид (Пульмикорт[®]) — патогенетически не обосновано и приводит к потере времени;
- ▶ транспортировка в положении лежа — внезапная остановка дыхания.

При тяжелом нарушении дыхания и появлении признаков декомпенсации дыхательной недостаточности необходимо восстановление проходимости дыхательных путей. Назотрахеальная интубация под общей анестезией предпочтительна как более безопасный метод в связи с лучшей переносимостью и меньшим числом осложнений. При выполнении назотрахеальной интубации необходимо учитывать высокую вероятность возникновения полной обструкции дыхательных путей, которая обусловлена отеком входа в гортань, задержкой эвакуации мокроты и ларингоспазмом.

Трахеостомия — крайняя мера.

У многих детей с острым эпиглоттитом, несмотря на восстановление проходимости дыхательных путей с помощью интубации трахеи или трахеостомии, сохраняется гипоксемия. Клинические исследования показали, что гипоксемия связана не с пневмическими изменениями, а с интерстициальным отеком, вызванным, вероятнее всего, токсическим действием. Ингаляция 30% кислорода в таких случаях достаточна для нормализации газообмена.

Исход заболевания в целом благоприятный и зависит во многом от своевременности неотложного лечения ребенка.

Бактериальный трахеит

Бактериальный трахеит — не частое, но жизнеугрожающее заболевание; характеризуется острым воспалением трахеи бактериального происхождения, сопровождающееся скоплением густой гнойной мокроты, которая иногда напоминает мембраны. Отсюда другое название этого заболевания — псевдомембранозный трахеит. Фибринозно-гнойное воспаление с формированием пленок распространяется из подсвязочного пространства на нижележащие отделы, о чем свидетельствует сохранение дыхательной недостаточности после интубации.

Надгортанник и черпаловидный хрящ обычно не поражены, но описаны случаи сочетания эпиглоттита и трахеита.

Этиология

Самый частый возбудитель — *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* тип b, *beta-hemolytic Streptococcus*, *preumococcus*, *Moraxella catarrhalis*; иногда грамотрицательные энтерогенные бактерии и *Pseudomonas aeruginosa*.

Бактериальный трахеит часто встречаются зимой и осенью у детей в возрасте от 6 мес до 8 лет. Средний возраст — 5 лет. Описаны случаи заболевания как осложнение после тонзилэктомии или аденоидотомии.

Клиническая картина

Симптомы заболевания с вирусным ларинготрахеобронхитом: у ребенка выражена интоксикация, наблюдают лихорадку и признаки прогрессирующей обструкции верхних дыхательных путей, которые проявляются стридором, глухим голосом, дисфагией, навязчивым кашлем. Крупозный кашель и отсутствие слюноотечения позволяют отличить это состояние от эпиглоттита.

При заболевании большой риск — появление обструкции нижних дыхательных путей с последующей гипоксемией, остановкой дыхания и смертью. Смертность при таком состоянии — 4–20%. Большая вероятность развития тяжелой пневмонии, переходящей в острый респираторный дистресс-синдром.

Лечение

Лечение проводят в отделении интенсивной терапии; необходима ранняя интубация с агрессивной санацией трахеи, внутривенное введение антибиотиков: цефуроксим, цефтриаксон или цефотаксим. Если возникает подозрение на анаэробную инфекцию, необходимо применять клиндамицин.

Обструкция нижних дыхательных путей

Синдром острой бронхиальной обструкции

Обструктивные нарушения дыхания в нижних дыхательных путях возникают при обструкции трахеи на уровне карины, крупных и средних бронхов.

Синдром острой бронхиальной обструкции часто развивается на фоне острого или рецидивирующего обструктивного бронхита, бронхиолита. К обструкции нижних дыхательных путей приводят бронхиальная астма, другие хронические неспецифические заболевания легких, отек легких, аспирационный синдром.

Бронхообструктивный синдром (БОС) достаточно часто встречаются у детей, особенно первых 3 лет жизни. На его возникновение и развитие влияют различные факторы, прежде всего ОРВИ.

Частота бронхиальной обструкции на фоне инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей у детей раннего возраста составляет 5–40%. У детей с отягощенным аллергическим семейным анамнезом БОС, как правило, развивается чаще — 30–40%.

Анатомо-физиологические факторы, предрасполагающие к развитию БОС у детей:

- ▶ гиперплазия железистой ткани;
- ▶ секреция преимущественно вязкой мокроты;
- ▶ относительная узость дыхательных путей;
- ▶ меньший объем гладких мышц;
- ▶ низкая коллатеральная вентиляция;
- ▶ недостаточность местного иммунитета;
- ▶ особенности строения диафрагмы.

Основа синдрома — диффузная обструкция воздухопроводящих путей. От ее степени, механизмов формирования, уровня развития (проксимальный или дистальный) зависят клинические проявления болезни. Проявления БОС тесно связаны с механизмом бронхиальной обструкции.

Патогенетические механизмы бронхообструкции — спазм гладких мышц бронхов, отек слизистой бронхиального дерева с возможной транссудацией отечной жидкости в просвет бронхов, гиперсекреция слизи, гнойные корки с механической обструкцией ими просвета бронхов, коллапс бронхиол из-за давления на них извне раздутыми альвеолами. Спазм бронхиальных мышц и дискинезия бронхов обуславливают разнообразную клиническую картину заболевания.

Нарушения бронхиальной проходимости в большинстве случаев обусловлены всеми этими механизмами, но у каждого больного возможно преобладание какого-либо фактора в большей степени, чем и обусловлено разнообразие клинических признаков.

Клиническая картина

Клиническая картина БОС у детей:

- ▶ удлиненный свистящий выдох, который слышен на расстоянии от больного;
- ▶ вздутая грудная клетка при осмотре (горизонтальное положение ребер), участие в акте дыхания вспомогательных мышц, втяжение межреберных промежутков; признаки дыхательной недостаточности отсутствуют;
- ▶ кашель сухой, приступообразный, длительный; в конце 1-й недели переходит во влажный;
- ▶ перкуторно определяют коробочный оттенок легочного тона;
- ▶ аускультативно выслушивают жесткое дыхание, выдох удлинен, много сухих свистящих хрипов, возможны средне- и крупнопузырчатые мало-звучные хрипы;
- ▶ на рентгенограмме грудной клетки — разрежение легочной картины в латеральных отделах легких и сгущение в медиальных (скрытая эмфизема).

Важная особенность формирования обратимой бронхиальной обструкции у детей первых 3 лет жизни — преобладание воспалительного отека и гиперсекреции вязкой слизи над бронхоспастическим компонентом.

У детей старшего возраста в генезе обструкции преобладает бронхоспазм вследствие действия биологически активных веществ (гистамина, серотонина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии и др.) — бронхиальная обструкция возникает внезапно и быстро.

Для синдрома острой бронхиальной обструкции характерны гипоксемия, дыхательный ацидоз.

Степень тяжести ОДН коррелирует со степенью бронхиальной обструкции. При оценке тяжести необходимо помнить, что нарастание дыхательных нарушений может не сопровождаться дальнейшим учащением дыхания. Следует оценивать участие вспомогательных мышц в акте дыхания, выраженность втяжений уступчивых мест грудной клетки, наличие экспираторной одышки, характер кашля.

По выраженности обструкции выделяют легкую степень тяжести, средне-тяжелую и скрытую бронхиальную обструкцию (табл. 4.7).

Таблица 4.7. Критерии тяжести бронхообструктивного синдрома

Клинические признаки	Степень тяжести бронхиальной обструкции		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Малопродуктивный кашель	+	+	+
Дыхание при аускультации	Сухие свистящие хрипы в конце выдоха	Сухие свистящие хрипы на входе и выдохе	Громкое свистящее дыхание на входе и выдохе
Дистанционные хрипы	При беспокойстве	Слышны на расстоянии	Слышны на расстоянии
Экспираторная одышка	При беспокойстве и физическом напряжении	В покое	Выраженная в покое
Участие вспомогательных мышц в дыхании	Втяжение межреберных промежутков при беспокойстве	Втяжение уступчивых мест грудной клетки в покое	Выраженное участие всех дыхательных мышц
Изменение сознания	Не изменено или возбуждено	Возбуждение или вялость	Вялость
ЧСС	Умеренная тахикардия или норма	Тахикардия	Выраженная тахикардия
Цианоз	Отсутствует	Носогубного треугольника	Бледность, цианоз носогубного треугольника

Диагностика

Бронхиальную обструкцию у детей раннего возраста, как правило, диагностируют на основании клинико-anamnestических данных и результатов физического и функционального обследования. В первые годы жизни ребенка проводят исследование периферического сопротивления дыхательных путей (техника прерывания потока) и бодиплетизмографию, позволяющие с определенной вероятностью выявить и оценить обструктивные и рестриктивные изменения.

Для диагностики БОС и определения степени его выраженности у детей старше 5 лет используют инструментальные методы исследования и запись кривой форсированной жизненной емкости легких, оценку скорости потока выдыхаемого воздуха с помощью пикфлоуметра.

При оценке функционального состояния системы дыхания у больного с бронхообструкцией на всех этапах обследования обязательно выполнение фармакологических проб с бронхолитиками (симпатомиметики, холиноблокаторы). Это дает возможность не только восстановить обратимость нарушений бронхиальной проходимости, но и предположить механизмы их формирования. Например, при улучшении показателей бронхиальной проходимости (значительным считается прирост их на 15% и более по сравнению с исходным уровнем) после ингаляции симпатомиметика можно говорить о преобладании бронхоспазма в генезе БОС.

Лечение

Лечение БОС прежде всего необходимо направить на устранение причины заболевания, которое привело к обструкции.

Для лечения синдрома острой бронхиальной обструкции в качестве средств первой помощи рекомендуют использовать β_2 -адреномиметики короткого действия (сальбутамол) ингаляционно через небулайзер (2,5 мл — 1 небула) или дозированный аэрозольный ингалятор (100 мкг на ингаляцию) со спейсером. Однако дозированный аэрозольный ингалятор даже при наличии маски или спейсера не всегда удается использовать у детей раннего возраста.

Для небулайзерной терапии используют антихолинергические препараты, блокирующие мускариновые M_3 -рецепторы для ацетилхолина — ипатропия бромид (Атровент[®]) 100–250 мкг, а через дозированный аэрозольный ингалятор — 20 мкг в ингаляционной дозе, 2–4 дозы.

Наиболее часто в комплексном лечении БОС у детей раннего возраста используют комбинированный препарат Беродуал[®], состоящий из ипатропия бромида и β_2 -агониста короткого действия фенотерола. Доза препарата через небулайзер — 0,5–1 мл на 1 ингаляцию, с помощью дозированного аэрозольного ингалятора — 1–2 дозы со спейсером большого объема.

Теофиллины короткого действия — аминофиллин (Эуфиллин[®]), обладая бронхолитической и в определенной мере противовоспалительной активностью, имеют большое число побочных эффектов, что связано с небольшой «терапевтической шириной» препарата (близость терапевтической и токсической концентрации). Европейским респираторным обществом рекомендовано использование препаратов теофиллина только при мониторинговании его сывороточной концентрации, которая не коррелирует с введенной дозой препарата. Теофилины — препараты второй очереди, их используют при недостаточном эффекте β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов. При выраженной бронхообструкции аминофиллин (Эуфиллин[®]) вводят в/в в дозе 4–5 мг/кг.

Тяжелое течение БОС у детей требует применения топических или реже системных глюкокортикоидов. Используют ингаляционный глюкокортикоид: будесонид в небулах 0,5–1 мг или флутиказон (Фликсотид[®]) 50–100 мкг, парентерально преднизолон в дозе 1–2 мг/кг (табл. 4.8).

Таблица 4.8. Неотложная терапия бронхообструктивного синдрома

Оказание медицинской помощи	Результат
<p>Медикаментозное лечение</p> <p>Ингаляции через небулайзер:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сальбутамол (Вентолин[®]) — детям старше 18 мес 2,5 мг (1 небула); • ипатропия бромид (Атровент[®]) — детям до 6 лет — раствор для ингаляции 250 мкг/мл 0,4–1 мл (8–20 капель), детям 6–12 лет — 1 мл (20 капель), старше 12 лет — 2 мл (40 капель); • Беродуал[®] (комбинированный препарат, включающий фенотерол — 500 мкг/мл, ипатропия бромид — 20 мкг/мл) детям до 6 лет — 10 капель, старше 6 лет — 20 капель. <p>Все препараты для ингаляций разводятся 2–3 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Среднее время ингаляции — 15 мин.</p> <p>Оценка эффективности лечения через 20 мин, динамическое мониторирование жизненно важных функций (ЧСС, частоты дыхания, сатурации).</p> <p>Повторная оценка тяжести обструкции</p>	<p>Ликвидация бронхоспазма, купирование или уменьшение тяжести дыхательной недостаточности</p>

Окончание табл. 4.8

Оказание медицинской помощи	Результат
При сохранении явлений обструкции: будесонид (Пульмикорт*) — 0,25–0,5 мг в 2–3 мл раствора 0,9% натрия хлорида — ингаляционно через небулайзер до полного распыления препарата в течение 15 мин. При неудовлетворительном эффекте: преднизолон — 2–5 мг/кг в/м или в/в. При невозможности проведения ингаляции: аминофиллин (Зуфиллин*) — 2,4% 4 мг/кг (1 мл/год жизни) в разведении 0,9% раствором натрия хлорида в/в струйно медленно в течение 10–15 мин. Оксигенотерапия чистым увлажненным кислородом. Интубация трахеи, вспомогательная ИВЛ при декомпенсации состояния	Госпитализация; транспортировка в положении сидя

Острый бронхиолит

Заболевание часто встречаются у детей до 1 года жизни; протекает с БОС и дыхательной недостаточностью. По данным разных авторов, летальность достигает 7%, причем все умершие дети в возрасте до 6 мес. Часть детей с ОДН, поступающих в больницу с разными диагнозами (пневмония, бронхиальная астма, ОРВИ и др.), в действительности страдают острым бронхиолитом.

Бронхиолит часто протекает с аллергическим компонентом, поэтому ухудшение состояния может быть внезапным. Острый бронхиолит наблюдают у детей, перенесших респираторный дистресс-синдром новорожденных. При бронхиолите поражены мелкие бронхиолы вплоть до альвеолярных ходов.

Для большинства случаев бронхиолита доказана вирусная этиология в сочетании с аллергическим фоном; выделяют респираторный синцитиальный вирус, парагрипп, риновирусы. Бронхиолы при этом инфильтрированы, проходимость резко нарушена, как при приступе бронхиальной астмы.

Клиническая картина

Заболевание развивается внезапно: гипертермия, одышка, выраженное беспокойство. В легких на выдохе выслушивают свистящие хрипы, активизирована работа дыхательных мышц. Работа межреберных и диафрагмальных мышц, участвующих в акте дыхания, при остром бронхиолите увеличена в среднем в 6 раз. Дыхание становится частым и поверхностным, создается впечатление, что грудная клетка эмфизематозна.

Тяжесть дыхательной недостаточности при бронхиолите определяют по шкале Флетчера (табл. 4.9).

Таблица 4.9. Шкала тяжести острого бронхиолита

Критерий	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Частота дыхания в 1 мин	Менее 40	40–50	51–60	Более 60
Затрудненное дыхание	Нет	Слегка	Только при выдохе	При выдохе и вдохе менее 1:1
Отношение времени вдоха и выдоха	2,5:1	1,3:1	1:1	Менее 1:1
Участие вспомогательных дыхательных мышц	Нет	Сомнительно	Умеренное	Выражено

Диагностика

При рентгенологическом исследовании выявляют отчетливую эмфизематозность легочных полей.

Лечение

Лечение детей с бронхиолитом зависит от тяжести заболевания. Большинство детей имеют умеренные симптомы, и их лечат амбулаторно. Госпитализация показана больным группы риска, детям с обструкцией, вызывающей гипоксемию, апноэ, детям, неспособным принимать пищу внутрь, а также при отсутствии дома адекватного ухода. Гипоксия, метаболический и респираторный ацидоз с их клинико-физиологическими проявлениями — естественное следствие бронхиолита. Парциальное давление кислорода в артериальной крови (P_{aO_2}) снижается до 55–65 мм рт.ст.

Неотложная терапия бронхиальной обструкции при бронхиолите зависит от степени тяжести ребенка. Хороший эффект дают ингаляции β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол) или комбинированного препарата ипратропия бромид + фенотерола (Беродуала[®]). Применение глюкокортикоидов оправдано у тяжелых больных. При риске остановки дыхания выполняют интубацию трахеи, сердечно-легочную реанимацию. При обезвоживании, невозможности кормления — инфузионная терапия. Оксигенотерапия показана при снижении сатурации кислорода ниже 92%, через носовой катетер или канюли. Ее эффект может повысить постоянное положительное давление в дыхательных путях.

ОСТРАЯ ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) — быстро нарастающее тяжелое состояние, обусловленное несоответствием возможностей внешнего дыхания метаболическим потребностям организма, при котором наступает максимальное напряжение компенсаторных механизмов дыхания и кровообращения с последующим их истощением. При этом состоянии легкие не обеспечивают нормальный газовый состав артериальной крови: нарушение доставки необходимого объема кислорода в артериальную кровь и выведение соответствующего объема углекислого газа из венозной крови в альвеолы.

Классификация

С практической точки зрения и на основании патофизиологических механизмов ОДН разделяют на 3 вида.

- ▶ Гипоксемическая (нормовентиляционная или нормокапническая) ОДН характеризуется недостаточной оксигенацией и относительно адекватной вентиляцией. В крови — низкое P_{aO_2} (гипоксемия) с нормальным или слегка сниженным P_{aCO_2} (нормокапния или гипокапния). Основной патофизиологический механизм — нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, появление право-левого внутрилегочного шунтирования, нарушение диффузии без изменения альвеолярной вентиляции, при этом альвеолярно-артериальная разница по кислороду увеличена.

- ▶ Гиперкапническая (вентиляционная) ОДН характеризуется нарушением альвеолярной вентиляции; в крови — уменьшение PaO_2 (гипоксемия) и увеличение $PaCO_2$ (гиперкапния). Распространенный патофизиологический механизм — патологическое увеличение вентиляционно-перфузионных отношений, которое сначала приводит к умеренному увеличению минутного объема дыхания, приводящего к уменьшению $PaCO_2$. После этого резко снижается минутный объем дыхания, что приводит к выраженной гиперкапнии, которая характеризует этот вид ОДН. Конечный результат — значительная альвеолярная гиповентиляция ($PaCO_2 > 50$ мм рт.ст.). Этот вид ОДН часто встречаются при заболеваниях дыхательных путей, дыхательных мышц и грудной клетки.
- ▶ Смешанную ОДН часто наблюдают у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Для нее характерны гипервентиляция, увеличение альвеолярно-артериальной разницы и гипоксемия, которая менее выражена, чем при первом виде.

Заболевания, для которых характерен переход 1-го вида ОДН во 2-й вид, — астматический статус, тяжелая пневмония, эпиглоттит. Иногда 2-й вид ОДН переходит в 1-й вид: при аспирационном синдроме, отравлении барбитуратами.

Патофизиологические механизмы ОДН различаются в зависимости от ее этиологии, но все они приводят к нарушению внутрилегочного газообмена. В основном все эти нарушения обусловлены 4 основными механизмами, которые отвечают за клинические проявления и изменения показателей газового состава крови:

- ▶ недостаточная вентиляция (гиповентиляция);
- ▶ нарушения вентиляционно-перфузионных отношений;
- ▶ внутрилегочное право-левое шунтирование;
- ▶ нарушение альвеолярно-капиллярной диффузии.

В педиатрии наиболее распространенный патофизиологический механизм ОДН — нарушение вентиляционно-перфузионных отношений; самый редкий — нарушение альвеолярно-капиллярной диффузии. К развитию ОДН и обострению хронической дыхательной недостаточности может привести не только один механизм, но и несколько.

Этиология

Дыхательная недостаточность развивается из-за нарушений функций ЦНС, периферической нервной системы, дыхательных путей, легочной паренхимы, сердца. Развитие дыхательной недостаточности обусловлено многими причинами (табл. 4.10).

Клиническая диагностика

Клинические проявления ОДН разнообразны и зависят от этиологии и влияния нарушений газообмена на органы мишени (легкие, сердце, мозг). Специфической симптоматики ОДН не существует.

Диагностика основана на клинической картине и осмотре, подтверждается анализом газов крови, который определяет вид и тяжесть ОДН.

Таблица 4.10. Причины острой дыхательной недостаточности

Гипоксемическая	Гиперкапническая
Острый респираторный дистресс-синдром. Аспирация, ателектаз. Бронхиолит. Кардиогенный отек легких. Муковисцидоз. Эмболия (жировая, воздушная). Интерстициальное заболевание легких. Тяжелая пневмония. Ингаляция токсических газов. Трансфузионное поражение легких. Травма (контузия легких). Радиация. Сепсис	Дыхательный центр Опии, барбитураты, анестетики. Центральная гипервентиляция (синдром Ундины). Верхние мотонейроны. Травма шейного отдела спинного мозга. Демиелинизирующие заболевания. Опухоли. Передний рог спинного мозга. Полиомиелит. Синдром Верднига–Хоффмана. Нижние мотонейроны. Синдром Гийена–Барре. Нейромышечные соединения. Ботулизм, столбняк. Миастения, рассеянный склероз. Отравление фосфорными соединениями. Грудная стенка, плевра. Кифосколиоз. Массивный плевральный выпот. Пневмоторакс. Ожирение, мышечная дистрофия. Увеличение сопротивления дыхательных путей. Обструкция верхних дыхательных путей (круп, дифтерия, эпиглоттит, инородные тела, паралич голосовых связок). Обструкция нижних дыхательных путей. Бронхиальная астма, бронхит, бронхиолит

Гипоксемия — снижение P_{aO_2} <60 мм рт.ст., сатурация гемоглобина кислородом (SaO_2) $<90\%$. В начальной стадии появляются тахипноэ, тахикардия, умеренная АГ, периферическая вазоконстрикция, в последующем — брадикардия, гипотензия, цианоз, нарушение интеллектуальной функции, судороги, дезориентация, кома. При легкой гипоксемии появляется умеренная гиповентиляция, нарушение интеллекта. Тяжелая гипоксемия (P_{aO_2} <45 мм рт.ст.) вызывает легочную гипертензию, нарушение сердечного выброса (СВ), нарушение функции миокарда и почек (задержка натрия), ЦНС (головные боли, сомнолентность, судороги, энцефалопатия), появляется склонность к анаэробному метаболизму с последующим развитием лактатацидоза.

Гиперкапния (P_{aCO_2} >60 мм рт.ст.) сопровождается другими симптомами, ранняя диагностика и оценка ее тяжести зависят от результатов определения газового состава крови. Сначала больной эйфоричен, говорлив, кожные покровы горячие, гиперемированы, покрыты профузным потом, АД и центральное венозное давление повышены, тахикардия. В дальнейшем появляются обильное потоотделение, гиперсаливация и бронхиальная гиперсекреция с последующей ацидотической комой; сознание постепенно утрачивается; больной «успокаивается», впадает в карбонаркос. Зрачки, сначала суженные, быстро расширяются до максимума; арефлексия. Побочные эффекты гипоксемии, гиперкапнии и лактатацидемии оказывают синергичные или аддитивные дей-

ствия на другие органы. Респираторный ацидоз потенцирует гипертензивный эффект, вызванный гипоксемией, усиливает неврологическую симптоматику.

Клинические признаки ОДН различаются в зависимости от возраста (табл. 4.11).

Таблица 4.11. Клинические проявления острой дыхательной недостаточности

Система	Симптомы
Общее состояние	Слабость, потливость
Дыхательная	Тахипноэ. Брадипноэ. Апноэ. Ослабление или отсутствие дыхательных звуков. Цианоз. Парадоксальное дыхание. Раздувание крыльев носа. «Кряхтящий выдох». Свистящее дыхание
Сердечно-сосудистая	Тахикардия. Брадикардия. АГ. Артериальная гипотензия. Аритмия. Парадоксальный пульс. Остановка сердца
ЦНС	Отек диска зрительного нерва. Респираторная энцефалопатия. Кома. Астериксис

У дошкольников и школьников легко диагностируют признаки усталости, слабости, нарушение интеллектуальной функции и потливости. У грудных детей часто наблюдают снижение активности, раздражительность и судороги. У детей с факторами риска или нейромышечными заболеваниями необходимо заподозрить ОДН при внимательном наблюдении за клиническими проявлениями возможного дыхательного дистресса.

При появлении у ребенка одного или нескольких клинических признаков дыхательной недостаточности необходимо заподозрить ОДН и выполнить анализ газового состава крови, что поможет не только подтвердить диагноз, но и мониторировать клиническую картину (табл. 4.12).

Таблица 4.12. Нормальные показатели газового состава крови

Показатели	Артериальная кровь	Венозная кровь	Легочная артерия
P_{aO_2} , мм рт.ст.	100	40	40
Насыщение гемоглобина кислородом SaO_2 , (%)	96–98	70	75
P_{aCO_2} , мм рт.ст.	40	46	45
pH	7,40	7,36	7,35

Степень дыхательного дистресса не всегда коррелирует со степенью оксигенации и альвеолярной вентиляции, необходима общая клинико-лабораторная оценка. Для клинической и лабораторной диагностики ОДН необходима ее своевременная и адекватная оценка (табл. 4.13).

Таблица 4.13. Основные критерии диагностики острой дыхательной недостаточности у детей

Клинические	Лабораторные
Тахипноз, брадипноз, апноэ. Парадоксальный пульс. Уменьшение или отсутствие дыхательных шумов. Стридор, свистящее дыхание, «хрюканье». Выраженное втяжение уступчивых мест грудной клетки с использованием вспомогательных дыхательных мышц. Цианоз при введении 40% кислорода (исключить врожденный порок сердца). Нарушения сознания различной степени	$PaO_2 < 60$ мм рт.ст. при введении 60% кислорода (исключить врожденный порок сердца). $PaCO_2 > 60$ мм рт.ст. $pH < 7,3$. Жизненная емкость легких < 15 мл/кг. Максимальное инспираторное давление < 25 см вод.ст.

Эффективность интенсивной терапии ОДН на догоспитальном этапе зависит от ее своевременности. Интенсивная терапия неотложных состояний должна носить опережающий характер, лечебные мероприятия следует начинать как можно раньше, предотвращая возможные необратимые изменения. Лечебные мероприятия при ОДН у детей условно разделяют на общие и специфические.

Общие мероприятия:

- ▶ поддержание нормотермии, так как гипертермия увеличивает потребность в кислороде;
- ▶ поддержание положительного водного баланса;
- ▶ поддержание питания без перегрузки углеводами;
- ▶ при показаниях — введение назогастрального зонда для уменьшения растяжения желудка и предотвращения возможной аспирации;
- ▶ профилактика инфекций.

Специфические мероприятия:

- ▶ восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей;
- ▶ оксигенотерапия;
- ▶ ингаляционная терапия;
- ▶ положительное давление в дыхательных путях;
- ▶ респираторная поддержка: неинвазивная, вспомогательная и ИВЛ, высокочастотная вентиляция легких.

Лечение острой дыхательной недостаточности

Различные методы лечения дыхательной недостаточности направлены:

- ▶ на устранение причины, приведшей к дыхательной недостаточности;
- ▶ поддержание проходимости дыхательных путей;
- ▶ нормализацию транспорта кислорода;
- ▶ снижение нагрузки на аппарат дыхания.

Восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей выполняют мануальными и инструментальными приемами:

- ▶ умеренное разгибание головы при отсутствии данных о повреждении шейного отдела позвоночника, выдвижение вперед и вверх нижней челюсти;
- ▶ аспирация из ротоглотки ее содержимого и установка орофарингеальных воздуховодов;
- ▶ эндотрахеальная интубация;
- ▶ ларингеальная маска;
- ▶ крикотиреотомия;
- ▶ лицевая маска и мешок для вентиляции.

Воздуховоды — назофарингеальные и орофарингеальные трубки Гведела. Орофарингеальный воздуховод отодвигает корень языка вперед и предупреждает обструкцию дыхательных путей. Его желательно вводить под визуальным контролем с помощью шпателя или клинка ларингоскопа. Неправильное расположение орофарингеального воздуховода вызывает западение языка в глотку и приводит к обструкции дыхательных путей.

Эндотрахеальная интубация — наиболее эффективный способ защиты дыхательных путей от аспирации, что особенно актуально при нарушениях сознания.

Показания к эндотрахеальной интубации:

- ▶ обеспечение и поддержание проходимости дыхательных путей;
- ▶ нарушение функции легких;
- ▶ санации трахеобронхиального дерева.

Крикотиреотомию применяют, если невозможно выполнить интубацию и адекватную вентиляцию; используют набор для крикотиреотомии. Техники выполнения:

- ▶ по Сельдингеру;
- ▶ прямая пункция канюлей.

Крикотиреотомия позволяет проводить оксигенацию в течение короткого времени — до 30 мин. Она эффективна, позволяет предотвращать остановку дыхания и поиск более адекватного восстановления проходимости дыхательных путей.

Трахеостомия показана больным, у которых велика необходимость респираторной поддержки более 10–14 дней. Трахеостомия позволяет обеспечить удобство больного при разговоре, приеме пищи, снижает риск повреждения гортани, облегчает уход за дыхательными путями, уменьшает сопротивление дыхательных путей. Однако трахеостомия приводит к инфекционным осложнениям, кровотечению и стенозу трахеи. Использование перкутанной дилатационной трахеостомии — безопасная альтернатива традиционной трахеостомии

Показание к ургентной кислородотерапии — снижение $PaO_2 < 60$ мм рт.ст. или сатурации кислородом гемоглобина артериальной крови ($S_2O_2 < 90\%$ (у новорожденных $PaO_2 < 50$ мм рт.ст. или $S_2O_2 < 88\%$)).

Показание к длительной кислородотерапии — снижение $PaO_2 < 55$ мм рт.ст. или $S_2O_2 < 88\%$ в покое при дыхании воздухом ($PaO_2 56–59$ мм рт.ст. или $S_2O_2 89\%$ при наличии легочного сердца или гематокрите $> 55\%$).

Абсолютные противопоказания к кислородотерапии отсутствуют. Цель кислородотерапии — коррекция гипоксемии и достижение значений P_{aO_2} 60–65 мм рт.ст. или SaO_2 90–93%.

Ингаляционный путь введения лекарственных средств — естественный, физиологический, не травмирующий ткани путь. Для получения аэрозолей высокой степени дисперсности применяют ультразвуковые установки. При ОДН средней и тяжелой степени в клинической практике часто применяют небулайзерную терапию, позволяющую вводить в ингаляциях бронхолитические и другие лекарственные средства в больших дозах.

Оксид азота (NO) диффундирует из альвеол в гладкие мышцы сосудистой стенки и затем прочно связывается с гемоглобином, расширяет кровеносные сосуды легких, прилегающие к стенке вентилируемых альвеол, улучшая вентиляционно-перфузионное соотношение. Оксид азота инактивируется при связывании с гемоглобином; ингалируемый оксид азота вызывает селективную вазодилатацию в легких без нарушения системного сосудистого сопротивления. Это приводит к уменьшению шунтового кровотока и улучшает оксигенацию. Оксид азота снижает давление в легочной артерии, в связи с этим его целесообразно использовать у больных с ОДН с легочной гипертензией и недостаточностью правого желудочка. Использование ингаляций азота рекомендуют больным с рефрактерной гипоксемией ($P_{aO_2}/F_{iO_2} < 120$ мм рт.ст.).

Положительное давление в дыхательных путях применяют как при спонтанном дыхании больного при терапии постоянным положительным давлением, так и при респираторной поддержке методом положительного давления в конце выдоха. При терапии постоянным положительным давлением положительное давление создают на вдохе и на выдохе, а при положительном давлении в конце выдоха — только на выдохе. Терапию постоянным положительным давлением проводят при помощи герметичной носовой (или лицевой) маски и генератора воздушного потока; ее применяют в качестве самостоятельного метода при ОДН у больных с синдромом ночного апноэ, трахеомалацией, рестриктивными заболеваниями грудной клетки, отеком легких.

Неинвазивная вентиляция легких — вентиляционное пособие без использования интубационной или трахеостомической трубки. Она позволяет избежать многих инфекционных и механических осложнений ИВЛ, повреждения гортани и трахеи, обеспечивая эффективное восстановление газообмена и достижение разгрузки дыхательных мышц у больного с ОДН. Во время неинвазивной вентиляции легких больной связан с респиратором при помощи носовых или лицевых масок; больной находится в сознании, и не требуется применения седативных и миорелаксирующих препаратов. Масочная вентиляция — более комфортная процедура, чем обычная вентиляция: больной может разговаривать, принимать пищу, получать сеансы физиотерапии, откашливать мокроту. Еще одно важное достоинство неинвазивной вентиляции легких — возможность быстрого ее прекращения и немедленного возобновления при необходимости.

Показания к неинвазивной вентиляции легких при ОДН:

▶ выраженная одышка в покое, тахипное;

- ▶ признаки дисфункции дыхательных мышц;
- ▶ $PaO_2 < 45$ мм рт.ст. (при $FiO_2 0,21$) или $PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт.ст.;
- ▶ $pH < 7,35$ и прогрессирующее его снижение;
- ▶ $PaCO_2 > 45$ мм рт.ст. и прогрессирующее нарастание $PaCO_2$.

Противопоказания к неинвазивной вентиляции легких:

- ▶ остановка дыхания;
- ▶ глубокое нарушение сознания (кома);
- ▶ гипотония (систолическое АД < 70 мм рт.ст.);
- ▶ неконтролируемые аритмии;
- ▶ обструкция верхних дыхательных путей, лицевая травма;
- ▶ невозможность обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева;
- ▶ низкий комплаенс больного к лечению.

Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. Показания к ИВЛ должны учитывать не только отсутствие эффекта от консервативного лечения и тяжести функциональных нарушений, но и быстроту их развития и потенциальную обратимость процесса, вызвавшего ОДН. При респираторной поддержке проводят комплексную клиническую и функциональную оценку состояния больного.

Показания к ИВЛ:

- ▶ абсолютные:
 - нарастающая гиповентиляция;
 - рефрактерная гипоксемия;
 - остановка дыхания;
 - нестабильная гемодинамика (критерии шока);
 - острая сердечно-сосудистая недостаточность;
 - чрезмерная работа дыхательных мышц;
 - утомление дыхательных мышц;
 - выраженные нарушения сознания (сопор, кома);
- ▶ относительные:
 - $PaO_2 < 50$ мм рт.ст. при $FiO_2 > 0,6$;
 - $PaCO_2 > 60$ мм рт.ст.;
 - $pH < 7,25$.

В клинической практике используют преимущественно экспираторный метод ИВЛ, основанный на периодическом вдувании газа в легкие. В современных респираторах многие параметры регулируются независимо, однако принципиально важно выделить 2 параметра, определяющих вентиляцию, — давление и объем. В респираторах, ориентированных на давление, дыхательный объем — производное от величины установленного давления. При использовании респираторов, ориентированных на объем, давление в дыхательных путях зависит от объема поступившего в легкие газа.

Высокочастотная вентиляция — вентиляция, при которой используют частоты, во много раз (300–1200 в мин) превышающие нормальную частоту и дыхательный объем.

В педиатрической практике наибольшее распространение получила осцилляционная вентиляция, при которой с помощью различных устройств в ды-

дыхательном контуре создают высокочастотные низкоамплитудные колебания газа. При этом как вдох, так и выдох активны.

Коррекция ацидоза зависит от этиологии, степени ОДН и ее продолжительности. Полная коррекция респираторного ацидоза обычно не требуется, так как при улучшении легочной вентиляции с помощью или без помощи ИВЛ респираторный ацидоз устраняется. При метаболическом ацидозе необходимо улучшить кровообращение, тканевую оксигенацию и введение бикарбоната натрия, если $pH < 7,20$.

Поддержание сердечного выброса (СВ) — важный момент в лечении ОДН, так как от него зависит содержание кислорода в артериальной крови и доставка кислорода в ткани. Для увеличения концентрации кислорода в артериальной крови необходимо оценить содержание гемоглобина; при его снижении необходимо переливание крови.

В случае острой декомпенсированной дыхательной недостаточности ведущую роль обычно приобретают экстренное восстановление проходимости дыхательных путей и на следующем этапе — обеспечение адекватного газообмена.

Полноорганный недостаток составляет универсальную основу всех критических состояний. В клинической картине полноорганной недостаточности преобладает, как правило, недостаточность того органа, который выключился из ауторегуляции функций первым, даже если не с него начиналось вовлечение в патологию различных органов и систем.

Следовательно, необходим немедленный и динамический контроль функциональных изменений, который может обеспечить только мониторинг.

Современный мониторинг подразумевает применение технических средств разной степени сложности. Мониторинг функций может быть 4 степеней сложности:

- ▶ непрерывный контроль, когда прибор осуществляет только измерение параметров, а за показателями постоянно следит врач, делающий необходимые выводы;
- ▶ непрерывный контроль с сигнализацией, если контролируемая функция выходит за заданные врачом параметры и у врача нет необходимости постоянно следить за результатами измерений: он должен будет лишь делать выводы, если прозвучит тревожный сигнал;
- ▶ при отклонении функции от заданных параметров прибор не только дает сигнал, но и подсказывает решение о возможном физиологическом механизме нарушения и о предпочтительных мерах, которые следует предпринять; этот уровень требует использования компьютера с соответствующими специальными программами;
- ▶ монитор контролирует функцию, сигнализирует об отклонении, принимает решения о физиологическом механизме и включает рабочий прибор для устранения отклонения и нормализации функции.

При оказании неотложной медицинской помощи детям необходимо проводить постоянный мониторинг состояния с целью своевременной борьбы с опасными расстройствами кровообращения, а именно развитием шока.

ШОК

Шок — патологический процесс, сопровождающийся прогрессирующим несоответствием доставки и потребления кислорода, приводящий к нарушению аэробного гликолиза и снижению образования аденозинтрифосфата, при дефиците которого нарушаются функции клеток. В мире ежедневно умирает около 8 тыс. детей младше 5 лет от гиповолемического шока и дегидратации.

Наиболее частая причина развития шоковых состояний у детей — потеря жидкости и электролитов. По данным США, около 1,5 млн обращений в год связаны с острым энтероколитом, из которых 200 тыс. требуют госпитализации, а 300 — заканчиваются летальным исходом. Случаи диабетического кетоацидоза также представляют актуальную проблему, поскольку его частота у детей с впервые выявленным диабетом составляет от 20 до 40%.

Одна из особенностей течения шока у детей — несоответствие тяжести заболевания и тяжести состояния ребенка. Возможность поддерживать основные витальные функции на нормальном уровне сохраняется даже при потере 25–30% объема циркулирующей крови. Это происходит благодаря мощным компенсаторным возможностям детского организма. Повышение общего периферического сосудистого сопротивления — единственный способ поддержания адекватной перфузии сердца, а также других жизненно важных органов: головного мозга, почек. Поэтому гипотензия у детей возникает как поздний и отрицательный прогностический признак.

Принято выделять 3 стадии шока: компенсированная, декомпенсированная (гипотензивная) и необратимая. На ранней компенсированной стадии гомеостатические механизмы функционируют для поддержания необходимой перфузии «центральных» органов. На этой стадии АД, диурез и сердечная функция остаются на относительно нормальном уровне, но уже имеются симптомы неадекватной перфузии тканей. На стадии декомпенсации циркуляторная компенсация нарушается вследствие ишемии, повреждения эндотелия, образования токсических метаболитов. Это происходит во всех органах и системах. Когда этот процесс вызывает необратимые функциональные потери, то регистрируют терминальную или необратимую стадию шока. В клинической практике наряду с истинной необратимостью шока могут встречаться состояния, при которых скрытые причины могут стимулировать необратимость. Устранение их может позволить перевести больных в категорию с «обратимым» шоком. Важнейшие из этих причин:

- ▶ неверная оценка реакции кровообращения на инфузионную терапию;
- ▶ неадекватная инфузионная терапия;
- ▶ гипоксия в связи с неадекватной ИВЛ и, как следствие, недиагностированного пневмоторакса или тампонады сердца;
- ▶ недиагностированный ДВС-синдром в стадии гиперкоагуляции;
- ▶ упорное стремление восполнить дефицит циркулирующих эритроцитов, несмотря на их неизбежную внутрилегочную агрегацию и увеличение внутрилегочного шунтирования и гипоксии;

- ▶ необоснованное лечение белковыми препаратами, в частности альбумином человека, в условиях поражения капиллярных мембран легких и усиления в этих ситуациях интерстициального отека легких и гипоксии.

Патогенетические стадии расстройства центрального и периферического кровообращения при шоке имеют четкие клинические проявления и могут быть выявлены при шоке любой этиологии. Однако конкретная причина шока накладывает отпечаток на взаимоотношения между стадиями и продолжительностью каждой из них. На определенной стадии шок любой этиологии переходит в фазу, в которой образующийся порочный круг патологических расстройств превышает возможности самостоятельного восстановления перфузии и кислородного насыщения тканей. Она включает в цепь патологических явлений комплексные и недостаточно изученные на сегодняшний день механизмы нарушений в системе регуляции агрегатного состояния крови вплоть до тромбогеморрагического синдрома.

Диагностика шока на ранних этапах очень сложна и требует особого внимания и бдительности врача. У грудных детей следует обращать внимание на плохой аппетит, недостаточную прибавку массы тела, потливость во время кормления, беспокойство. Дети старшего возраста жалуются на повышенную усталость, хронический кашель, сильное сердцебиение. В ходе анамнеза важно выяснить наличие у членов семьи врожденных заболеваний сердца, обмена, аутоиммунных заболеваний, инфекционных заболеваний. Тахикардия, тахипноэ, хрипы, набухание яремных вен, гепатомегалия, отеки связаны с патологией сердца. Наличие в анамнезе травмы может указывать на гиповолемический или нейрогенный шок.

При отсутствии вовремя начатой неотложной помощи состояние шока может прогрессировать до летального исхода, поэтому правильная диагностика и лечение шока играют решающую роль. Гипотензия относится к поздним признакам шока, появляется на стадии декомпенсации, при которой процент выживаемости больных значительно падает. Время от развития компенсированного шока до декомпенсированного составляет часы, время от развития стадии декомпенсации до остановки кровообращения и дыхания может составить минуты.

Несмотря на существенный прогресс в области лечения шоковых состояний у детей, одной из главных проблем остается ранняя диагностика, когда нет явных признаков ухудшения общего состояния ребенка.

Наиболее чувствительны к гипоксии головной мозг, сердце и почки. Нарушение работы этих органов свидетельствует о начальной стадии шока.

Первым и единственным признаком шока может быть необъяснимая тахикардия или тахипноэ. Далее наблюдается снижение диуреза (менее 0,5 мл/кг в час), нарушение периферической перфузии, нарушение сознания, развитие респираторного дистресса. Нередко ранним признаком бывает нарушение поведения ребенка. Странные и неадекватные поступки, длительный сон, отсутствие контакта с окружающими могут стать первыми жалобами со стороны родителей.

Изменение температуры кожных покровов не относится к достоверным признакам нарушения периферической перфузии. Диагностику перифериче-

ского кровообращения осуществляют с помощью оценки времени наполнения капилляров — быстрого и неинвазивного метода. Несмотря на техническую простоту выполнения манипуляции, особое внимание следует обратить на правильность трактовки симптома бледного пятна.

У новорожденных детей верхняя граница нормы времени наполнения капилляров — 3 с независимо от пола, гестации, массы тела и роста. У детей старшего возраста нормой принято считать 2 с.

АД при компенсированном шоке поддерживают в пределах возрастных норм (табл. 4.14).

Таблица 4.14. Нижние границы систолического артериального давления (Brierley J., Carcillo J.A.)

Возраст	Систолическое АД
Новорожденный (0–28 дней)	>60 или центральный пульс хорошего наполнения
Грудной (1–12 мес)	>70 или центральный пульс хорошего наполнения
Ребенок (1–10 лет)	>70 + 2n
Ребенок ≥10 лет	>90

Срыв механизмов адаптации, как правило, влечет за собой резкое ухудшение состояния ребенка с развитием артериальной гипотензии, нарушением всех витальных показателей вплоть до брадикардии и брадипноэ.

Каждый вид шока имеет свои патофизиологические и клинические особенности, определяющие подход к диагностике и лечению.

Гиповолемический шок — шок, вызванный недостаточным объемом циркулирующей крови. Гиповолемический шок — наиболее частая причина шока во всем мире и связан с потерей крови (наружное и внутреннее кровотечение), потерей интерстициальной жидкости (ожоги, сепсис, нефротический синдром), потерей электролитов и жидкости при кишечных инфекциях, перегревании.

С патофизиологических позиций шоковые состояния, независимо от этиологического фактора, целесообразно разделить на 2 категории:

- ▶ со сниженным СВ и нарушенной общей периферической тканевой перфузией;
- ▶ с нормальным или повышенным СВ и нарушенным распределением периферического кровотока.

Различить эти группы можно лишь в том случае, когда устранена гиповолемия и достигнута адекватная преднагрузка.

При гиповолемическом шоке гипоксически-ишемическое повреждение возникает на раннем этапе. Реперфузионные изменения, развивающиеся после ишемии, играют критическую роль в тканевом повреждении.

Клинические проявления гиповолемического шока показаны в табл. 4.15.

Наиболее частыми причинами гиповолемического шока у детей бывают острые гастроэнтериты инфекционного генеза. Сбор анамнеза в данном случае необходимо проводить четко и ясно для родителей. В первую очередь следует выяснить:

- ▶ присутствие и выраженность диареи (частота и количество стула);
- ▶ фактический прием пищи (количество и частота);

- ▶ наличие и выраженность рвоты (частота и объем рвотных масс);
- ▶ наличие и объем мочеиспускания.

Таблица 4.15. Клинические проявления гиповолемического шока

Параметры	Стадия шока		
	компенсации	декомпенсации	необратимая
Потеря жидкости, %	15–30	30–45	>45
Сознание	Умеренное беспокойство	Апатия, слабый ответ на боль	Не отвечает
Тонус мышц	Норма	Норма/↓	Резко снижен
Частота дыхания	↑	↑↑	Тяжелое тахипноэ вплоть до остановки
Цвет кожи	Бледный	Бледный, умеренный периферический цианоз	Бледный, центральный и периферический цианоз
Тургор	Слабый, западение глазных яблок и родничка		Отсутствует
Температура кожи	Прохладная	Прохладная/холодная	Холодная
Наполнение капилляров, с	>2	>3	>5
ЧСС	↑	↑↑	Тахикардия/брадикардия
АД	Нижняя граница нормы	↓	↓↓
Диурез	↓	Минимальный	Минимальный/нет

Наиболее значимые для диагностики гиповолемического шока клинические симптомы — увеличение времени наполнения капилляров (симптом бледного пятна), увеличение времени расправления кожной складки (тургор кожи) и нарушения дыхания (табл. 4.16).

Таблица 4.16. Дегидратация в соответствии со временем расправления кожной складки (Brierley J., Carcillo J.A.)

Время расправления кожной складки, с	Дегидратация — потеря массы тела, %
<2	<5
2–3	5–8
3–4	9–10
>4	>10

По рекомендациям М.Н. Gogelick и соавт., заподозрить потерю жидкости около 5% можно при наличии любых 2 признаков из следующих:

- ▶ время наполнения капилляров более 2 с;
- ▶ отсутствие слез;
- ▶ сухость слизистых оболочек;
- ▶ синдром интоксикации.

Одновременное наличие 3 признаков из перечисленных — свидетельство потери более 10% жидкости и возможности развития гиповолемического шока.

Распределительный (дистрибутивный) шок — шок, обусловленный увеличением емкости сосудов. К этому виду шока относят анафилактический, нейроренный и септический шок.

Термин «сепсис» в разные исторические периоды нес различную смысловую нагрузку. Впервые четкие понятия «септический шок» и «сепсис» были сформулированы в ходе Согласительной конференции обществ пульмонологов и реаниматологов США в 1991 г. Решениями Согласительной конференции было рекомендовано использовать в клинической практике следующие определения.

Септический шок — тяжелый сепсис с нарушением работы органов сердечно-сосудистой системы. Тяжелый сепсис — сепсис с наличием одного из признаков:

- ▶ нарушение работы сердечно-сосудистой системы;
- ▶ острый респираторный дистресс-синдром;
- ▶ нарушение функции 2 других органов или более (табл. 4.17).

Сепсис — синдром системного воспалительного ответа с наличием признаков инфекции (положительный посев или клинически обоснованное наличие инфекции).

Синдром системного воспалительного ответа, характеризующийся наличием 1 обязательного критерия и 1 дополнительного из перечисленных.

- ▶ Центральная температура (прямая кишка/мочевой пузырь/рот) $<36^{\circ}\text{C}$ или $>38,5^{\circ}\text{C}$ (обязательный критерий).
- ▶ Увеличение ЧСС более чем на 2 стандартных отклонения выше среднего центиля или стойкое необъяснимое увеличение ЧСС на 0,5–4 ч; если ребенок младше 1 года, брадикардия ниже 10 центиля (дополнительный критерий).
- ▶ Увеличение частоты дыхания более чем на 2 стандартных отклонения выше среднего центиля или необходимость проведения ИВЛ (дополнительный критерий).
- ▶ Лейкоцитоз или лейкопения, или появление более 10% незрелых форм нейтрофилов (обязательный критерий).

Септический шок делят на теплый (ранний) и холодный (поздний). В зависимости от типа шока меняется тактика лечения больного. Критерии теплого шока: теплые конечности, пульс нормального наполнения, нормальное время наполнения капилляров. При холодном шоке отмечается снижение времени наполнения капилляров, слабый периферический пульс, мраморные, бледные конечности.

При сепсисе экзо- и эндотоксины, компоненты клеточной стенки бактерий, провоспалительные медиаторы эндогенного происхождения активируют макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты и ряд других клеток в органах и тканях с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, что ведет к формированию синдрома системной воспалительной реакции, повреждению эндотелия и снижению органной перфузии и доставки кислорода.

Некротизирующий фасциит. В настоящее время все процессы, связанные с бактериальными инфекциями, протекающими в фасциальных выстилках, объединяют общим термином «некротизирующий фасциит». Возбудителями

некротизирующего фасциита могут выступать различные микроорганизмы. Отдельно принято рассматривать стрептококковый некротизирующий фасциит, что обусловлено некоторыми особенностями клинической картины. Все остальные нозологические формы имеют относительно схожую клинику, что позволяет их рассматривать в одном контексте.

- ▶ 1-й тип имеет полимикробную этиологию: анаэробы (*Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*) и грамотрицательные аэробы семейства *Enterobacteriaceae*. Также могут встречаться стрептококки, но не *S. pyogenes*.
- ▶ 2-й тип некротизирующего фасциита имеет мономикробную этиологию. Основной возбудитель — инвазивные штаммы *S. pyogenes*.

Таблица 4.17. Критерии нарушения функций органов и систем

Орган или система органов	Параметры
Нервная система	Оценка по шкале комы Глазго ≤ 11 или резкое угнетение сознания на 3 балла и более по шкале комы Глазго
Кровь	Тромбоциты $< 80 \times 10^9/\text{л}$ или снижение на 50% верхнего значения за последние 3 сут или международное нормализованное отношение > 2
Почки	Увеличения уровня креатинина в 2 раза и более нормы или по сравнению с исходным уровнем
Печень	Общий билирубин ≥ 4 мг/дл (за исключением новорожденных) или увеличение активности АЛТ в 2 раза и более
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипотензия (АД < 5 центиля, несмотря на введение ≥ 40 мл/кг жидкости за 1 ч) или необходимость использования вазоактивных препаратов для поддержания АД. или 2 пункта из перечисленного: <ul style="list-style-type: none"> • необъяснимый дефицит оснований > 5 мэкв/л; • повышение лактата артериальной крови в 2 раза и более выше нормы; • диурез $< 0,5$ мл/кг в час; • время наполнения капилляров > 5 с; • разница центральной и периферической температуры > 3 °C
Дыхательная система	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ при отсутствии патологии (врожденных пороков сердца) или предшествующей патологии органов дыхания. или $\text{PaO}_2 > 65$ мм рт.ст. или на 20 мм рт.ст. выше исходного уровня. или необходимость кислородотерапии $0,5 \text{ FiO}_2$ для поддержания $\text{SaO}_2 \geq 92\%$. или необходимость инвазивной или неинвазивной вентиляции легких

Для острого стрептококкового некротизирующего фасциита характерно чрезвычайно быстрое прогрессирующее развитие некроза кожных покровов, обусловленное тромбозом сосудов, питающих кожу, проходящих через поверхностную фасцию, поэтому ведущее место в лечении отводят хирургическим методам.

Клинические проявления некротизирующего фасциита: выраженная лихорадка, диарея, неукротимая рвота, артериальная гипотензия, эритродермия, а также десквамация кожи вокруг раны, если шок осложняет стафилококковую или анаэробную раневую инфекцию. В хирургических стационарах шок, к признакам которого относятся выраженная лихорадка, геморрагические буллы и эритематозные кожные высыпания, а также развитие ДВС-синдрома и респираторного дистресс-синдрома взрослых с исходом в прогрессирующую полиорганную недостаточность, чаще всего вызывает *S. pyogenes*. Диагноз некротизирующего фасциита (критерии представлены ниже) подтверждается во время оперативного вмешательства. Осложнения некротизирующего фасциита, вызванного β -гемолитическим СГА, представлены в табл. 4.18. Шок развивается в 95% случаев.

Таблица 4.18. Осложнения некротизирующего фасциита

Осложнение	Частота, %
Шок	95
Острый респираторный дистресс-синдром	55
Нарушение почечной функции:	80
• необратимое:	70
• обратимое	60
Бактериемия	60
Смерть	30

Лечение шоковых состояний у детей преследует цель — обеспечить адекватную тканевую перфузию. Независимо от вида шока начинать лечение следует с первичной оценки пациента по системе ABCDE с восстановлением проходимости дыхательных путей и дыхания, ингаляции 100% кислородом, обеспечения непрерывного мониторинга жизненно важных параметров организма (ЭКГ, ЧСС, частота дыхания, S_2O_2 , температура тела, глюкоза крови, электролиты), обеспечения внутривенного периферического/центрального или внутрикостного доступа (минимум 2 доступа), а также регулярного проведения текущего осмотра пациента по системе ABCDE.

Особенности течения шока при травме диктуют необходимость начала лечебных мероприятий как можно раньше, уже на месте травмы. В первую очередь могут потребоваться реанимационные мероприятия, остановка наружного кровотечения, анальгезия и транспортная иммобилизация.

Программа интенсивного лечения больного в шоке предусматривает следующие врачебные действия: восполнение дефицита объема циркулирующей крови и обеспечение оптимальной пред- и постнагрузки; поддержание сократительной функции миокарда; респираторную поддержку; коррекцию метаболического ацидоза; антибиотикотерапию; иммунотерапию; аналгоседацию;

предупреждение реперфузионных повреждений; нутритивную поддержку; коррекцию нарушений гемостаза.

Одна из главных целей в терапии шока — гарантировать оптимальную доставку кислорода. Измерение сатурации смешанной венозной крови (из легочной артерии) (S_vO_2) — идеальный метод оценки потребления кислорода. Сатурация венозной крови из верхней полой вены более 70% эквивалентна 62% сатурации смешанной венозной крови. Сатурация крови из верхней полой вены может быть использована как суррогатный маркер доставки кислорода. Ее величина более 70% при гемоглобине выше 100 г/л, нормальном АД и времени заполнения капилляров менее 2 с может свидетельствовать об адекватной доставке и потреблении кислорода. Кроме S_vO_2 из верхней полой вены эффективность терапии шока можно контролировать по перфузионному давлению и СВ. Перфузионное давление рассчитывают как разницу между средним АД и центральным венозным давлением или средним АД и интраабдоминальным, а для определения СВ в последнее время широко используют неинвазивный метод доплерэхокардиографии.

Нормальное время наполнения капилляров (симптом бледного пятна) и температура нижних конечностей гарантируют уровень сердечного индекса больше 2,0 л/мин/м², сердечный индекс = СВ/Спов. тела = 3,3–6,0 л/мин/м². Наиболее высокая смертность отмечается среди детей с сердечным индексом менее 2 л/мин/м².

Лечение гиповолемического шока начинают с восполнения дефицита объема циркулирующей крови и обеспечения оптимального уровня преднагрузки и постнагрузки. От причины падения СВ зависит тактика лечения конкретного пациента. При нарушении сократительной функции сердца, например при кардиогенном шоке, СВ уменьшается. Целевых значений СВ достигают с помощью введения инотропных препаратов. Что касается причины снижения СВ вследствие уменьшения преднагрузки, то оптимальное лечение в данном случае — введение жидкости.

Падение СВ при шоковых состояниях может быть обусловлено и ростом диастолического давления в аорте. При развитии шокового состояния со сниженной сократительной способностью сердца рационально подключить к терапии препараты инотропного действия, а также вазодилататоры, способствующие уменьшению диастолического давления в аорте.

Абсолютный или относительный дефицит объема циркулирующей крови устраняют инфузионной терапией под контролем почасового диуреза, который в норме должен быть: не менее 1 мл/кг в час — у ребенка старше 3 лет; 1,5 мл/кг в час — у ребенка от 1 до 3 лет; 2 мл/кг в час — у ребенка до 1 года. Центральное венозное давление должно равняться 8–12 мм рт.ст. (или давление заклинивания легочных капилляров 8–16 мм рт.ст.), при котором достигается адекватная преднагрузка и гиповолемия не вызывает циркуляторной недостаточности. Ограничением интенсивности инфузионной терапии и необходимости применения инотропных средств может стать появление таких симптомов, как увеличение размеров печени, появление влажного кашля, нарастающих тахипноэ и влажных хрипов в легких.

Снижение преднагрузки ниже нормы практически всегда ведет к уменьшению СВ и появлению признаков циркуляторной недостаточности. Несмотря на то что нейроэндокринные реакции ребенка на кровотечение соответствуют взрослому организму, степень гипотензии и снижение СВ, сопровождающие умеренную (15% объема крови) кровопотерю, у ребенка относительно больше, поэтому важную роль играет возмещение даже умеренной кровопотери. Объемы инфузионных средств и их взаимосочетание во многом зависят от этапа оказания медицинской помощи и стадии шока. Восполнение объема циркулирующей крови приводит к увеличению венозного возврата с последующим увеличением АД, минутного объема сердца, что в свою очередь увеличивает перфузию и оксигенацию тканей. Объем и темп инфузии зависят от вида шока.

При гиповолемическом шоке на догоспитальном этапе инфузионную терапию рекомендуют начинать с применения болюсного введения изотонического раствора натрия хлорида. При подозрении на тампонаду сердца введение жидкости оправдано только при низком АД, если это не отсрочит перикардиоцентез. Первый болюс — 20 мл/кг — вводят менее чем за 20 мин с последующей клинической оценкой его гемодинамического эффекта. При гиповолемическом, дистрибутивном и обструктивном шоке за первый час объем инфузии может быть увеличен до 60 мл/кг, а при септическом шоке — до 200 мл/кг.

Основная цель инфузионной терапии — поддержание адекватного кровоснабжения тканей. Инфузионная терапия — первоначальное мероприятие для поддержания гемодинамики и прежде всего СВ. После введения изотонических кристаллоидов в дозе 20–60 мл/кг и сохраняющейся необходимости введения жидкости могут быть применены коллоидные растворы, особенно у детей с пониженным онкотическим давлением (при дистрофии, гипопротейнемии), а при анемии в результате кровопотери — эритроцитарная масса (10 мл/кг в течение 1–2 ч). Абсолютное показание для переливания эритроцитарной массы — гемоглобин ниже 70 г/л, а поддерживать его содержание следует как минимум на уровне 100 г/л. Применение при критических состояниях альбумина человека для коррекции гипоальбуминемии в первые 24 ч, по данным метаанализа рандомизированных исследований, приводит к повышению летальности больных. Установлено, что увеличение коллоидно-осмотического давления после введения альбумина носит транзиторный характер, а затем в условиях повышенной порозности капилляров происходит его экстравазация в интерстициальное пространство. В настоящее время использование инфузионных плазмозамещающих коллоидных растворов на основе гидроксиэтилкрахмала (Рефортан, Стабизол ГЭК 6%, Инфезол, ХАЕС-стерил^{®2}) в качестве препаратов выбора при гиповолемии и шоке не вызывает сомнений. Молекулы гидроксиэтилкрахмала способствуют снижению активации эндотелиальных клеток и уменьшают «капиллярную утечку». Растворы гидроксиэтилкрахмала обеспечивают более длительное и выраженное объемозамещающее действие; характеризуются более длительным сроком пребывания в сосудистом русле; эффективно

повышают коллоидно-осмотическое давление. Показано, что именно фракции гидроксиэтилированного крахмала с молекулярной массой между 60 000 и 350 000 Да участвуют в восстановлении порозных стенок капилляров при остром поражении тканей. Только эти фракции эффективно блокируют потерю альбумина и жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстициальное.

Положительная динамика от проведения инфузионной терапии сопровождается снижением ЧСС, увеличением АД и уменьшением шокового индекса (ЧСС/АД).

Респираторная поддержка. В шоковом состоянии гипоксия у детей развивается не только вследствие нарушения тканевой перфузии, но и из-за гиповентиляции и гипоксемии, обусловленных снижением функции дыхательных мышц, а также внутрилегочным шунтированием вследствие респираторного дистресс-синдрома. Происходит увеличение кровенаполнения в легких, возникает гипертензия в системе легочных сосудов. Повышенное гидростатическое давление на фоне увеличенной проницаемости сосудов способствует переходу плазмы в интерстициальное пространство и альвеолы. В результате этого уменьшается растяжимость легких, снижается продукция сурфактанта, нарушаются реологические свойства бронхиального секрета, происходит микроателектазирование. Суть диагностики ОДН при шоке любой этиологии состоит в последовательном решении 3 диагностических задач: оценка степени ОДН, так как это диктует тактику и экстренность лечебных мероприятий; определение вида дыхательной недостаточности — отсюда выбор характера проводимых мероприятий; оценка ответа на первичные мероприятия — составление прогноза угрожающего состояния. Общая схема терапии состоит из восстановления проходимости дыхательных путей с помощью улучшения реологических свойств мокроты и трахеобронхиального лаважа; обеспечения газообменной функции легких методом оксигенации в сочетании с постоянным положительным давлением на выдохе. Показание к ИВЛ — неэффективность других методов лечения дыхательной недостаточности. ИВЛ — основной компонент замещающей терапии, используемой при полной декомпенсации функции внешнего дыхания. Если пострадавшему в течение первого часа не удастся ликвидировать артериальную гипотензию, то это также показание для перевода его на ИВЛ с $FiO_2 = 0,6$. Кроме того, поскольку для работы дыхательных мышц расходуется до 40% СВ, перевод пациента на ИВЛ существенно улучшает показатели гемодинамики и органную перфузию. При этом нужно избегать высоких концентраций кислорода в газовой смеси. Важно отметить, что проведение неадекватной дыхательной терапии также представляет потенциальную угрозу развития тяжелых неврологических нарушений.

Введение вазоактивных препаратов. Большое значение имеет своевременность назначения инотропной поддержки. По имеющимся литературным данным, у выживших пациентов инотропная поддержка начата в первые 5 ч после диагностики шокового состояния, у всех погибших — более чем через 10 ч. В связи с этим с 2007 г. в рекомендациях по лечению шока по-

явилось разрешение на введение в периферические вены кардиоваскулярных препаратов, ранее не назначавшихся до установки центрального венозного доступа.

Допамин — препарат первого ряда у пациентов с резистентным к жидкости шоком. Допамин стимулирует α -, β - и дофаминергические симпатические рецепторы и оказывает разнообразные эффекты, в том числе на выброс норадреналина. В малых дозах (0,5–3 мкг/кг в минуту) он первично вызывает расширение сосудов почек, поддерживая почечную перфузию, уменьшает артериовенозное шунтирование в тканях, повышая периферический кровоток, улучшая коронарное и брыжеечное кровообращение. Эффекты малых доз сохраняются и при воздействии на малый круг кровообращения, что способствует ликвидации легочной гипертензии. В средних дозах (3–10 мкг/кг в минуту) проявляется его инотропный эффект с повышением ударного объема и СВ, ЧСС, усиливается сократительная способность миокарда. В такой дозе допамин мало изменяет общее периферическое сосудистое сопротивление; снижает венозный возврат крови к сердцу, т.е. уменьшает преднагрузку, и, расширяя артерии, уменьшает постнагрузку. В больших дозах (10–20 мкг/кг в минуту) допамин, обладая преимущественной α -сосудосуживающей активностью, снижает периферическую и почечную перфузию, повышая постнагрузку на миокард. Преобладает повышение систолического и диастолического АД. Степень, с которой эти эффекты проявляются, индивидуальна, и требуется тщательный мониторинг для оценки ответа пациента на допамин.

Используют также инотропный вазодилататор добутамин в дозе 5–10 мкг/кг в минуту. Добутамина — β_1 -адренергический агонист с положительным инотропным и хронотропным эффектом, благодаря β_2 -адреномиметическому действию он расширяет периферические сосуды в системном и легочном кровообращении, ослабляет спазм легочных сосудов в ответ на гипоксию. В дозах более 10 мкг/кг в минуту, особенно у детей младше 2 лет, добутамин может вызвать гипотензию из-за α_2 -опосредованной блокады освобождения норэпинефрина из пресинапсов. По некоторым данным исследования (Perkin и соавт.), дети до 2 лет слабо отвечают на введение добутамина. Тем не менее основной эффект добутамина (повышение контрактильности) остается неизменным.

Парасимпатомиметики (атропин) при лечении шока у детей обычно бесполезны, хотя и повышают чувствительность к эндогенным и экзогенным катехоламинам, особенно при восстановлении сердечной деятельности через фазу медленного ритма. В настоящее время атропин используют для снижения бронхореи при введении кетамина. Использование препаратов кальция (кальция хлорид, кальция глюконат) для стимуляции сердечной деятельности, еще недавно применявшихся традиционно в практике реанимации, в настоящее время представляется сомнительным. Только при гипокальциемии препараты кальция дают отчетливый инотропный эффект. При нормокальциемии внутривенное болюсное введение кальция вызывает лишь возрастание периферического сопротивления, способствует усилению неврологических расстройств на фоне ишемии мозга.

Сердечные гликозиды, такие как дигоксин, строфантин-К, Коргликон®, способны улучшать показатели кровообращения при шоке благодаря положительному влиянию на СВ и хронотропному эффекту. Однако при развитии острой сердечной недостаточности и аритмии при шоке сердечные гликозиды не должны быть препаратами первого ряда в связи с их способностью увеличивать потребность миокарда в кислороде, вызывая тканевую гипоксию и ацидоз, что резко снижает их терапевтическую эффективность и усиливает вероятность интоксикации.

На протяжении многих лет терапия стероидными гормонами широко применялась при лечении шока. Наиболее часто используют гидрокортизон, преднизолон и дексаметазон. Теоретическая основа стероидной терапии — многообразие эффектов, включающих повышение СВ. Глюкокортикоиды обладают стабилизирующим влиянием на активность лизосомальных ферментов, антиагрегационным влиянием на тромбоциты, положительным воздействием на транспорт кислорода. Антигипотензивное действие вместе с мембраностабилизирующим и противоотечным эффектами, а также влияние на микроциркуляцию и торможение высвобождения лизосомальных ферментов составляют основу их противошокового действия и способности предупреждать развитие полиорганной недостаточности. При септическом шоке применяют гидрокортизон при абсолютной адреналовой недостаточности. В современных исследованиях с высоким уровнем доказательности установлено, что:

- ▶ использование глюкокортикоидов в высоких дозах (метилпреднизолона, дексаметазона, бетаметазона) в терапии септического шока нецелесообразно в связи с отсутствием влияния на летальность и увеличением риска госпитальных инфекций;
- ▶ добавление гидрокортизона в указанных дозах на протяжении 5–7 дней к комплексу терапии септического шока позволяет ускорить момент стабилизации гемодинамики, отмены кардиотонической поддержки и снизить летальность в популяции больных с сопутствующей надпочечниковой недостаточностью.

Выбор соотношения кристаллоидных и коллоидных растворов при проведении инфузионной терапии у больных с сепсисом зависит от оценки конкретной клинической ситуации и понимания задач лечения.

Задачи инфузионной терапии при сепсисе:

- ▶ поддержание и восстановление циркулирующего объема и стабильности гемодинамики;
- ▶ восстановление нормального распределения жидкости;
- ▶ поддержание адекватного мочеотделения;
- ▶ улучшение микроциркуляции и доставки кислорода к тканям;
- ▶ предотвращение активации каскадных систем, в том числе коагуляции;
- ▶ профилактика реперфузионных повреждений;
- ▶ адекватное питание.

Сохраняющаяся артериальная гипотензия с каждым часом увеличивает летальность вдвое. Смертность при септическом шоке выше вдвое, если

дети получали менее 40 мл/кг жидкости за первый час инфузионной терапии, и второе, когда проведение инфузионной терапии начиналось не в первый час после диагностики шокового состояния. Иногда приходится прибегать к струйному введению растворов, которым принято считать скорость свыше 5 мл/кг/мин.

Особый вариант течения септического шока — резистентный к жидкости шок, т.е. сохранение симптомов шока после внутривенного вливания ≥ 60 мл/кг жидкости в течение первого часа. Дальнейшая тактика лечения шока включает введение вазоактивных препаратов. Предпочтение отдают центральному венозному доступу, но на догоспитальном этапе начальное введение вазоактивных препаратов возможно через периферические вены.

Резистентный к жидкости, резистентный к допамину/добутамину шок — сохранение симптомов шока после внутривенного вливания ≥ 60 мл/кг жидкости в течение первого часа и инфузии допамина/добутамина в дозе 10 мл/кг в минуту.

В лечении рефрактерного к жидкости и допамину/добутамину шока используют внутривенное капельное введение эпинефрина/норэпинефрина в зависимости от типа септического шока. При холодном шоке эпинефрин в дозе 0,05–0,3 мкг/кг в минуту стимулирует преимущественно β -адренорецепторы, оказывая преимущественно инотропное действие. В дозе 0,3 мкг/кг в минуту эпинефрин — иновазопрессор, воздействующий на α -1-адренорецепторы. Повышается СВ, АД, потребление кислорода, нарастает легочное сосудистое сопротивление. При теплом шоке вводят норэпинефрин в/в в дозе 0,1–1 мкг/кг в минуту. Особенность норэпинефрина — отсутствие β -2-адренергического эффекта.

Катехоламин-резистентный шок — сохранение симптомов шока после введения эпинефрина или норэпинефрина. Диагностические признаки: базальный уровень кортизола в образце крови, взятом на анализ до введения гидрокортизона, менее 18 мкг/дл (< 496 нмоль/л), после стимуляции адренокортикотропным гормоном через 30–60 мин рост кортизола не более чем на 9 мкг/дл (248 нмоль/л). Для лечения применяют гидрокортизон в дозе от 2 до 50 мг/кг в сутки путем длительной инфузии или дробных введений.

Уменьшение постнагрузки имеет значение для улучшения функции миокарда у детей. При стадии децентрализации кровообращения при шоке высокое системное сосудистое сопротивление, плохая периферическая перфузия и сниженный СВ могут быть компенсированы путем уменьшения постнагрузки. Подобное сочетание влияния на постнагрузку с инотропным эффектом может обеспечить оптимальные условия работы для поврежденного миокарда. Натрия нитропруссид и нитроглицерин вызывают вазодилатацию, снижают постнагрузку, генерируют оксид азота, считающегося эндотелий-расслабляющим фактором, снижают вентиляционно-перфузионные нарушения. Доза натрия нитропрussaида у детей составляет 0,5–10 мкг/кг в минуту, нитроглицерина — 1–20 мкг/кг в минуту. Перспективны в лечении рефрактерного септического шока препараты

класса ингибиторов фосфодиэстеразы III типа — левосимендан и эноксимон, обладающие одновременно кардиотоническим и вазодилатирующим эффектами. Левосимендан связывается с тропонином С и увеличивает чувствительность сократительных белков к кальцию. При этом концентрация внутриклеточного кальция и циклического аденозин-3,5-монофосфата не изменяются. Препарат увеличивает сократительную способность миокарда без риска развития аритмии и заметного увеличения потребления миокардом кислорода, не влияет на расслабление желудочков сердца, открывает аденозинтрифосфатзависимые K^+ -каналы, в результате расширяются вены и артерии, в том числе коронарные. Назначение левосимендана приводит к дозозависимому увеличению СВ и ударного объема, снижению давления в легочно-капиллярной сети, АД и общего периферического сопротивления. При назначении левосимендана в рекомендуемом диапазоне доз (0,05—0,2 мкг/кг в минуту) возможно некоторое снижение АД, незначительное увеличение ЧСС.

Иммунотерапевтические подходы к лечению септического шока постоянно прогрессируют. Используемой ранее поликлональной свежзамороженной плазме с высоким титром антиэндотоксических антител теперь предпочитают иммуноглобулиновые препараты — иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgA + IgM] (Пентаглобин[®], Октагам[®]). Иммуноглобулин человека нормальный (Пентаглобин[®]), сочетающий иммуноглобулины класса М и G, вводят в/в новорожденным и грудным детям 1,7 мл/кг в час с применением перфузора. Детям старшего возраста — 0,4 мл/кг в час непрерывно до достижения дозы 15 мл/кг в течение 72 ч. Использование внутривенных иммуноглобулинов при сепсисе и септическом шоке с иммунозаместительной целью — единственный реально эффективный в настоящее время метод иммунокоррекции, повышающий выживаемость.

Шоковые состояния у детей сопровождаются угнетением ретикулоэндотелиальной системы, поэтому в комплекс лечения необходимо включать антибиотики, важнейший компонент комплексной терапии сепсиса. Ранняя (в первый час после диагностики шокового состояния) адекватная эмпирическая антибактериальная терапия сепсиса приводит к снижению летальности и частоты осложнений.

После получения результатов бактериологического исследования режим антибактериальной терапии может быть изменен с учетом выделенной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности. На сегодняшний день имеются диагностические возможности установления этиологии сепсиса менее чем за 6 ч — это методы обнаружения участков генома бактериальной или грибковой ДНК, специфичных для каждого инфекционного возбудителя (The Lig Ht Cyclor Septi Fast Test).

При диагностике рефрактерного шока (сохранение признаков шока, несмотря на введение инотропных препаратов, вазопрессоров, вазодилататоров, нормализации кислотно-основного состояния и уровня гидрокортизона), применяют экстракорпоральную мембранную оксигенацию.

Таким образом, разработанные и реализованные в клинической практике принципы и методы интенсивной терапии шока у детей способствуют оптимизации и улучшению результатов лечения. Наиболее важные моменты при лечении шокового состояния — адекватная инфузионная терапия в первый час, инотропная поддержка для достижения рекомендуемых значений ЧСС, нормального АД, времени капиллярного наполнения менее 2 с, потепления кожи дистальных отделов конечностей, нормализации ментального статуса, сатурации венозной крови более 70%, сердечного индекса на уровне 3,3–6,0 л/мин, появление диуреза более 1 мл/кг в час, снижение сывороточного лактата и метаболического ацидоза, а затем:

- ▶ адекватная хирургическая санация;
- ▶ контроль очага инфекции;
- ▶ антибиотикотерапия;
- ▶ восполнение дефицита объема циркулирующей крови и обеспечение оптимальной пред- и постнагрузки;
- ▶ поддержание сократительной функции миокарда;
- ▶ коррекция метаболического ацидоза;
- ▶ применение стероидных гормонов у пациентов при абсолютной адреналовой недостаточности, при наличии катехоламинрезистентного шока;
- ▶ иммунотерапия;
- ▶ эфферентная детоксикация;
- ▶ аналгоседация;
- ▶ респираторная поддержка;
- ▶ предупреждение реперфузионных повреждений;
- ▶ коррекция нарушений гемостаза.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите анатомо-физиологические особенности органов дыхания у детей, предрасполагающие к возникновению синдрома ОДН при различных заболеваниях респираторного тракта.
2. Назовите наиболее частые причины обструкции верхних дыхательных путей у детей.
3. В чем заключается тактика ведения детей с дифтерией?
4. Назовите препарат первой линии в лечении крупа.
5. Какова тактика ведения ребенка с эпиглоттитом на догоспитальном этапе?

Список литературы

1. Круп у детей (острый обструктивный ларингит). Клинические рекомендации // Клиническая и неотложная педиатрия. 2015. № 1. С. 103–110.
2. Неотложная педиатрия: национальное руководство / под ред. Б.М. Блохина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 832 с.
3. Соболева М.К., Успенская С.А. Эпиглоттит у детей // Вестник НГУ. Серия «Биология, клиническая медицина». 2011. Т. 9, вып. 2. С. 343–252.

4. Сторожаков Г.И., Блохин Б.М. Некротизирующий фасциит. М.: Гиппократ, 2006. 104 с.
5. Barclay L. AAP Updates Guidelines on Bronchiolitis in Young Children. Medscape Medical News. Available at Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2014 (revision). Available from: [www/ginaasthma.org](http://www.ginaasthma.org). Chapter 1. Definition, description and diagnosis of asthma. P. 1–3.
6. Carcillio J.A. et al. Chapter 6. Shock: An Overview. Resuscitation and Stabilization of the Critically Ill Child / Eds. D.S. Wheeler, Kawasaki. Update on pediatric sepsis: a review // J. of Intens. Care. 2017. Vol. 5. P. 47.
7. Rhodes F. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 // Crit. Care Med. March 2017. Vol. 45. Iss. 3.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Национальный календарь профилактических прививок

Национальный календарь профилактических прививок включает прививки против ГВ, пневмококковой инфекции, дифтерии, коклюша, кори, краснухи, полиомиелита, столбняка, туберкулеза, эпидемического паротита, гриппа и гемofilьной инфекции типа b. Указанные профилактические прививки проводятся всем гражданам РФ в сроки, установленные национальным календарем профилактических прививок (табл. П.1). Национальный календарь профилактических прививок утвержден федеральным органом исполнительной власти в области здравоохранения (приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» с изменениями от 24 апреля 2019 г. № 243н).

Таблица П.1. Национальный календарь профилактических прививок

Категории и возраст граждан, подлежащих обязательной вакцинации	Наименование профилактической прививки
Новорожденные в первые 24 ч жизни	1-я вакцинация против вирусного ГВ ¹
Новорожденные на 3–7-й день жизни	Вакцинация против туберкулеза ²
Дети в возрасте 1 мес	2-я вакцинация против вирусного ГВ
Дети в возрасте 2 мес	3-я вакцинация против вирусного ГВ (группы риска) ³
	1-я вакцинация против пневмококковой инфекции
Дети в возрасте 3 мес [*]	1-я вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка
	1-я вакцинация против полиомиелита ⁴
	1-я вакцинация против гемofilьной инфекции (группы риска)
(Позиция в редакции, введенной в действие с 28 мая 2017 г. приказом Минздрава России от 13 апреля 2017 г. № 175н)	
Дети в возрасте 4,5 мес [*]	2-я вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка
	2-я вакцинация против гемofilьной инфекции (группы риска) ⁵
	2-я вакцинация против полиомиелита ⁴
	2-я вакцинация против пневмококковой инфекции
(Позиция в редакции, введенной в действие с 28 мая 2017 г. приказом Минздрава России от 13 апреля 2017 г. № 175н)	
Дети в возрасте 6 мес [*]	3-я вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка
	3-я вакцинация против вирусного ГВ ¹
	3-я вакцинация против полиомиелита ⁶
	3-я вакцинация против гемofilьной инфекции (группа риска) ⁵
(Позиция в редакции, введенной в действие с 28 мая 2017 г. приказом Минздрава России от 13 апреля 2017 г. № 175н)	
Дети в возрасте 12 мес	Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита
	4-я вакцинация против вирусного ГВ (группы риска) ³
Дети в возрасте 15 мес	Ревакцинация против пневмококковой инфекции
Дети в возрасте 18 мес [*]	1-я ревакцинация против полиомиелита ⁶
	1-я ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка
	Ревакцинация против гемofilьной инфекции (группы риска)

Категории и возраст граждан, подлежащих обязательной вакцинации	Наименование профилактической прививки
(Позиция в редакции, введенной в действие с 28 мая 2017 г. приказом Минздрава России от 13 апреля 2017 г. № 175н)	
Дети в возрасте 20 мес	2-я ревакцинация против полиомиелита ⁶
Дети в возрасте 6 лет	Ревакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита
Дети в возрасте 6–7 лет	2-я ревакцинация против дифтерии, столбняка
	Ревакцинация против туберкулеза ⁷
Дети в возрасте 14 лет	3-я ревакцинация против дифтерии, столбняка ⁸
	3-я ревакцинация против полиомиелита ⁶
Взрослые от 18 лет	Ревакцинация против дифтерии, столбняка — каждые 10 лет от момента последней ревакцинации
Дети в возрасте от 1 года до 18 лет, взрослые от 18 до 55 лет, не привитые ранее	Вакцинация против вирусного ГВ ⁹
Дети в возрасте от 1 года до 18 лет (включительно), женщины от 18 до 25 лет (включительно), не болевшие, не привитые, привитые однократно против краснухи, не имеющие сведений о прививках против краснухи	Вакцинация против краснухи, ревакцинация против краснухи
(Позиция в редакции, введенной в действие с 16 июля 2016 г. приказом Минздрава России от 16 июня 2016 г. № 370н)	
Дети в возрасте от 1 года до 18 лет включительно и взрослые в возрасте до 35 лет (включительно), не болевшие, не привитые, привитые однократно, не имеющие сведения о прививках против кори	Вакцинация против кори, ревакцинация против кори ¹⁰
Взрослые от 36 до 55 лет (включительно), относящиеся к группам риска (работники медицинских и образовательных организаций, организаций торговли, транспорта, коммунальной и социальной сферы; лица, работающие вахтовым методом, и сотрудники государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу РФ), не болевшие, не привитые, привитые однократно, не имеющие сведений о прививках против кори	

Категории и возраст граждан, подлежащих обязательной вакцинации	Наименование профилактической прививки
(Позиция в редакции, введенной в действие с 16 июля 2016 г. приказом Минздрава России от 16 июня 2016 г. № 370н)	
Дети с 6 мес, учащиеся 1–11 классов; обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы); беременные; взрослые старше 60 лет; лица, подлежащие призыву на военную службу; лица с хроническими заболеваниями, в том числе с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением	Вакцинация против гриппа

Примечания

* Вакцинация и ревакцинация детям, относящимся к группам риска, может осуществляться иммунобиологическими лекарственными препаратами для иммунопрофилактики инфекционных болезней, содержащими комбинации вакцин, предназначенных для применения в соответствующие возрастные периоды

¹ 1-я, 2-я и 3-я вакцинации проводятся по схеме 0–1–6 (1-я доза — в момент начала вакцинации, 2-я доза — через 1 мес после 1-й прививки, 3-я доза — через 6 мес от начала вакцинации), за исключением детей, относящихся к группам риска, вакцинация против вирусного ГВ которых проводится по схеме 0–1–2–12 (1-я доза — в момент начала вакцинации, 2-я доза — через 1 мес после 1-й прививки, 2-я доза — через 2 мес от начала вакцинации, 3-я доза — через 12 мес от начала вакцинации)

² Вакцинация проводится вакциной для профилактики туберкулеза для щадящей первичной вакцинации (БЦЖ-М); в субъектах РФ с показателями заболеваемости, превышающими 80 на 100 тыс. населения, а также при наличии в окружении новорожденного больных туберкулезом — вакциной БЦЖ

³ Вакцинация проводится детям, относящимся к группам риска (родившихся от матерей-носителей HBsAg, больных вирусным ГВ или перенесших вирусный ГВ в III триместре беременности не имеющих результаты обследования на маркеры ГВ, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества, из семей, в которых есть носитель HBsAg или больной острым вирусным ГВ и хроническими вирусными гепатитами).

⁴ 1-я и 2-я вакцинации проводятся вакциной для профилактики полиомиелита (инактивированной).

⁵ Вакцинация проводится детям, относящимся к группам риска (с болезнями нервной системы, иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией; с аномалиями развития кишечника; с онкологическими заболеваниями и/или длительно получающим иммуносупрессивную терапию; детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; детям с ВИЧ-инфекцией; недоношенным и маловесным детям, детям, находящимся в домах ребенка)

⁶ 3-я вакцинация и последующие ревакцинации против полиомиелита проводятся детям вакциной для профилактики полиомиелита (живой), детям, относящимся к группам риска (с болезнями нервной системы, иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией с аномалиями развития кишечника; с онкологическими заболеваниями и/или длительно получающим иммуносупрессивную терапию, детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией, детям с ВИЧ-инфекцией, недоношенным и маловесным детям; детям, находящимся в домах ребенка) — вакциной для профилактики полиомиелита (инактивированной)

⁷ Ревакцинация проводится вакциной БЦЖ.

⁸ 2-я ревакцинация проводится анатоксинами с уменьшенным содержанием антигенов.

⁹ Вакцинация проводится детям и взрослым, ранее не привитым против вирусного ГВ, по схеме 0–1–6 (1-я доза — в момент начала вакцинации, 2-я доза — через 1 мес после 1-й прививки, 3-я доза — через 6 мес от начала вакцинации).

¹⁰ Интервал между 1-й и 2-й прививками должен составлять не менее 3 мес.

Порядок проведения гражданам профилактических прививок в рамках национального календаря профилактических прививок (с изменениями и дополнениями от 13 апреля 2017 г.).

- ▶ Профилактические прививки в рамках национального календаря профилактических прививок проводятся гражданам в медицинских организациях при наличии у таких организаций лицензии, предусматривающей выполнение работ (услуг) по вакцинации (проведению профилактических прививок).
- ▶ Вакцинацию осуществляют медицинские работники, прошедшие обучение по вопросам применения иммунобиологических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики инфекционных болезней, организации проведения вакцинации, техники проведения вакцинации, а также по вопросам оказания медицинской помощи в экстренной или неотложной форме.
- ▶ Вакцинация и ревакцинация в рамках национального календаря профилактических прививок проводятся иммунобиологическими лекарственными препаратами для иммунопрофилактики инфекционных болезней, зарегистрированными в соответствии с законодательством РФ, согласно инструкциям по их применению.
- ▶ В случаях, предусмотренных национальным календарем профилактических прививок, допускается проведение вакцинации и ревакцинации иммунобиологическими лекарственными препаратами для иммунопрофилактики инфекционных болезней, содержащими комбинации вакцин.
- ▶ Перед проведением профилактической прививки лицу, подлежащему вакцинации, или его законному представителю разъясняется необходимость иммунопрофилактики инфекционных болезней, возможные поствакцинальные реакции и осложнения, а также последствия отказа от проведения профилактической прививки и оформляется информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство в соответствии с требованиями ст. 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»¹.
- ▶ Все лица, которым должны проводиться профилактические прививки, предварительно подвергаются осмотру врачом (фельдшером).
- ▶ При изменении сроков вакцинации ее проводят по предусмотренным национальным календарем профилактических прививок схемам и в соответствии с инструкциями по применению иммунобиологических лекар-

¹ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 марта 2012 г. № 252н «Об утверждении Порядка возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи отдельных функций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты» (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 28 апреля 2012 г., регистрационный № 23971).

ственных препаратов для иммунопрофилактики инфекционных болезней. Допускается введение вакцин (кроме вакцин для профилактики туберкулеза), применяемых в рамках национального календаря профилактических прививок, в один день разными шприцами в разные участки тела.

- ▶ Вакцинация детей, которым иммунопрофилактика против пневмококковой инфекции не была начата в первые 6 мес жизни, проводится двукратно с интервалом между прививками не менее 2 мес.
- ▶ Вакцинация детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией, осуществляется в рамках национального календаря профилактических прививок в соответствии с инструкциями по применению иммунобиологических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики инфекционных болезней. При вакцинации таких детей учитываются: ВИЧ-статус ребенка, вид вакцины, показатели иммунного статуса, возраст ребенка, сопутствующие заболевания.
- ▶ Ревакцинация детей против туберкулеза, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией и получавших трехэтапную химиопрофилактику передачи ВИЧ от матери ребенку (во время беременности, родов и в периоде новорожденности), проводится в родильном доме вакцинами для профилактики туберкулеза (для шадящей первичной вакцинации). У детей с ВИЧ-инфекцией, а также при обнаружении у детей нуклеиновых кислот ВИЧ молекулярными методами ревакцинация против туберкулеза не проводится.
- ▶ Вакцинация живыми вакцинами в рамках национального календаря профилактических прививок (за исключением вакцин для профилактики туберкулеза) проводится детям с ВИЧ-инфекцией с 1-й и 2-й иммунными категориями (отсутствие иммунодефицита или умеренный иммунодефицит).
- ▶ При исключении диагноза ВИЧ-инфекции детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией, проводят вакцинацию живыми вакцинами без предварительного иммунологического обследования.
- ▶ Анатоксины, убитые и рекомбинантные вакцины в рамках национального календаря профилактических прививок вводят всем детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией. Детям с ВИЧ-инфекцией указанные иммунобиологические лекарственные препараты для иммунопрофилактики инфекционных болезней вводятся при отсутствии выраженного и тяжелого иммунодефицита.
- ▶ При проведении вакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для Российской Федерации антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации.
- ▶ Вакцины, не содержащие консервантов, используются при проведении вакцинации против ГВ детей 1-го года жизни; против гриппа — детей с 6-месячного возраста, а также обучающихся в общеобразовательных организациях и беременных.

При построении графика профилактических прививок в расчет берется способность организма к полноценному иммунному ответу и достижение защиты

ребенка по отношению к конкретному инфекционному заболеванию. Необходимость защитить детей от ряда инфекций в самом раннем возрасте требует декретировать сроки введения прививок с учетом возможности даже относительно низкого иммунного ответа. Например, известно, что АКДС-вакцина и вакцина для профилактики полиомиелита в раннем младенческом возрасте дают меньший иммунный ответ, чем в более поздние сроки. Тем не менее почти во всех странах мира вакцинация против этих инфекций начинается с 2-месячного возраста, а в некоторых развивающихся странах вакцинацию против полиомиелита начинают сразу после рождения.

В отличие от живых вакцин, инактивированные (убитые) вакцины дают менее напряженный иммунный ответ, поэтому для достижения эффективной защиты они вводятся несколько раз для завершения вакцинации, а ревакцинация проводится на протяжении всей жизни (АДС-М).

Согласно отечественному календарю профилактических прививок, живые вакцины [корь, паротит, вакцина для профилактики краснухи (Вакцина против краснухи культуральная живая*)] рекомендуется вводить начиная с 12-месячного возраста. В то же время в календаре прививок США вакцинацию против этих инфекций начинают в 15 мес, Великобритании — в 12–18 мес, Канады — в 12 мес. Более раннее введение данных вакцин нежелательно, поскольку существует опасность нейтрализации вакцинного вируса антителами, полученными от матери.

Теоретически можно допустить, что если мать не имеет иммунитета против этих инфекций, то ее ребенок может быть вакцинирован и в более ранние сроки, однако практически реализовать программу поголовного определения специфических антител перед введением вакцины невозможно. Кроме того, в этом нет острой необходимости, так как дети 1-го года жизни редко инфицируются, и, следовательно, вероятность заболевания этими инфекциями невысока.

После введения живых вакцин, как известно, формируется иммунитет за счет того, что ребенок как бы переносит инаппарантную инфекцию, поэтому вводить повторные дозы при правильной вакцинации нет необходимости. Однако контрольные исследования показали, что у ряда детей в силу тех или иных причин в ходе такой иммунизации вообще не формируется поствакцинальный иммунитет. В связи с этим в календарях практически всех стран рекомендуется повторная прививка, но уже не столько с целью повышения уровня иммунитета, сколько исключительно в расчете на серонегативных. Особенно показательна в этом смысле схема вакцинации против полиомиелита. Многочисленными исследованиями было показано, что после одной дозы живой полиовакцины многие дети вырабатывают антитела только против одного или двух типов полиовируса, поэтому для достижения надежной и полной защиты рекомендуются повторные введения ОПВ. По последнему календарю профилактических прививок России вакцинация проводится 6 раз, а именно в 3 и 4,5 мес жизни — инактивированная вакцина против полиомиелита (ИПВ), в 6 мес — ОПВ, далее — ОПВ: в 18 и 24 мес жизни и в 6 лет однократно. В США вакцинацию против полиомиелита проводят ИПВ 4 раза

(в 2 мес двукратно с интервалом 2 мес, в 15–18 мес — однократно, и 4–6 лет — однократно), во Франции — 5 раз, в Великобритании и Канаде — 4 раза.

Живые вакцины [против кори, паротита и вакцина для профилактики краснухи (Вакцина против краснухи культуральная живая*)] рекомендуется вводить двукратно: в 1 год и 6 лет.

В России, где массовая вакцинопрофилактика детей раннего возраста против краснухи проводится с 2000 г., также принята двукратная схема вакцинации: в 12 мес и 6 лет с последующей ревакцинацией девочек-подростков в 13 лет и женщин детородного возраста. На добровольной основе желательно прививать и молодых женщин, а также девушек старше 13 лет.

Отдельного рассмотрения заслуживает вакцинация против туберкулеза. Дело в том, что заболеваемость туберкулезом зависит главным образом от социальных факторов, поэтому массовая вакцинация против этой инфекции в ряде стран не считается обязательной и не внесена в календарь прививок. Так, в развитых странах вакцинацию против туберкулеза проводят только в группах риска. В то же время она обязательна в 64 странах и официально рекомендована в 118 странах и территориях. В нашей стране, согласно рекомендациям ВОЗ, вакцинируют всех детей в периоде новорожденности (3–7-й день жизни) и однократно ревакцинируют неинфицированных детей в возрасте 7 лет под контролем туберкулиновой пробы Манту.

Заканчивая характеристику календаря профилактических прививок, следует подчеркнуть, что создание схемы наиболее рациональной вакцинопрофилактики для России, как и для любой страны, является серьезной проблемой, обусловленной целым рядом обстоятельств (заболеваемость, социальные условия, обеспечение вакцинами и др.). Учитывая, что все эти слагаемые подвержены постоянной эволюции, календарь профилактических прививок в каждой стране подлежит пересмотру каждые 3–5 лет.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

1.6. Национальный календарь профилактических прививок

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» с изменениями от 24 апреля 2019 г. № 243н.

Национальный календарь профилактических прививок включает прививки против гепатита В, пневмококковой инфекции, дифтерии, коклюша, кори, краснухи, полиомиелита, столбняка, туберкулеза, эпидемического паротита, гриппа и гемофильной инфекции типа b. Указанные профилактические прививки проводят всем гражданам Российской Федерации в сроки, установленные национальным календарем профилактических прививок (табл. 3). Национальный календарь профилактических прививок утвержден федеральным органом исполнительной власти в области здравоохранения.

Таблица 3. Национальный календарь профилактических прививок

Категории и возраст граждан, подлежащих обязательной вакцинации	Наименование профилактической прививки
Новорожденные в первые 24 часа жизни	Первая вакцинация против вирусного гепатита В ¹
Новорожденные на 3-7 день жизни	Вакцинация против туберкулеза ²
Дети 1 месяц	Вторая вакцинация против вирусного гепатита В
Дети 2 месяца	Третья вакцинация против вирусного гепатита В (группы риска) ³
	Первая вакцинация против пневмококковой инфекции
Дети 3 месяца ^{4 1}	Первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка
	Первая вакцинация против полиомиелита ⁴
	Первая вакцинация против гемофильной инфекции (группы риска)
(Позиция в редакции, введенной в действие с 28 мая 2017 года приказом Минздрава России от 13 апреля 2017 года № 175н	
Дети 4,5 мес ^{4 1}	Вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка
	Вторая вакцинация против гемофильной инфекции (группы риска) ⁵
	Вторая вакцинация против полиомиелита ⁴
	Вторая вакцинация против пневмококковой инфекции
(Позиция в редакции, введенной в действие с 28 мая 2017 года приказом Минздрава России от 13 апреля 2017 года № 175н.	
Дети 6 мес ^{4 1}	Третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка
	Третья вакцинация против вирусного гепатита В ¹
	Третья вакцинация против полиомиелита ⁶
	Третья вакцинация против гемофильной инфекции (группы риска) ⁵
(Позиция в редакции, введенной в действие с 28 мая 2017 года приказом Минздрава России от 13 апреля 2017 года № 175н	
Дети 12 мес	Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита
	Четвертая вакцинация против вирусного гепатита В (группы риска) ³
Дети 15 мес	Ревакцинация против пневмококковой инфекции
Дети 18 мес ^{4 1}	Первая ревакцинация против полиомиелита ⁶
	Первая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка
	Ревакцинация против гемофильной инфекции (группы риска)

Продолжение табл. 3

Категории и возраст граждан, подлежащих обязательной вакцинации	Наименование профилактической прививки
(Позиция в редакции, введенной в действие с 28 мая 2017 года приказом Минздрава России от 13 апреля 2017 года № 175н	
Дети 20 мес	Вторая ревакцинация против полиомиелита ⁶
Дети 6 лет	Ревакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита
Дети 6-7 лет	Вторая ревакцинация против дифтерии, столбняка
	Ревакцинация против туберкулеза
Дети 14 лет	Третья ревакцинация против дифтерии, столбняка ⁷
	Третья ревакцинация против полиомиелита ⁶
Взрослые от 18 лет	Ревакцинация против дифтерии, столбняка — каждые 10 лет от момента последней ревакцинации
Дети от 1 года до 18 лет, взрослые от 18 до 55 лет, не привитые ранее	Вакцинация против вирусного гепатита В ⁹
Дети от 1 года до 18 лет (включительно), женщины от 18 до 25 лет (включительно), не болевшие, не привитые, привитые однократно против краснухи, не имеющие сведений о прививках против краснухи	Вакцинация против краснухи, ревакцинация против краснухи
(Позиция в редакции, введенной в действие с 16 июля 2016 года приказом Минздрава России от 16 июня 2016 года № 370н	
Дети от 1 года до 18 лет включительно и взрослые в возрасте до 35 лет (включительно), не болевшие, не привитые, привитые однократно, не имеющие сведения о прививках против кори	Вакцинация против кори, ревакцинация против кори ¹⁰
взрослые от 36 до 55 лет (включительно), относящиеся к группам риска (работники медицинских и образовательных организаций, организаций торговли, транспорта, коммунальной и социальной сферы; лица, работающие вахтовым методом и сотрудники государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации), не болевшие, не привитые, привитые однократно, не имеющие сведений о прививках против кори	

Категории и возраст граждан, подлежащих обязательной вакцинации	Наименование профилактической прививки
<p>(Позиция в редакции, введенной в действие с 16 июля 2016 года приказом Минздрава России от 16 июня 2016 года № 370н</p> <p>Дети с 6 мес. учащиеся 1–11 классов; обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы); беременные; взрослые старше 60 лет; лица, подлежащие призыву на военную службу; лица с хроническими заболеваниями, в том числе с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением</p>	<p>Вакцинация против гриппа</p>

Примечания

- ¹ Первый, второй и третья вакцинации проводятся по схеме 0–1–6 (1 доза — в момент начала вакцинации, 2 доза — через месяц после 1 прививки, 3 доза — через 6 мес от начала вакцинации), за исключением детей, относящихся к группам риска, вакцинация против вирусного гепатита В которых проводится по схеме 0–1–2–12 (1 доза — в момент начала вакцинации, 2 доза — через месяц после 1 прививки, 2 доза — через 2 мес от начала вакцинации, 3 доза — через 12 мес от начала вакцинации).
- ² Вакцинация проводится вакциной для профилактики туберкулеза для шадящей первичной вакцинации (БЦЖ-М); в субъектах Российской Федерации с показателями заболеваемости, превышающими 80 на 100 тыс. населения, а также при наличии в окружении новорожденного больных туберкулезом — вакциной для профилактики туберкулеза (БЦЖ).
- ³ Вакцинация проводится детям, относящимся к группам риска (подвижился от матерей — носителей HBsAg, больных вирусным гепатитом В или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре беременности, не имеющих результаты обследования на маркеры гепатита В, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества, из семей, в которых есть носитель HBsAg или больной острым вирусным гепатитом В и хроническим вирусным гепатитом В).
- ⁴ Первая и вторая вакцинации проводятся вакциной для профилактики полиомиелита (инактивированной).
- ⁵ Вакцинация проводится детям, относящимся к группам риска (с болезнями нервной системы, иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией; с аномалиями развития кишечника; с онкологическими заболеваниями и/или длительно получающим иммуносупрессивную терапию; детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; детям с ВИЧ-инфекцией; недоношенным и маловесным детям; детям, находящимся в домах ребенка).
- ⁶ Третья вакцинация и последующие ревакцинации против полиомиелита проводятся детям вакцинации полного цикла (живой), детям, относящимся к группам риска (с болезнями нервной системы, иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности гемифильной инфекции; с аномалиями развития кишечника; с онкологическими заболеваниями и/или длительно получающим иммуносупрессивную терапию, детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; детям с ВИЧ-инфекцией; недоношенным и маловесным детям; детям, находящимся в домах ребенка) — вакциной для профилактики полиомиелита (инактивированной).
- ⁷ Вакцинация и ревакцинация детям, относящимся к группам риска, может осуществляться иммунобиологическими лекарственными препаратами для иммунопрофилактики инфекционных болезней, содержащими комбинации вакцин, предназначенных для применения в соответствующие возрастные периоды.
- ⁸ Вторая ревакцинация проводится анатоксинами с уменьшенным содержанием антигенов.
- ⁹ Ревакцинация проводится вакциной для профилактики туберкулеза (БЦЖ).
- ¹⁰ Вакцинация проводится детям и взрослым.
- ¹¹ Вакцинация против вирусного гепатита В, по схеме 0–1–6 (1 доза — в момент начала вакцинации, 2 доза — через месяц после 1 прививки, 3 доза — через 6 мес от начала вакцинации).
- ¹² Интервал между первой и второй прививками должен составлять не менее 3 мес.

**Порядок проведения гражданам профилактических прививок в рамках национального календаря профилактических прививок
(с изменениями и дополнениями от 13.04.2017)**

1. Профилактические прививки в рамках национального календаря профилактических прививок проводятся гражданам в медицинских организациях при наличии у таких организаций лицензии, предусматривающей выполнение работ (услуг) по вакцинации (проведению профилактических прививок).
2. Вакцинацию осуществляют медицинские работники, прошедшие обучение по вопросам применения иммунобиологических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики инфекционных болезней, организации проведения вакцинации, техники проведения вакцинации, а также по вопросам оказания медицинской помощи в экстренной или неотложной форме.
3. Вакцинация и ревакцинация в рамках национального календаря профилактических прививок проводятся иммунобиологическими лекарственными препаратами для иммунопрофилактики инфекционных болезней, зарегистрированными в соответствии с законодательством Российской Федерации, согласно инструкциям по их применению. В случаях, предусмотренных национальным календарем профилактических прививок, допускается проведение вакцинации и ревакцинации иммунобиологическими лекарственными препаратами для иммунопрофилактики инфекционных болезней, содержащими комбинации вакцин.
4. Перед проведением профилактической прививки лицу, подлежащему вакцинации, или его законному представителю разъясняется необходимость иммунопрофилактики инфекционных болезней, возможные поствакцинальные реакции и осложнения, а также последствия отказа от проведения профилактической прививки и оформляется информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство в соответствии с требованиями статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»*.
5. Все лица, которым должны проводиться профилактические прививки, предварительно подвергаются осмотру врачом (фельдшером)**.
6. При изменении сроков вакцинации ее проводят по предусмотренным национальным календарем профилактических прививок схемам и в соответствии с инструкциями по применению иммунобиологических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики инфекционных болезней. Допускается введение вакцин (кроме вакцин для профилактики туберкулеза), применяемых в рамках национального календаря профилактических прививок, в один день разными шприцами в разные участки тела.
7. Вакцинация детей, которым иммунопрофилактика против пневмококковой инфекции не была начата в первые 6 месяцев жизни, проводится двукратно с интервалом между прививками не менее 2 месяцев.

8. Вакцинация детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией, осуществляется в рамках национального календаря профилактических прививок в соответствии с инструкциями по применению иммунобиологических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики инфекционных болезней. При вакцинации таких детей учитываются: ВИЧ-статус ребенка, вид вакцины, показатели иммунного статуса, возраст ребенка, сопутствующие заболевания.
9. Ревакцинация детей против туберкулеза, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией и получавших трехэтапную химиопрофилактику передачи ВИЧ от матери ребенку (во время беременности, родов и в периоде новорожденности), проводится в родильном доме вакцинами для профилактики туберкулеза (для шадящей первичной вакцинации). У детей с ВИЧ-инфекцией, а также при обнаружении у детей нуклеиновых кислот ВИЧ молекулярными методами ревакцинация против туберкулеза не проводится.
10. Вакцинация живыми вакцинами в рамках национального календаря профилактических прививок (за исключением вакцин для профилактики туберкулеза) проводится детям с ВИЧ-инфекцией с 1-й и 2-й иммунными категориями (отсутствие иммунодефицита или умеренный иммунодефицит).
11. При исключении диагноза ВИЧ-инфекции детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией, проводят вакцинацию живыми вакцинами без предварительного иммунологического обследования.
12. Анатоксины, убитые и рекомбинантные вакцины в рамках национального календаря профилактических прививок вводят всем детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией. Детям с ВИЧ-инфекцией указанные иммунобиологические лекарственные препараты для иммунопрофилактики инфекционных болезней вводятся при отсутствии выраженного и тяжелого иммунодефицита.
13. При проведении вакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для Российской Федерации антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации.
14. При проведении вакцинации против гепатита В детей первого года жизни, против гриппа детей с 6-месячного возраста, обучающихся в общеобразовательных организациях, беременных женщин используются вакцины, не содержащие консервантов.

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

Инфекции респираторного тракта

1. (а) Сегментарный отек легкого развивается при:
 - а) парагриппе;
 - б) микоплазменной инфекции;
 - в) гриппе;
 - г) аденовирусной инфекции;
 - д) коронавирусной инфекции.
2. (в) Для аденовирусной инфекции характерны следующие симптомы:
 - а) катаральные явления в носоглотке;
 - б) боли в суставах;
 - в) увеличение лимфатических узлов;
 - г) конъюнктивит;
 - д) узловатая эритема.
3. (а) Бронхиолит — характерный симптом для:
 - а) парагриппа;
 - б) респираторно-синцитиальной инфекции;
 - в) аденовирусной инфекции;
 - г) гриппа;
 - д) коронавирусной инфекции.
4. (в) К симптомам крупа относятся:
 - а) грубый лающий кашель;
 - б) осиплый голос;
 - в) экспираторная одышка;
 - г) шумное стридильное дыхание;
 - д) коробочный оттенок перкуторного звука.
5. (б) При лечении микоплазменной инфекции препаратами выбора являются:
 - а) ампициллины;
 - б) макролиды;
 - в) цефалоспорины;
 - г) фторхинолоны.

Инфекции, сопровождающиеся экзантемами

1. (а) Корь в типичной манифестной форме характеризуется совокупностью следующих клинических проявлений:
 - а) общая интоксикация, температура 38 °С и выше, кашель и/или насморк, конъюнктивит, пятнисто-папулезная сыпь с этапностью высыпаний;
 - б) лихорадка, геморрагическая сыпь на коже, менингеальные симптомы;
 - в) температура 37,5 °С, увеличение затылочных и заднешейных лимфоузлов, пятнистая сыпь на коже;
 - г) лихорадка, наложения на миндалинах, мелкоочечная сыпь, бледный носогубный треугольник, сосочковый язык;
 - д) лихорадка, везикулезная сыпь на коже и слизистых.

2. (а, в, г, д) Для катарального (продромального) периода кори помимо лихорадки характерно:
- а) кашель;
 - б) пятнисто-папулезная сыпь;
 - в) конъюнктивит;
 - г) ринит;
 - д) лихорадка.
3. (а) Особенности сыпи при кори:
- а) этапная, пятнисто-папулезная на неизменном фоне кожи;
 - б) пятнисто-папулезная на неизменном фоне кожи, без этапности;
 - в) везикулезная;
 - г) геморрагическая;
 - д) мелкоточечная на гиперемизованном фоне.
4. (а) Патогномоничным для кори симптомом является:
- а) пятна Бельского–Филатова–Коплика;
 - б) пятна Киари–Авцына;
 - в) энантема Розенберга;
 - г) зубы Гетчинсона;
 - д) симптом Пастна.
5. (а, в) Лабораторная диагностика кори включает:
- а) ПЦР (не позднее 3-го дня с момента появления сыпи);
 - б) серологическое исследование (ИФА) в 1–3-й день болезни;
 - в) серологическое исследование (ИФА) на 4–5-й день с момента появления сыпи;
 - г) метод «кашлевых пластин»;
 - д) бактериологическое исследование.
6. (б) Основной путь инфицирования при краснухе:
- а) энтеральный;
 - б) воздушно-капельный;
 - в) трансмиссивный;
 - г) парентеральный.
7. (б) Особенности сыпи при краснухе:
- а) этапная, пятнисто-папулезная сыпь на неизменном фоне кожи;
 - б) розовая мелкая пятнисто-папулезная сыпь, преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей, спине и ягодицах;
 - в) везикулезная сыпь;
 - г) геморрагическая сыпь;
 - д) мелкоточечная сыпь на гиперемизованном фоне кожи.
8. (а, в) Лабораторная диагностика краснухи включает:
- а) ПЦР (не позднее 3-го дня с момента появления сыпи);
 - б) серологическое исследование (ИФА) в 1–3-й день болезни;
 - в) серологическое исследование (ИФА) на 4–5-й день с момента появления сыпи;
 - г) бактериологическое исследование;
 - д) реакция Вассермана.

9. (б) Больной краснухой должен быть изолирован в течение:
- а) 5 дней с момента появления сыпи;
 - б) 7 дней с момента появления сыпи;
 - в) 9 дней от начала заболевания;
 - г) 21 дня от начала заболевания;
 - д) до 5 дней с момента последних высыпаний.
10. (б, в, г) Для краснухи в типичной манифестной форме характерно:
- а) лихорадка, симптомы интоксикации;
 - б) незначительный подъем температуры, отсутствие интоксикации;
 - в) увеличение затылочных лимфоузлов;
 - г) пятнисто-папулезная сыпь без этапности;
 - д) везикулезная сыпь на кистях, стопах, слизистой рта;
 - е) этапная пятнисто-папулезная сыпь.

Заболевания, вызываемые вирусами семейства *Herpesviridae*

1. (с) Опоясывающий герпес вызывается вирусом:
- а) ВЭБ;
 - в) Коксаки;
 - с) варицелла-зостер;
 - д) ВПГ-1;
 - е) ВГЧ-6.
2. (д) Какие препараты наиболее эффективны при опоясывающем герпесе:
- а) азитромицин;
 - в) ципрофлоксацин;
 - с) рибавирин;
 - д) ацикловир;
 - е) эффективное лечение не разработано.
3. (б, с) Характерная сыпь при опоясывающем герпесе:
- а) геморрагические элементы звездчатой формы;
 - б) пузырьки расположены на коже группами вдоль нервных стволов;
 - в) сгруппированные везикулы на гиперемизированном фоне;
 - г) появление розеол на бледной коже;
 - д) обильная мелкоточечная сыпь на гиперемизированном фоне.
4. (б) Сыпь при опоясывающем герпесе появляется:
- а) на 1–2-й день;
 - б) 3–5-й день;
 - в) 8–10-й день;
 - г) 12–17-й день.
5. (б) Опоясывающий герпес возникает у человека, перенесшего:
- а) простой герпес;
 - б) ветряную оспу;
 - в) ИМ;
 - г) везикулезный стоматит.

6. (а, в, г) При внутриутробном инфицировании ЦМВ возможны:
- а) формирование пороков развития;
 - б) формирование зубов Гетчинсона;
 - в) генерализованные формы инфекции;
 - г) выкидыш, мертворождение;
 - д) муковисцидоз.
7. (а, г, д) Морфологическими признаками ЦМВИ являются:
- а) образование гигантских клеток типа «совиный глаз»;
 - б) баллонная дистрофия эпителия;
 - в) атрофия мотонейронов;
 - г) лимфогистиоцитарные инфильтраты;
 - д) очаги фиброза.
8. (а, б, г) Для интерстициальной пневмонии ЦМВ-этиологии типично:
- а) продолжительная лихорадка;
 - б) коклюшеподобный кашель;
 - в) очаговые тени на рентгенограмме органов грудной клетки;
 - г) выраженная дыхательная недостаточность;
 - д) лающий кашель, сиплый голос, инспираторная одышка.
9. (б, г, д) Маркерами активной ЦМВИ являются:
- а) повышение уровня в крови общих иммуноглобулинов класса IgM;
 - б) специфические антитела класса IgM;
 - в) повышение уровня в крови общих иммуноглобулинов класса IgG;
 - г) ДНК ЦМВ в крови и/или антигены ЦМВ в клетках крови;
 - д) ДНК ЦМВ в слюне и моче.
10. (а, в, г) Препаратами специфической этиотропной терапии ЦМВИ являются:
- а) иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (Цитотект*);
 - б) рибавирин;
 - в) фоскарнет натрия;
 - г) осельтамивир;
 - д) ганцикловир.
11. (б, г, д) Основными возбудителями ИМ являются:
- а) энтеровирусы;
 - б) ЦМВ;
 - в) парвовирус В19;
 - г) ВЭБ;
 - д) ВГЧ-6.
12. (а, г) Какие антибиотики нельзя назначать при ИМ:
- а) аминогликозиды;
 - б) макролиды;
 - в) тетрациклины;
 - г) аминопенициллины;
 - д) карбопенымы.
13. (а, в) ИМ необходимо дифференцировать:
- а) с аденовирусной инфекцией;
 - б) эпиглоттитом;
 - в) дифтерией ротоглотки;

- г) обструктивным ларингитом;
 - д) стрептококковым тонзиллитом.
14. (а, г) Маркерами острой первичной ВЭБ-инфекции являются:
- а) антитела класса IgM к капсидному антигену ВЭБ;
 - б) антитела класса IgG к ядерному антигену ВЭБ;
 - в) невысокий уровень антител класса IgG к капсидному антигену ВЭБ;
 - г) низкоавидные IgG-антитела к капсидному антигену ВЭБ;
 - д) низкоавидные IgG-антитела к капсидному антигену ВЭБ.
15. (а, в) Маркерами перенесенной ВЭБ-инфекции являются антитела класса:
- а) IgG к ядерному антигену ВЭБ;
 - б) IgM к капсидному антигену ВЭБ;
 - в) IgG к капсидному антигену ВЭБ;
 - г) IgG к раннему антигену ВЭБ;
 - д) IgG-низкоавидные антитела к капсидному антигену ВЭБ.

Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека

1. (а) Передача ВИЧ возможна через:
- а) кровь;
 - б) слюну;
 - в) слезу.
2. (б) Основной путь заражения ВИЧ-инфекцией у детей:
- а) контактный;
 - б) интранатальный;
 - в) половой.
3. (в) Стадии 4В соответствует:
- а) диарея более 14 дней;
 - б) опоясывающий герпес;
 - в) криптококковый менингит.
4. (б) Стартовая АРВТ у детей проводится:
- а) одним препаратом;
 - б) двумя препаратами;
 - в) тремя препаратами.
5. (а) Детям, рожденным от ВИЧ-инфицированных матерей, противопоказаны:
- а) живые вакцины;
 - б) анатоксины;
 - в) все вакцины.

Вирусные гепатиты

1. (в) HAV в наибольшем количестве выделяется с калом:
- а) в желтушном периоде;
 - б) периоде реконвалесценции;
 - в) преджелтушном периоде;
 - г) в течение всего заболевания.
2. (г) С началом периода разгара общее состояние больного при гепатите А:
- а) ухудшается;
 - б) не меняется;

- в) улучшается при проведении терапии;
г) улучшается.
3. (в) Для типичного ГА характерно:
а) повышение уровня неконъюгированного билирубина;
б) повышение уровня конъюгированного билирубина;
в) нормальное содержание билирубина;
г) снижение уровня билирубина.
4. (б) Обнаружение антител класса G к HAV при отсутствии антител класса M может свидетельствовать:
а) об остром гепатите А;
б) поствакцинальном иммунитете;
в) хроническом гепатите А;
г) лабораторной ошибке.
5. (а) Вакцина против ГА:
а) инактивированная;
б) живая;
в) полисахаридная;
г) рекомбинантная.
6. (в) Вероятным фактором, указывающим на возможность заражения вирусом GE, является:
а) горная река в верховье;
б) высокая температура в тропиках;
в) вода неизвестной чистоты;
г) укусы москитов;
д) укус клеща.
7. (б) Синдромом, вызывающим зуд кожи при гепатите E, является:
а) цитолиз;
б) холестаз;
в) мезенхимально-воспалительный;
г) некротический.
8. (в) В желтушном периоде при вирусном гепатите E:
а) увеличивается репликация вируса GE;
б) появляется жидкий стул;
в) симптомы интоксикации нарастают;
г) сокращаются размеры печени;
д) исчезают симптомы интоксикации.
9. (в) Какие из перечисленных маркеров верифицируют GE:
а) ДНК вируса GE;
б) анти-HEV IgM;
в) анти-HCV;
г) анти-HDV;
д) анти-HVcore IgM.
10. (б) Наиболее характерный путь передачи инфекции в странах с высокой заболеваемостью GE:
а) парентеральный;
б) водный;

- в) вертикальный;
г) пищевой.
11. (г) Назовите длительность инкубационного периода при ГВ:
а) 10–21 день;
б) 7 дней;
в) 15–45 дней;
г) 45–180 дней;
д) 60–100 дней.
12. (г) Патогенез поражения клеток печени при ГВ включает в себя:
а) энергетическое истощение и дистрофию клетки в результате репликации HBV;
б) разрыв клеточной мембраны из-за переполнения вирусом ГВ клетки;
в) повреждения HBV хромосомного аппарата клетки;
г) иммуноопосредованный цитоллиз инфицированного гепатоцита;
д) повышение активности лизосомальных ферментов.
13. (г) Тяжесть ГВ прежде всего зависит:
а) от возраста ребенка;
б) возраста его матери;
в) группы крови у ребенка;
г) инфицирующей дозы;
д) генотипа HBV.
14. (б) В крови у вакцинированного от ГВ определяется:
а) HBsAg;
б) anti-HBs;
в) anti-HBcore;
г) anti-HBe;
д) anti-HCV.
15. (а) Вакцина для профилактики вирусного гепатита В содержит:
а) HBsAg;
б) anti-HBs;
в) anti-HBcore;
г) anti-HBe;
д) anti-HCV.
16. (в) Обычно исходом дельта-суперинфекции является:
а) выздоровление;
б) цирроз печени;
в) хронический гепатит дельта;
г) носительство HBsAg;
д) гепатоцеллюлярная карцинома.
17. (г) Среди больных с ГС преобладают:
а) грудные дети;
б) беременные;
в) новорожденные;
г) пациенты с тяжелой соматической патологией.
18. (в) Характерной особенностью ГС является:
а) самопроизвольное выздоровление;
б) частое развитие злокачественных форм;

- в) хронизация процесса;
г) развитие атрезии желчных протоков.
19. (а) Сывороточным маркером ГС являются:
- а) Anti-CMV IgM;
 - б) Anti-HVcore;
 - в) Anti-HCV;
 - г) Anti-HBs.
20. (г) Критерием эффективности противовирусной терапии при хроническом ГС является:
- а) исчезновение anti-HCV;
 - б) уменьшение уровня щелочной фосфатазы;
 - в) уменьшение уровня билирубина;
 - г) исчезновение РНК HCV.
21. (а) Основным клиническим проявлением хронического вирусного гепатита является:
- а) гепатомегалия;
 - б) спленомегалия;
 - в) желтуха;
 - г) асцит.
22. (а) Только при циррозе печени в отличие от хронического вирусного гепатита отмечаются:
- а) пищеводно-желудочные кровотечения;
 - б) носовые кровотечения;
 - в) экхимозы;
 - г) петехиальная сыпь.
23. (а) Основным биохимическим признаком хронического вирусного гепатита служит повышение уровня:
- а) трансаминаз;
 - б) щелочной фосфатазы;
 - в) билирубина;
 - г) холестерина.
24. (а) Для лечения хронического ГВ у детей может быть назначен препарат:
- а) тенофовир;
 - б) осельтамивир;
 - в) ацикловир;
 - г) рибавирин.
25. (а) Показанием к назначению этиотропной терапии при хроническом ГВ является обнаружение в сыворотке крови:
- а) HBeAg;
 - б) anti-HVcore;
 - в) HBsAg;
 - г) anti-HBs.

Бешенство

1. (в) Источником бешенства у человека могут быть:
- а) только хищные животные;

- б) только домашние животные;
 - в) любые виды млекопитающих и хищные птицы.
2. (б) Передача бешенства человеку возможна от больного животного:
- а) при любом контакте с кожей и слизистой;
 - б) при наличии повреждения кожи или слизистой;
 - в) только при обильном загрязнении слюной больного животного.
3. (б) Явления гидрофобии наблюдаются у человека с бешенством:
- а) в продромальном периоде;
 - б) в периоде разгара;
 - в) в периоде параличей.
4. (в) При неглубоком повреждении, оцарапывании или ослонении ребенка в область кисти показано:
- а) введение только вакцины;
 - б) только местная обработка раны;
 - в) введение вакцины и иммуноглобулина.
5. (б) Сроки введения донорского иммуноглобулина антирабического ограничены:
- а) 3 днями после контакта;
 - б) 7 днями после контакта;
 - в) 90 днями после контакта.

Геморрагические лихорадки

1. (б, в, д) Критериями геморрагической лихорадки денге служат:
- а) снижение протромбинового индекса;
 - б) положительный стандартный турникет-тест;
 - в) тромбоцитопения менее 100 тыс./мкл;
 - г) положительный симптом Никольского;
 - д) кровоточивость со слизистых оболочек.
2. (а, б, в, г) В перечень инфекционных болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории РФ, включены:
- а) лихорадка денге;
 - б) желтая лихорадка;
 - в) лихорадка Западного Нила;
 - г) крымская геморрагическая лихорадка;
 - д) ГЛПС.
3. (а, б, в) Эндемичными регионами для крымской геморрагической лихорадки на территории России являются:
- а) Республика Крым;
 - б) Республика Дагестан;
 - в) Ставропольский край;
 - г) Сахалин;
 - д) Республика Коми.
4. (б, в, г) Для лихорадки Зика характерно:
- а) фебрильная лихорадка;
 - б) субфебрилитет;
 - в) экзантема;
 - г) конъюнктивит;
 - д) геморрагический синдром.

5. (а, б, в, г, д) Показаниями для обследования на арбовирусное заболевание у лихорадящего пациента являются:
- а) пребывание в эндемичном регионе;
 - б) изменения в гемограмме (снижение лейкоцитов и/или тромбоцитов);
 - в) суставной и/или геморрагический синдром;
 - г) экзантема;
 - д) поражение ЦНС.

Риккетсиозы

1. (а, в, г, д) Диагноз «клещевая пятнистая лихорадка» можно заподозрить на основании следующих клинико-анамнестических данных:
- а) пребывание в эндемичном регионе;
 - б) употребление некипяченого молока;
 - в) лихорадка;
 - г) наличие первичного аффекта в месте присасывания клеща;
 - д) регионарный лимфаденит.
2. (б, в, г, д) К риккетсиозам группы клещевых пятнистых лихорадок относят:
- а) сыпной тиф;
 - б) астраханскую пятнистую лихорадку;
 - в) марсельскую лихорадку;
 - г) клещевой сыпной тиф Северной Азии;
 - д) везикулезный риккетсиоз.
3. (г, д) К риккетсиозам группы сыпного тифа относят:
- а) лихорадку Скалистых гор;
 - б) лихорадку цуцугамуши;
 - в) Ку-лихорадку;
 - г) эпидемический (вшиный) сыпной тиф;
 - д) эндемический (крысиный) сыпной тиф.
4. (а, б, в) Препаратами выбора для лечения риккетсиозов являются:
- а) доксициклин;
 - б) макролиды;
 - в) хлорамфеникол;
 - г) цефалоспорины;
 - д) аминопенициллины.

Спирохетозы

1. (в) Возбудителем возвратных лихорадок является спирохета рода:
- а) *Leptospira*;
 - б) *Treponema*;
 - в) *Borrelia*;
 - г) *Bordetella*.
2. (а, б, г) Дифференциальный диагноз клещевой возвратной лихорадки проводят:
- а) с малярией;
 - б) бруцеллезом;
 - в) корью;
 - г) вшиным возвратным тифом.

3. (а) Минимальный и максимальный инкубационный период клещевой возвратной лихорадки составляет:
- а) 4–20 дней;
 - б) 3–7 дней;
 - в) 1–30 дней;
 - г) 14–30 дней.
4. (а, б, в) Для клещевой возвратной лихорадки характерно:
- а) наличие первичного аффекта;
 - б) приступообразное течение болезни;
 - в) гепатоспленомегалия;
 - г) наложения на миндалинах.
5. (а, б, г) Укажите препараты, которыми проводится лечение возвратных лихорадок:
- а) амоксициллин;
 - б) доксициклин;
 - в) ципрофлоксацин;
 - г) бензилпенициллин.

Хламидиозы

1. (а, б) К роду *Chlamydophila* относятся:
- а) *C. Pneumoniae*;
 - б) *C. Psittaci*;
 - в) *C. Trachomatis*;
 - г) *C. Suis*;
 - д) *C. Muridarum*.
2. (г, д) К роду *Chlamydia* относятся:
- а) *C. Trachomatis*;
 - б) *C. Abortus*;
 - в) *C. Caviae*;
 - г) *C. Suis*;
 - д) *C. Muridarum*.
3. (а, б, в, г, д) Хламидиоз и хламидофилез передаются:
- а) воздушно-капельным;
 - б) воздушно-капельно-пылевым;
 - в) контактным;
 - г) половым;
 - д) вертикальным путем.
4. (а, б, в, г, д) Для респираторного хламидиоза и хламидофилеза характерны:
- а) ринофарингит;
 - б) коклюшеподобный кашель;
 - в) кашель типа «стакатто»;
 - г) БОС;
 - д) круп.
5. (а, г, д) В этиотропной терапии хламидофилеза и хламидиоза наиболее эффективными являются:
- а) макролиды;
 - б) цефалоспорины;

- в) aminopenicillины;
 - г) тетрациклины;
 - д) фторхинолоны.
6. (в) Возбудителем орнитоза является:
- а) *Chlamydia trachomatis*;
 - б) *Chlamydophila pneumoniae*;
 - в) *Chlamydophila psittaci*;
 - г) *Chlamydophila pecorum*.
7. (в) Основным путем передачи орнитоза является:
- а) фекально-оральный;
 - б) контактный;
 - в) воздушно-капельный;
 - г) трансмиссивный.
8. (в) Инкубационный период при орнитозе составляет:
- а) 24—48 ч;
 - б) 1—5 дней;
 - в) 5—30 дней;
 - г) 45—60 дней.
9. (б, г) Для типичной формы орнитоза характерны следующие симптомы:
- а) постепенное начало без подъема температуры тела;
 - б) острое начало с подъемом температуры тела;
 - в) двусторонний конъюнктивит;
 - г) сухой кашель.
10. (а, б, г) Препаратами выбора для лечения орнитоза являются:
- а) макролиды;
 - б) фторхинолоны;
 - в) аминогликозиды;
 - г) сульфаниламиды.
11. (а) Возбудителем трахомы является:
- а) *Chlamydia trachomatis*;
 - б) *Chlamydophila pneumoniae*;
 - в) *Chlamydophila psittaci*;
 - г) *Chlamydophila pecorum*.
12. (г) При трахоме могут поражаться:
- а) только конъюнктура;
 - б) только эпителиальные клетки роговицы;
 - в) конъюнктура, эпителиальные клетки роговицы и хрящи век;
 - г) все среды и оболочки глаза.
13. (г) Исходом трахомы может быть:
- а) заворот век;
 - б) неправильный рост ресниц (трихиаз);
 - в) полная потеря зрения в результате рубцевания или помутнения роговицы;
 - г) все перечисленное.
14. (а, в) Для лечения трахомы используют следующие группы антибактериальных препаратов:
- а) макролиды;
 - б) природные пенициллины;

- в) тетрациклины;
- г) сульфаниламиды.

Микоплазменная инфекция

1. (б, в) Возбудителями заболеваний у человека могут быть следующие виды микоплазм:
 - а) *M. cutis*;
 - б) *M. pneumoniae*;
 - в) *M. hominis*;
 - г) *M. flexible*.
2. (в, г) Источниками респираторного микоплазмоза могут быть:
 - а) больные млекопитающие;
 - б) больные птицы (голуби);
 - в) человек — бессимптомный носитель *M. pneumoniae*;
 - г) больной респираторным микоплазмозом человек.
3. (в) Характерным путем передачи респираторного микоплазмоза является:
 - а) фекально-оральный;
 - б) воздушно-пылевой;
 - в) воздушно-капельный;
 - г) контактный.
4. (б, г) Входными воротами для *M. pneumoniae* являются:
 - а) конъюнктив;
 - б) слизистая трахеи;
 - в) миндалины;
 - г) слизистая бронхов.
5. (в) Инкубационный период микоплазменной инфекции составляет в среднем:
 - а) 24 ч;
 - б) 5 дней;
 - в) 1—4 нед;
 - г) 2 мес.
6. (а, б, в) К клиническим формам респираторного микоплазмоза относят:
 - а) катар верхних дыхательных путей;
 - б) бронхит;
 - в) пневмонию;
 - г) фарингоконъюнктивальную лихорадку.
7. (б, г) Для катара верхних дыхательных путей при респираторном микоплазмозе наиболее характерно:
 - а) выраженная гиперемия ротоглотки;
 - б) постепенное начало с субфебрильной лихорадки;
 - в) обильное слизистое отделяемое из носовых ходов;
 - г) сухой кашель;
 - д) все вышеперечисленное.
8. (б) Особенностью клинической картины микоплазменной пневмонии является:
 - а) выраженная интоксикация с первых дней заболевания;
 - б) прогрессирующие изменения в легких при относительно слабых симптомах интоксикации;

- в) вовлечение плевры в патологический процесс у всех пациентов;
г) выраженные катаральные явления.
9. (в) Респираторный микоплазмоз в первую очередь дифференцируют:
а) с гриппом;
б) аденовирусной инфекцией;
в) коклюшем;
г) поллинозом.
10. (б, г) Для лабораторного подтверждения микоплазменной инфекции используют:
а) бактериологическое исследование;
б) ПЦР;
в) РПГА;
г) ИФА.
11. (г) Антибактериальными препаратами выбора при микоплазмозе являются:
а) аминогликозиды;
б) цефалоспорины;
в) пенициллины;
г) макролиды.

Бартонеллезы

1. (а, г) Бартонеллезы вызываются:
а) грамотрицательными бактериями;
б) грамположительными бактериями;
в) анаэробными бактериями;
г) аэробными бактериями.
2. (а, в) Бартонеллы заселяют:
а) эндотелий;
б) эпителий;
в) эритроциты.
3. (а, в) К классическим бартонеллам относятся:
а) *B. henselae*;
б) *B. grahamii*;
в) *B. quintana*;
г) *B. vinsonii*.
4. (в, г, д, ж) Клиническими формами бартонеллеза являются:
а) фелиноз;
б) болезнь кошачьих царапин;
в) глазожелезистая форма;
г) лимфаденит;
д) эндокардит;
е) отит;
ж) бациллярный ангиоматоз.
5. (б, в, д) Этиотропными препаратами лечения бартонеллеза являются:
а) сульфаниламиды;
б) доксициклин;
в) аминогликозиды;

- г) пенициллин;
- д) цефалоспорины.

Острые кишечные инфекции

1. (а) Возбудителем шигеллеза является:
 - а) *S. boydii*;
 - б) *S. intercalatum*;
 - в) *S. stercoralis*;
 - г) *S. mansoni*.
2. (а) Шигеллы относят к:
 - а) грамм-отрицательным палочкам;
 - б) грамм-положительным коккам;
 - в) грамм-отрицательным коккам;
 - г) грамм-положительным палочкам.
3. (а) Основным клиническим проявлением шигеллеза является:
 - а) колит;
 - б) гастрит;
 - в) энтерит;
 - г) мезаденит.
4. (а) При типичном шигеллезе стул имеет вид:
 - а) «ректального плевка»;
 - б) «малинового желе»;
 - в) «рисового отвара»;
 - г) «горохового супа»;
 - д) «болотной тины».
5. (а) В качестве этиотропной терапии при шигеллезе у детей раннего возраста препаратом выбора являются:
 - а) цефалоспорины 3-го поколения;
 - б) фторхинолоны;
 - в) линкозамиды;
 - г) тетрациклины.
6. (а) Энтеротоксигенный эшерихиоз у детей раннего возраста протекает с развитием:
 - а) дегидратации;
 - б) инфекционно-токсического шока;
 - в) гемоколита;
 - г) гемолитико-уремического синдрома.
7. (а) Энтероневрозивный эшерихиоз у детей старшего возраста необходимо дифференцировать с:
 - а) шигеллезом;
 - б) холерой;
 - в) ротавирусной инфекцией;
 - г) брюшным тифом.
8. (а) Развитие гемолитико-уремического синдрома при энтерогеморрагическом эшерихиозе определяется воздействием
 - а) шига-токсина;
 - б) термостабильного энтеротоксина;
 - в) липополисахарида клеточной стенки (эндотоксина);
 - г) термолабильного энтеротоксина.

9. (а) Энтеропатогенный эшерихиоз наиболее часто встречается у:
- а) детей раннего возраста;
 - б) подростков;
 - в) путешественников;
 - г) детей школьного возраста.
10. (а) К экстаринтестинальным относят:
- а) уропатогенные эшерихии;
 - б) энтерогеморрагические эшерихии;
 - в) энтеротоксигенные эшерихии;
 - г) энтероаггегативные эшерихии.
11. (а) Патогенные для человека сальмонеллы относятся к виду:
- а) *S. enterica*;
 - б) *S. typhi*;
 - в) *S. enteritidis*;
 - г) *S. typhimurium*.
12. (а) Патогенез сальмонеллеза определяется способностью сальмонелл к:
- а) инвазии в эпителий и подлежащие ткани;
 - б) синтезу шига-токсина;
 - в) споробразованию;
 - г) синтезу нейротоксина.
13. (а) Гастроинтестинальная форма сальмонеллеза обычно проявляется:
- а) обильным жидким стулом с патологическими примесями (слизью, зеленью, кровью);
 - б) водянистой диареей без патологических примесей;
 - в) водянистым, обильным, брызжущим стулом с громким отхождением газов, без патологических примесей;
 - г) очень частым скудным жидким стулом без каловых масс с мутной слизью, зеленью, кровью.
14. (а) Обнаружение антител к сальмонеллам в сыворотке крови методом РПГА у детей старшего 1-го года следует проводить, начиная с:
- а) конца 1-й — начала 2-й недели заболевания;
 - б) первого дня болезни;
 - в) конца 3-й — начала 4-й недели заболевания;
 - г) конца инкубационного периода.
15. (а) Выписка детей, перенесших сальмонеллез, посещающих детские общеобразовательные учреждения, проводится:
- а) после клинического выздоровления и однократного лабораторного обследования с отрицательным результатом, проведенного через 1–2 дня после окончания лечения;
 - б) после клинического выздоровления и двукратного лабораторного обследования с интервалом в 3 дня с отрицательным результатом, проведенного через 1–2 дня после окончания лечения;
 - в) после клинического выздоровления;
 - г) после клинического выздоровления и однократного лабораторного обследования с отрицательным результатом, проведенного не ранее 5 дня нормальной температуры тела.

16. (а) Источником инфекции при брюшном тифе являются:
- а) люди;
 - б) человек и водоплавающие птицы;
 - в) человек и домашние животные;
 - г) домашние и дикие животные.
17. (а) Входными воротами при брюшном тифе являются:
- а) нижние отделы тонкой кишки;
 - б) желудок и двенадцатиперстная кишка;
 - в) нисходящая ободочная и сигмовидная кишка;
 - г) ротоглотка и пищевод.
18. (а) Для брюшного тифа характерно появление на коже больных:
- а) розеолезной сыпи;
 - б) пятнисто-папулезной сыпи;
 - в) везикулезной сыпи;
 - г) уртикарной сыпи.
19. (А) Брюшнотифозные палочки в посевах кала начинают выявляться:
- а) на второй неделе болезни;
 - б) с первых дней болезни;
 - в) с конца инкубационного периода;
 - г) на 3–4-й неделе болезни.
20. (а) Антибактериальная терапия при брюшном тифе назначается:
- а) всем больным;
 - б) при тяжелых формах;
 - в) при среднетяжелых и тяжелых формах;
 - г) при развитии гнойных осложнений.
21. (а) Холеру вызывают:
- а) холерные вибрионы серогрупп О1 и О139;
 - б) все холерные вибрионы;
 - в) большинство НАГ-вибрионов;
 - г) только холерные вибрионы серогруппы О1.
22. (а) Ведущую роль в развитии диарейного синдрома при холере играет:
- а) холерный энтеротоксин;
 - б) холерный эндотоксин;
 - в) гемолизин;
 - г) шига-токсин.
23. (а) Источником инфекции при холере являются:
- а) люди;
 - б) грызуны;
 - в) водоплавающие птицы;
 - г) свиньи.
24. (а) Основным клиническим проявлением холеры является:
- а) жидкий водянистый стул без патологических примесей;
 - б) обильный жидкий стул с зеленью, слизью, кровью;
 - в) кашицеобразный или водянистый стул с большим количеством крови в испражнениях;
 - г) скудный жидкий стул без каловых масс с мутной слизью, зеленью, кровью.

25. (а) Основное значение при лечении холеры имеет использование:
- а) водно-солевых растворов;
 - б) энтеросорбентов;
 - в) ферментных препаратов;
 - г) иммуноглобулинов.
26. (а) Возбудитель кампилобактериоза представляет собой:
- а) грамотрицательную спирально изогнутую подвижную неспорообразующую палочку;
 - б) грамположительную неподвижную палочку, с субтерминально расположенными спорами;
 - в) грамотрицательную короткую неподвижную неспорообразующую палочку;
 - г) грамположительную короткую полиморфную подвижную палочку с тупыми или закругленными концами.
27. (а) Возбудителем кампилобактериоза является:
- а) *C. coli*;
 - б) *C. parvum*;
 - в) *C. belli*;
 - г) *C. sinensis*.
28. (а) Источником инфекции при кампилобактериозе являются:
- а) животные и человек;
 - б) только человек;
 - в) только домашние и дикие животные;
 - г) млекопитающие и птицы.
29. (а) Кампилобактериоз может осложняться:
- а) синдромом Гийена–Барре;
 - б) синдромом Криглера–Найяра;
 - в) синдромом Прадера–Вилли;
 - г) синдромом Вискотта–Олдрича.
30. (а) Эффективными антибактериальными препаратами при кампилобактериозе являются:
- а) макролиды;
 - б) нитрофураны;
 - в) пенициллины;
 - г) сульфаниламиды.

Вирусные диареи

1. (а) Ротавирусы относят к семейству:
- а) *Reoviridae*;
 - б) *Caliciviridae*;
 - в) *Picornaviridae*;
 - г) *Paramyxoviridae*.
2. (а) Ротавирусный гастроэнтерит особенно часто регистрируется у:
- а) детей до 2 лет;
 - б) детей 3–6 лет;
 - в) новорожденных;
 - г) беременных.

3. (а) Продолжительность диарейного синдрома при ротавирусном гастроэнтерите обычно составляет:
- а) 3–6 сут;
 - б) 10–14 дней;
 - в) 20–30 дней;
 - г) 1–2 дня.
4. (а) При лечении ротавирусной инфекции основное значение имеет:
- а) регидратационная терапия;
 - б) противовирусная терапия;
 - в) антибактериальная терапия;
 - г) терапия ферментными препаратами.
5. (а) Профилактика ротавирусной инфекции включает:
- а) вакцинопрофилактику;
 - б) санитарно-ветеринарную экспертизу мяса и мясной продукции;
 - в) борьбу с переносчиками;
 - г) тестирование препаратов крови на маркеры ротавируса.

Протейная инфекция

1. (а) К роду *Proteus* относят:
- а) *P. mirabilis*;
 - б) *P. aeruginosa*;
 - в) *P. westermani*;
 - г) *P. knowlesi*.
2. (а) Протей являются:
- а) грамотрицательными диморфными бактериями;
 - б) грамотрицательными кокками;
 - в) грамположительными палочками с терминально расположенными спорами;
 - г) грамотрицательными изогнутыми или прямыми палочками с одним полярно расположенным длинным жгутиком.
3. (а) Колонизация мочевых путей облегчается выработкой протейями:
- а) уреазы;
 - б) мочевины;
 - в) энтеротоксина;
 - г) шига-токсина.
4. (а) Основу лабораторной диагностики протейных инфекций составляет:
- а) бактериологический метод;
 - б) бактериоскопический метод;
 - в) биопроба на лабораторных животных;
 - г) реакция нейтрализации токсина.
5. (а) Препаратами выбора при протейных инфекциях являются:
- а) цефалоспорины III и IV поколения;
 - б) аминопенициллины;
 - в) макролиды;
 - г) тетрациклины.

Клебсиеллезная инфекция

1. (а) Клебсиеллы представляют собой:
 - а) грамотрицательные неподвижные капсульные палочки;
 - б) грамположительные подвижные палочки;
 - в) грамположительные неподвижные палочки, с субтерминально расположенными спорами;
 - г) грамотрицательные кокки.
2. (а) Для антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *klebsiella oxytoca*, характерно развитие:
 - а) сегментарного геморрагического колита;
 - б) псевдомембранозного колита;
 - в) неспецифического язвенного колита;
 - г) проктосигмоидита.
3. (а) Для цистита клебсиеллезной этиологии характерна:
 - а) поллакиурия;
 - б) никтурия;
 - в) полиурия;
 - г) олигурия.
4. (а) Возбудителем донованоза является:
 - а) *Klebsiella granulomatis*;
 - б) *Klebsiella pneumonia* подвид *pneumonia*;
 - в) *Klebsiella oxytoca*;
 - г) *Klebsiella pneumonia* подвид *rhinoscleromatis*;
5. (а) Препаратами выбора при клебсиллезной пневмонии являются:
 - а) цефалоспорины III поколения;
 - б) полусинтетические пенициллины;
 - в) макролиды;
 - г) тетрациклины.

Синегнойная инфекция

1. (а) *Pseudomonas aeruginosa* представляет собой:
 - а) грамотрицательную подвижную палочку;
 - б) грамположительную подвижную палочку;
 - в) грамотрицательную неподвижную палочку;
 - г) грамположительную неподвижную палочку.
2. (а) Большинство штаммов синегнойной палочки синтезируют пигмент:
 - а) пиовердин;
 - б) биливердин;
 - в) хлорофилл;
 - г) гемомеланин.
3. (а) Экзотоксин «А» синегнойной палочки:
 - а) нарушает синтез белка;
 - б) блокирует выброс нейромедиатора ацетилхолина в синаптическую щель;
 - в) активирует ионные мембранные каналы;
 - г) обеспечивает резистентность к антибактериальным препаратам.
4. (а) Специфическая профилактика синегнойной инфекции у лиц из групп риска включает:
 - а) вакцинацию против синегнойной инфекции;
 - б) санитарно-ветеринарную экспертизу мяса и мясной продукции;

- в) борьбу с переносчиками инфекции;
 - г) назначение иммуномодулирующих препаратов.
5. (а) Препаратами выбора при синегнойной пневмонии являются:
- а) цефалоспорины IV поколения;
 - б) аминопенициллины;
 - в) макролиды;
 - г) тетрациклины.

Клостридиозы и клостридиоидозы

1. (а) Кишечный клостридиоз у детей наиболее часто вызывает *C. perfringens* типа:
- а) А;
 - б) В;
 - в) D;
 - г) Е.
2. (а, б) *C. perfringens* типа С продуцирует:
- а) бета-токсин;
 - б) альфа-токсин;
 - в) эpsilon-токсин;
 - г) йота-токсин.
3. (а) Псевдомембранозный колит вызывает:
- а) *Clostridioides difficile*;
 - б) *Clostridium botulinum*
 - в) *Clostridium perfringens*;
 - г) *Clostridium tetani*.
4. (а) Ботулинический нейротоксин блокирует выброс в синаптическую щель:
- а) ацетилхолина;
 - б) гистамина;
 - в) адреналина;
 - г) γ -аминомасляной кислоты.
5. (а) Заражение столбняком происходит:
- а) через поврежденную кожу или слизистые оболочки;
 - б) пищевым путем;
 - в) пылевым путем;
 - г) при ослюнении инфицированным животным.

Малярия

1. (б) Возбудителем тропической малярии является:
- а) *P. aeruginosa*;
 - б) *P. falciparum*;
 - в) *P. mirabilis*;
 - г) *P. westermani*.
2. (в) Окончательным хозяином при малярии является:
- а) человек;
 - б) обезьяна;
 - в) комар;
 - г) москит.

3. (а) Экзоэритроцитарная шизогония при малярии происходит:
- а) в гепатоцитах;
 - б) макрофагах;
 - в) энтероцитах;
 - г) лимфоцитах.
4. (а, в) Лихорадочные приступы каждые 48 ч возникают:
- а) при 3-дневной малярии;
 - б) 4-дневной малярии;
 - в) *ovale*-малярии;
 - г) *knowlesi*-малярии.
5. (б, в) Диагноз малярии основывается на обнаружении паразитов:
- а) в фекалиях с применением методов обогащения;
 - б) толстой капле периферической крови;
 - в) тонком мазке периферической крови;
 - г) биоптате печени;
 - д) пунктате кожной гранулемы на месте укуса комара.

Токсоплазмоз

1. (б) Окончательным хозяином токсоплазм является:
- а) человек;
 - б) кошка;
 - в) мышь;
 - г) собака.
2. (а, в) Заражение человека токсоплазмозом происходит:
- а) при употреблении в пищу термически необработанного мяса;
 - б) фекально-оральным путем от человека человеку;
 - в) вертикальным путем;
 - г) при укусе кошки через слюну.
3. (а, в, д) Приобретенный токсоплазмоз обычно проявляется:
- а) субфебрильной или фебрильной лихорадкой;
 - б) грубым, лающим кашлем;
 - в) миалгиями и артралгиями;
 - г) пленчатым конъюнктивитом;
 - д) хориоретинитом.
4. (в) Врожденный токсоплазмоз развивается:
- а) при реактивации латентного токсоплазмоза у беременной;
 - б) хроническом токсоплазмозе у беременной;
 - в) заражении токсоплазмами во время беременности;
 - г) хроническом токсоплазмозе у беременной, не получавшей антипротозойные препараты.
5. (в, г) Профилактика токсоплазмоза включает:
- а) иммуноглобулинопрофилактику;
 - б) вакцинацию;
 - в) соблюдение правил личной гигиены;
 - г) термическую обработку мясных продуктов.

Лейшманиоз

1. (б) К возбудителям висцерального лейшманиоза относят:
 - а) *L. tropica*;
 - б) *L. donovani*;
 - в) *L. mexicana*;
 - г) *L. aethiopica*.
2. (г) Переносчиками лейшманий являются:
 - а) комары;
 - б) клещи;
 - в) блохи;
 - г) москиты.
3. (г) Лейшманиомы при локализованном кожном лейшманиозе обычно расположены:
 - а) в области естественных складок;
 - б) по ходу чувствительных нервов;
 - в) на слизистых оболочках ротовой полости и половых органов;
 - г) на открытых участках тела.
4. (в, г) Характерными симптомами висцерального лейшманиоза являются:
 - а) язвенно-некротический колит;
 - б) экссудативный плеврит;
 - в) гепатоспленомегалия;
 - г) лихорадка.
5. (в) Специфическая диагностика висцерального лейшманиоза основана на обнаружении возбудителя при микроскопии:
 - а) фекалий;
 - б) сыворотки крови;
 - в) пунктата костного мозга;
 - г) биоптата поперечнополосатой мускулатуры.

Амебиаз

1. (в) Для кишечного амебиаза характерно поражение:
 - а) желудка;
 - б) тонкой кишки;
 - в) толстой кишки;
 - г) печени.
2. (а, б, в) Характерными клиническими симптомами кишечного амебиаза являются:
 - а) боли в животе;
 - б) жидкий стул со слизью и кровью;
 - в) тенезмы;
 - г) боль в правом подреберье, иррадирующая в правое плечо или лопатку;
 - д) желтуха.
3. (д) При типичном кишечном амебиазе стул имеет вид:
 - а) «рисового отвара»;
 - б) «ректального плевка»;
 - в) «горохового супа»;

- г) «болотной тины»;
 - д) «малинового желе».
4. (б, в, г) Характерными клиническими проявлениями амебного абсцесса печени являются:
- а) жидкий стул со слизью и кровью;
 - б) лихорадка;
 - в) увеличение размеров печени;
 - г) боль в правом подреберье или эпигастрии, иррадиирующая в правое плечо или лопатку;
 - д) тенезмы.
5. (в) Для этиотропной терапии амебиаза используют:
- а) фторхинолоны;
 - б) ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм (Ко-тримоксазол*)];
 - в) 5-нитроимидазолы;
 - г) сульфаниламиды;
 - д) цефалоспорины.

Лямблиоз

1. (б) Возбудителем лямблиоза является:
- а) *L. infantum*;
 - б) *L. intestinalis*;
 - в) *L. pneumophila*;
 - г) *L. donovani*.
2. (б) Для лямблиоза характерно поражение:
- а) толстой кишки;
 - б) тонкой кишки;
 - в) печени;
 - г) костного мозга.
3. (а, в, г) Клиническими проявлениями острого лямблиоза являются:
- а) вздутие живота;
 - б) частый скудный стул со слизью и кровью;
 - в) жидкий пенистый стул со слизью;
 - г) стеаторея;
 - д) тенезмы.
4. (а, г, д) Диагноз лямблиоза подтверждается обнаружением:
- а) цист и вегетативных форм лямблий в фекалиях;
 - б) ДНК лямблий в сыворотке крови;
 - в) вегетативных форм лямблий в толстой капле и тонких мазках крови;
 - г) ДНК лямблий в кале;
 - д) антигена лямблий в фекалиях.
5. (б) Для лечения лямблиоза используют:
- а) ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм (Ко-тримоксазол*)];
 - б) метронидазол;
 - в) спирамицин;
 - г) итраконазол.

Гельминтозы

1. (а) Заражение аскаридозом происходит:
 - а) при употреблении немытых овощей и фруктов;
 - б) при контакте с инвазированным человеком;
 - в) употреблении термически необработанного мяса;
 - г) употреблении термически необработанной рыбы.
2. (а) Основным клиническим симптомом кишечной фазы аскаридоза является:
 - а) боль в животе;
 - б) зуд перианальной области;
 - в) кишечное кровотечение;
 - г) кашель.
3. (а) Для лабораторной диагностики аскаридоза в кишечной фазе применяют:
 - а) исследование кала на яйца гельминтов;
 - б) микроскопию препаратов крови;
 - в) анализ кала на кишечную группу;
 - г) соскоб с кожи перианальной области.
4. (а) Лечение аскаридоза проводится:
 - а) албендазолом;
 - б) празиквантелом;
 - в) амфотерицином В;
 - г) ганцикловиром.
5. (а) Профилактика аскаридоза включает:
 - а) соблюдение правил личной гигиены;
 - б) изоляцию источника инфекции;
 - в) санитарно-ветеринарную экспертизу мяса;
 - г) вакцинопрофилактику.
6. (а) Возбудителем энтеробиоза является:
 - а) *E. vermicularis*;
 - б) *E. Coli*;
 - в) *E. histolytica*;
 - г) *E. faecium*.
7. (а) Заражение энтеробиозом происходит при контакте:
 - а) с инвазированным человеком;
 - б) собаками;
 - в) кошками.
8. (а) Основным клиническим симптомом энтеробиоза является:
 - а) зуд перианальной области;
 - б) снижение остроты зрения;
 - в) кишечное кровотечение;
 - г) влажный кашель.
9. (а) Наиболее информативным исследованием для подтверждения диагноза «энтеробиоз» является:
 - а) соскоб с кожи перианальной области;
 - б) исследование кала на яйца гельминтов;
 - в) микроскопия препаратов крови;
 - г) микроскопия ликвора.

10. (а) Лечение энтеробиоза проводится:
- а) албендазолом;
 - б) празиквантелом;
 - в) метронидазолом;
 - г) примахином.
11. (а) Возбудителем трихинеллеза является:
- а) *T. spiralis*;
 - б) *T. trichiura*;
 - в) *T. saginata*;
 - г) *T. canis*.
12. (а) Заражение трихинеллезом происходит:
- а) при употреблении термически необработанного мяса;
 - б) контакте с собаками;
 - в) контакте с больным человеком;
 - г) употреблении термически необработанной рыбы.
13. (а) Ведущим клиническим симптомом трихинеллеза является:
- а) миалгия;
 - б) желтуха;
 - в) гематурия;
 - г) вялый паралич.
14. (а) Диагноз трихинеллеза подтверждается обнаружением:
- а) специфических антител в сыворотке крови;
 - б) яиц гельминта в фекалиях;
 - в) паразитов в толстой капле крови;
 - г) яиц гельминта в дуоденальном содержимом.
15. (а) Этиотропная терапия трихинеллеза проводится:
- а) албендазолом;
 - б) флуконазолом;
 - в) метронидазолом;
 - г) итраконазолом.
16. (а) Возбудителем описторхоза является:
- а) кошачий сосальщик;
 - б) китайский сосальщик;
 - в) кишечный сосальщик;
 - г) легочный сосальщик.
17. (а) Заражение описторхозом происходит:
- а) при употреблении термически необработанной рыбы;
 - б) контакте с инвазированным человеком;
 - в) контакте с собаками;
 - г) контакте с кошками.
18. (а) При описторхозе половозрелый гельминт паразитирует:
- а) в желчевыводящих путях;
 - б) толстой кишке;
 - в) лимфатических узлах;
 - г) коже.

19. (а) При описторхозе развивается:
- а) холангит;
 - б) гемоколит;
 - в) менингит;
 - г) эндофтальмит.
20. (а) Диагноз описторхоза устанавливается на основании обнаружения:
- а) яиц паразита в фекалиях;
 - б) члеников паразита в фекалиях;
 - в) личинок паразита в фекалиях;
 - г) половозрелых паразитов в фекалиях.
21. (а) Возбудителем токсокароза является:
- а) *T. canis*;
 - б) *T. saginata*;
 - в) *T. solium*;
 - г) *T. spiralis*.
22. (а) Токсокароз у человека вызывается паразитированием:
- а) личинок нематод;
 - б) половозрелых нематод в лимфатических узлах;
 - в) одноклеточных паразитов;
 - г) половозрелых нематод в желчевыводящих путях.
23. (а) Характерным клиническим симптомом висцеральной формы токсокароза является:
- а) повышенная температура тела;
 - б) желтуха;
 - в) выпадение полей зрения;
 - г) зуд перианальной области.
24. (а) Диагноз токсокароза подтверждается обнаружением:
- а) специфических антител в сыворотке крови;
 - б) яиц гельминта в кале;
 - в) яиц гельминта в соскобе с перианальных складок;
 - г) яиц гельминта в мокроте.
25. (а) Лечение токсокароза проводится:
- а) албендазолом;
 - б) празиквантелом;
 - в) метронидазолом.

Менингококковая инфекция

1. (б) Наиболее значимыми серогруппами менингококка являются:
- а) А, В, С;
 - б) А, В, С, W, Y;
 - в) А.
2. (в) К группе риска по развитию генерализованной формы менингококковой инфекции относятся:
- а) тубинфицированные;
 - б) дети с анемией;
 - в) дети с кохлеарной имплантацией.

3. (а) Для менингококкемии характерны:
 - а) геморрагическая сыпь;
 - б) ригидность затылочных мышц;
 - в) гипертензия.
4. (б) Препаратом выбора для лечения менингококкемии является:
 - а) мидекамицин (Макропен[®]);
 - б) цефтриаксон;
 - в) ампициллин + оксациллин (Ампиокс[®]).
5. (а) Для профилактики применяют менингококковые вакцины:
 - а) конъюгированные;
 - б) рекомбинантные;
 - в) живые аттенуированные.

Стрептококковая инфекция

1. (а) Возбудителем скарлатины является:
 - а) β -гемолитический СГА;
 - б) β -гемолитический стрептококк группы В;
 - в) гемолитический стафилококк;
 - г) *H. influenzae*;
 - д) *Lersinia pseudotuberculosis*.
2. (б) Типичными симптомами скарлатины являются:
 - а) лихорадка, тонзиллит, диарея;
 - б) лихорадка, точечная сыпь, тонзиллит;
 - в) пятнисто-папулезная сыпь, диарея, тонзиллит;
 - г) гепатолиенальный синдром, лихорадка;
 - д) тонзиллит, лихорадка.
3. (в) Для экзантемы при скарлатине характерна:
 - а) этапность появления везикул на неизменной коже;
 - б) этапность появления папул на гиперемизированной коже;
 - в) одномоментность появления на гиперемизированном фоне кожи;
 - г) одномоментное появление элементов на неизменном фоне кожи.
4. (а) Характерными изменениями в ротоглотке при скарлатине являются:
 - а) пятна Бельского—Филатова—Коплика на слизистой щек;
 - б) тонзиллит (катаральный/лакунарный/фолликулярный);
 - в) отсутствие гиперемии в ротоглотке;
 - г) везикулезные высыпания на дужках;
 - д) «географический» язык.
5. (б) Антибактериальная терапия при скарлатине:
 - а) назначается только при осложненном течении скарлатины;
 - б) показана всем пациентам с 1-го дня болезни;
 - в) показана только пациентам с тяжелыми формами заболевания;
 - г) не назначается;
 - д) проводится только в стационаре.

Стафилококковая инфекция

1. (б) Наиболее патогенным для человека является:
 - а) *S. epidermidis*;

- б) *S. aureus*;
 - в) *S. Hominis*.
2. (а) К стафилодермиям относится:
- а) эксфолиативный дерматит;
 - б) паронихия;
 - в) импетиго.
3. (а) Пищевая токсикоинфекция стафилококковой этиологии протекает с явлениями:
- а) гастрита;
 - б) энтероколита;
 - в) гастроэнтероколита.
4. (б) Препаратом выбора для лечения тяжелой формы стафилококковой инфекции является:
- а) цефазолин;
 - б) цефтриаксон;
 - в) доксициклин.
5. (а) Основным методом диагностики стафилококковой инфекции является:
- а) микробиологический;
 - б) серологический;
 - в) молекулярно-генетический.

Пневмококковая инфекция

1. (а) К группе риска по развитию инвазивных форм пневмококковой инфекции относятся дети:
- а) 0—5 лет;
 - б) 3—6 лет;
 - в) любого возраста, в том числе без сопутствующей патологии.
2. (в) К инвазивной форме пневмококковой инфекции относится:
- а) бронхит;
 - б) пневмония без бактериемии;
 - в) пневмония с бактериемией.
3. (в) Для экспресс-диагностики пневмококковой пневмонии исследуется:
- а) мазок с задней стенки глотки;
 - б) кровь;
 - в) моча.
4. (б) Стартовым препаратом для лечения пневмококкового менингита и сепсиса является:
- а) бензилпенициллин;
 - б) цефтриаксон;
 - в) хлорамфеникол (Левомецетин®).
5. (а) Для рутинной вакцинации детей 1-го года жизни применяется:
- а) конъюгированная 13-валентная вакцина;
 - б) полисахаридная 23-валентная вакцина;
 - в) обе вакцины.

Гемофильная инфекция

1. (б) Наиболее патогенным штаммом гемофильной палочки является:
 - а) тип f;
 - б) тип b;
 - в) нстипируемая гемофильная палочка.
2. (б) К инвазивной форме гемофильной инфекции относится:
 - а) острый средний отит;
 - б) артрит;
 - в) конъюнктивит.
3. (а) Для предупреждения потери слуха и неврологических осложнений при гемофильном менингите применяют:
 - а) дексаметазон;
 - б) гепарин натрия;
 - в) кокарбоксилазу.
4. (б) Стартовым антибиотиком для лечения эпиглоттита является:
 - а) ампициллин;
 - б) цефтриаксон;
 - в) клиндамицин.
5. (а) Для рутинной вакцинации детей против Hib-инфекции применяется:
 - а) конъюгированная вакцина;
 - б) цельноклеточная вакцина;
 - в) живая аттенуированная вакцина.

Листерия

1. (а) Для человека патогенен возбудитель:
 - а) *L. monocytogenes*;
 - б) *L. ivanovii*;
 - в) *L. welshimeri*;
 - г) *L. innocua*;
 - д) *L. gray*.
2. (в) Листерия относится:
 - а) к грамотрицательным бактериям;
 - б) простейшим;
 - в) грамположительным бактериям;
 - г) вирусам;
 - д) пристеночным бактериям.
3. (а, б, в, г) При листериозе передача возбудителя происходит по следующему пути:
 - а) фекально-оральный;
 - б) контактно-бытовой;
 - в) аспирационный;
 - г) трансплацентарный;
 - д) воздушно-капельный.
4. (а) Основным лабораторным методом диагностики листериоза является:
 - а) бактериологический;
 - б) вирусологический;
 - в) иммунохроматографический;
 - г) радиоиммунный;
 - д) масс-спектрометрия.

5. (г, д) Тяжелая форма листериоза может развиваться:
- а) у спортсменов;
 - б) людей пожилого возраста;
 - в) детей старшего возраста;
 - г) беременных;
 - д) при иммунодефицитном состоянии.

Легионеллез

1. (д) Клиническими формами легионеллеза являются:
 - а) легионеллезная пневмония;
 - б) понтиакская (респираторная) лихорадка;
 - в) питтсбургская пневмония;
 - г) альвеолит;
 - д) все вышеперечисленные.
2. (б, г) Впервые выделил и описал легионеллу:
 - а) D.S. Dane;
 - б) Дж. Мак-Дейд;
 - в) Ж.К. Блумберг;
 - г) С. Шепард;
 - д) В.Д. Тимаков.
3. (г) Основными диагностическими критериями, позволяющими отличить легионеллезную пневмонию от пневмококковой, являются:
 - а) выраженные физикальные изменения в легких;
 - б) интоксикация, озноб;
 - в) нейтрофильный лейкоцитоз в анализе крови;
 - г) постепенное начало, неэффективность терапии пеницилинами;
 - д) высокая лихорадка.
4. (г) Основным проявлением респираторного синдрома при легионеллезной инфекции является:
 - а) тонзиллит;
 - б) трахеит;
 - в) фебрильная лихорадка;
 - г) кашель;
 - д) боли в горле.
5. (а, б, в) Перечислите органы и системы, со стороны которых могут развиваться осложнения при легионеллезной инфекции:
 - а) дыхательная;
 - б) сердечно-сосудистая;
 - в) ЦНС;
 - г) костная;
 - д) эндокринная.

Иерсиниозная инфекция

1. (в, г) Назовите группу выбора антибактериальных препаратов для лечения иерсиниозной инфекции:
 - а) пеницилины;
 - б) макролиды;
 - в) фторхинолоны;
 - г) цефалоспорины;
 - д) линкозамиды.

2. (а) Иммуитет после перенесенной нерсиниозной инфекции:
- а) стойкий, сохраняется пожизненно;
 - б) отсутствует, антител после заболевания не выявляется;
 - в) нестойкий, сохраняется при антигенной стимуляции;
 - г) нестойкий, сохраняется до 2 лет;
 - д) нестойкий, антитела выявляются в течение полугода после перенесенного заболевания.
3. (б) Сроки выздоровления при легком течении заболевания у детей:
- а) 14-й день болезни;
 - б) 7–12-й день болезни;
 - в) 14–21-й день болезни;
 - г) 22–30-й день болезни;
 - д) 30–45-й день болезни.
4. (д) Препаратом выбора для лечения нерсиниозной инфекции является:
- а) цефтазидим;
 - б) амоксициллин;
 - в) эритромицин;
 - г) джозамицин;
 - д) хлорамфеникол.
5. (а, б) Заражение нерсиниозом происходит:
- а) водным;
 - б) пищевым;
 - в) контактным;
 - г) аэрозольным;
 - д) половым путем.
6. (а, в, г, д) Для экстраинтестинальной формы нерсиниоза (псевдотуберкулез), вызванной *Y. pseudotuberculosis*, характерно:
- а) первичное развитие катарального синдрома;
 - б) первичное развитие кишечного синдрома;
 - в) метеоризм;
 - г) гепатит;
 - д) менингит.
7. (б, в) Для энтерита, вызванного *Y. enterocolitica* (кишечный нерсиниоз), характерно:
- а) первичное развитие катарального синдрома;
 - б) первичное развитие кишечного синдрома;
 - в) выраженная боль в животе в правой паховой области;
 - г) уретрит;
 - д) склероз предстательной железы.
8. (а, д) Источником инфекции является:
- а) человек, больной нерсиниозной инфекцией в острой фазе;
 - б) человек, переболевший нерсиниозной инфекцией в анамнезе;
 - в) реконвалесцент;
 - г) здоровый носитель;
 - д) домашние животные.
9. (в, г, д) К особенностям строения нерсиний относятся:
- а) наличие клеточной стенки;
 - б) геном представлен только ДНК;
 - в) имеются пили, жгутики;

- г) обладают мембраной;
- д) характерен полиморфизм.

Туляремия

1. (а) К факторам патогенности *francisella tularensis* относят:
 - а) полисахаридную капсулу;
 - б) жгутики;
 - в) энтеротоксин;
 - г) нейротоксин.
2. (а) Основным подвидом туляремийного микроба, встречающимся на территории России, является:
 - а) *F. tularensis* spp. *holarctica*;
 - б) *F. tularensis* spp. *tularensis*;
 - в) *F. tularensis* spp. *mediasiatica*;
 - г) *F. tularensis* spp. *novicida*.
3. (а) Одной из клинических форм туляремии является:
 - а) генерализованная;
 - б) экстраинтестинальная;
 - в) токсическая;
 - г) паралитическая.
4. (а) Основную роль в лабораторной диагностике туляремии играет:
 - а) обнаружение специфических антител;
 - б) бактериологический метод;
 - в) бактериоскопический метод;
 - г) биопроба на лабораторных животных.
5. (а) Препаратами выбора для лечения туляремии являются:
 - а) аминогликозиды;
 - б) аминопенициллины;
 - в) макролиды;
 - г) карбапенемы.

Острая дыхательная недостаточность

1. (в) Максимальный эффект от ингаляционного применения будесонида при крупе можно ожидать в течение:
 - а) 15 мин;
 - б) 30–40 мин;
 - в) 1–2 ч;
 - г) препарат не применяется при крупе.
2. (а) Для купирования легкого приступа бронхиальной астмы применяются аэрозольные β_2 -адреномиметики короткого действия:
 - а) сальбутамол;
 - б) сальметерол;
 - в) формотерол;
 - г) фенотерол.
3. (б) При напряженном пневмотораксе пункция проводится в:
 - а) I межреберье;
 - б) 2 межреберье.

- в) 3 межреберье;
 - г) 4 межреберье.
4. (г) Признаком респираторного дистресса является:
- а) брадикардия;
 - б) цианоз;
 - в) нарушение сознания;
 - г) участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания.
5. (б) Цианоз является симптомом:
- а) обструкции дыхательных путей;
 - б) респираторного дистресса;
 - в) дыхательной недостаточности;
 - г) отравления угарным газом.

Шоковые состояния

1. (г) Анафилактический шок относится к группе:
- а) гиповолемический шок;
 - б) обструктивный шок;
 - в) кардиогенный шок;
 - г) распределительный шок.
2. (а) При шоке с артериальной гипотензией положение пациента должно быть:
- а) с приподнятым ножным концом;
 - б) на боку;
 - в) на животе;
 - г) с приподнятым головным концом.
3. (в) При гиповолемическом и распределительном шоках стартовая инфузионная терапия должна составлять не менее:
- а) 5 мл/кг;
 - б) 10 мл/кг;
 - в) 20 мл/кг;
 - г) 40 мл/кг.
4. (б) К инотропным препаратам при лечении шока относятся:
- а) нитропруссид натрия;
 - б) допамин;
 - в) нитроглицерин;
 - г) норэпинефрин.
5. (в) Легкой считается кровопотеря:
- а) менее 10% ОЦК;
 - б) менее 20% ОЦК;
 - в) менее 30% ОЦК;
 - г) менее 40% ОЦК.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

- Алгид малярийный 611
- Амебиаз 630
 - диагностика 634
 - картина клиническая 632
 - лечение 634
 - патогенез 632
 - профилактика 635
 - эпидемиология 632
 - этиология 631
- Анализ
 - иммуноферментный 45
 - иммунохроматографический 47
- Анатоксин 19
- Ангина 692
- Антропоноз 32
- Аскаридоз 639
 - диагностика 642
 - картина клиническая 641
 - лечение 642
 - патогенез 640
 - профилактика 643
 - эпидемиология 640
 - этиология 640

Б

- Бартонеллез 448
 - диагностика 453, 454
 - картина клиническая 450
 - лечение 454
 - патогенез 450
 - профилактика 455
 - эпидемиология 449
 - этиология 448
- Бешенство 359
 - диагностика 363
 - картина клиническая 361
 - лечение 364
 - патогенез 361
 - профилактика 364
 - эпидемиология 360
 - этиология 359
- Болезнь
 - Брилля 398
 - Васильева—Вейля 417
 - вызванная вирусом
 - Марбург 393
 - Эбола 390

- диагностика 392
- картина клиническая 392
- патогенез 391
- профилактика 392
- эпидемиология 391
- инфекционная 15, 17
 - формы 31
 - эпидемиология 32
- Карриона 454
- Лайма 412
- Легионеров 773
- Риттера 795
- царапин кошачьих 450
- Боррелиоз клещевой иксодовый 412
 - диагностика 416
 - картина клиническая 414
 - лечение 416
 - патогенез 413
 - профилактика 416
 - эпидемиология 413
 - этиология 412
- Ботулизм 583
 - диагностика 588
 - картина клиническая 586
 - лечение 588
 - патогенез 585
 - профилактика 589
 - эпидемиология 585
 - этиология 583
- Бронхиолит острый 836
- Бронхит хламидийный 427
- Бруцеллез 800
 - диагностика 804
 - картина клиническая 802
 - лечение 805
 - патогенез 801
 - эпидемиология 801, 807
 - этиология 800

В

- Вакцина 65
 - введение одновременное 78
 - календарь
 - нарушение 81
 - календарь национальный 77, 861
 - классификация 71
 - путь введения 74
 - совмещение отечественных и

зарубежных 80
 состав 69
 хранение и транспортировка 106
 Вакцинопрофилактика 65
 анамнез отягощенный 99
 беременность 102
 иммунодефицит 103
 недоношенность 102
 организация работы 105
 Вирулентность 18
 Воздуховод 842
 Восприимчивость населения 38

Г

Гастрит 457
 Гастроэнтерит 458
 Гельминтоз 638
 Гепатит вирусный
 А 288
 диагностика 297
 картина клиническая 292
 классификация 294
 лечение 297
 патогенез 290
 патоморфология 292
 профилактика 299
 течение 295
 эпидемиология 289
 этиология 288

В 305

диагностика 314
 картина клиническая 310
 лечение 316
 патогенез 308
 профилактика 318
 эпидемиология 306
 этиология 306

С 324

диагностика 328
 картина клиническая 327
 лечение 329
 патогенез 326
 профилактика 330
 эпидемиология 325

D 322

диагностика 324
 картина клиническая 323
 патогенез 323
 профилактика 324
 эпидемиология 322
 этиология 322

Е 300

диагностика 304
 картина клиническая 302
 лечение 305
 патогенез 302
 профилактика 305
 хронический 304
 эпидемиология 301
 этиология 301
 классификация 288
 коинфекция 323
 суперинфекция 324
 хронический 331
 диагностика 337
 картина клиническая 333
 лечение 339
 патогенез 332
 течение 335
 эпидемиология 331
 этиология 331

Герпес

опоясывающий 228
 диагностика 230
 картина клиническая 229
 лечение 230
 профилактика 231
 эпидемиология 228
 этиология 228
 простой 211
 диагностика 218
 картина клиническая 213
 лечение 219
 патогенез 212
 патоморфология 213
 профилактика 219
 эпидемиология 212
 этиология 211

Грипп 109

диагностика 115
 картина клиническая 112
 классификация 113
 лечение 115
 патогенез 111
 патоморфология 112
 профилактика 120
 птичий 115
 эпидемиология 110

Д

Дезинфекция 51
 Диагностика 40

- методы
инструментальные 48
клинические 40
лабораторные 42
 бактериологические 42
 бактериоскопические 42
 серологические 44
морфологические 48
эпидемиологические 41
- Диарея 134
 вирусная 547
- Дифтерия 737, 821
 диагностика 749
 картина клиническая 741
 лечение 749
 носа 746
 осложнения 747
 патогенез 739
 привитые 747
 путей дыхательных 744
 ротоглотки 742
 эпидемиология 738
 этиология 737
- З
- Зооноз 34
- И
- Иерсиниоз кишечный 785
 возраст ранний 787
- Иммунизация пассивная 52
- Иммунитет
 активный поствакцинальный 39
 врожденный 38
 пассивный 39
 постинфекционный 38
 приобретенный 38
 социальный 39
- Иммуноблоттинг 46
- Иммуноглобулин 25
- Инвазивность 18
- Интерферон 23
- Интубация эндотрахеальная 842
- Инфекция 16
 аденовирусная 131
 диагностика 136
 картина клиническая 133
 классификация 134
 лечение 136
 патогенез 132
 профилактика 137
 эпидемиология 131
 этиология 131
- Бокавирусная 156
 картина клиническая 157
 лечение 157
 эпидемиология 156
 этиология 156
- ворота 19
- вызванная вирусом
 герпеса человека
 тип 6-й 259, 260, 261, 262
 тип 7-й 262, 263
- иммунодефицита человека 274
 диагностика 282
 картина клиническая 279
 классификация 280
 лечение 283
 патогенез 278
 профилактика 285
 эпидемиология 276
 этиология 276
- дети 21
- иерсиниозная 780
 диагностика 787
 картина клиническая 783
 лечение 788
 патогенез 782
 профилактика 789
 эпидемиология 780
 этиология 780
- инаппарантная 16
- источник возбудителя 32
- кампилобактериальная 539
 диагностика 544
 картина клиническая 542
 лечение 545
 патогенез 541
 профилактика 545
 эпидемиология 541
 этиология 540
- кандидозная 790
 диагностика 798
 картина клиническая 793
 лечение 799
 патогенез 791
 профилактика 799
 эпидемиология 791
 этиология 791
- кишечная острая 455
 классификация 456

- лечение 460
- клебселлезная 563
 - диагностика 568
 - картина клиническая 565
 - лечение 568
 - патогенез 565
 - профилактика 569
 - эпидемиология 564
 - этиология 564
- коронавирусная 148
 - диагностика 154
 - картина клиническая 151
 - патогенез 151
 - профилактика 155
 - эпидемиология 149
 - этиология 149
- кровавая 19
- медленная 17
- менингококковая 668
 - диагностика 676
 - картина клиническая 672
 - лечение 677
 - патогенез 670
 - профилактика 679
 - течение 675
 - эпидемиология 669
 - этиология 669
- метапневмовирусная 158
 - картина клиническая 159
 - лечение 159
 - патогенез 159
 - эпидемиология 158
 - этиология 158
- микоплазменная 437
 - лечение 446
 - эпидемиология 440
- норовирусная 554
 - диагностика 557
 - картина клиническая 557
 - лечение 557
 - патогенез 556
 - профилактика 557
 - эпидемиология 555
 - этиология 554
- острая респираторная вирусная 109
 - патогенез 20
- перекрестная 55
- персистентная 16
- протейная 558
 - диагностика 562
- картина клиническая 560
 - лечение 562
 - патогенез 560
 - профилактика 563
 - эпидемиология 559
 - этиология 559
- реовирусная 146
 - диагностика 148
 - картина клиническая 147
 - патогенез 147
 - эпидемиология 147
 - этиология 147
- респираторно-синцитиальная 137
 - диагностика 141
 - картина клиническая 139
 - лечение 141
 - патогенез 138
 - профилактика 142
 - эпидемиология 138
 - этиология 138
- риновирусная 143
 - диагностика 145
 - картина клиническая 144
 - лечение 145
 - патогенез 144
 - профилактика 146
 - эпидемиология 143
 - этиология 143
- ротавирусная 547
 - диагностика 552
 - картина клиническая 551
 - лечение 552
 - патогенез 549
 - профилактика 553
 - эпидемиология 548
 - этиология 547
- синегнойная 569
 - диагностика 574
 - картина клиническая 572
 - лечение 575
 - патогенез 571
 - профилактика 575
 - эпидемиология 571
 - этиология 569
- стафилококковая 704
 - диагностика 718
 - лечение 719
 - патогенез 708
 - профилактика 720
- тракта респираторного 108

- цитомегаловирусная 232
 - врожденная 237
 - диагностика 241
 - картина клиническая 237
 - лечение 242
 - патогенез 234
 - патоморфология 236
 - приобретенная 239
 - эпидемиология 233
 - этиология 232
- эндогенная 17
- энтеровирусная 186
 - диагностика 196
 - картина клиническая 190
 - классификация 190
 - лечение 197
 - патогенез 189
 - профилактика 198
 - эпидемиология 188
 - этиология 187
- История 15
- К
- Карцинома гепатоцеллюлярная 337
- Катар путей дыхательных верхних 134
- Кератоконъюнктивит 135
- Классификация 29
- Климат 40
- Клостридиоз 576
 - перфингенс 577
 - диагностика 582
 - картина клиническая 581
 - лечение 582
 - патогенез 580
 - профилактика 583
 - эпидемиология 580
 - этиология 577
- Клостридиоз диффициле 597
 - диагностика 604
 - картина клиническая 603
 - лечение 605
 - патогенез 601
 - профилактика 605
 - эпидемиология 601
 - этиология 600
- Коклюш 754
 - диагностика 760
 - картина клиническая 756
 - классификация 757
 - лечение 762
 - патогенез 754
 - профилактика 763
 - эпидемиология 754
 - этиология 754
- Колит 457
 - дистальный 457
- Кома малярийная 611
- Комплемент 22
- Корь 160
 - диагностика 167
 - картина клиническая 163
 - классификация 165
 - лечение 167
 - осложнения 165
 - патогенез 161
 - эпидемиология 161
 - этиология 160
- Краснуха 170
 - врожденная 173
 - диагностика 174
 - картина клиническая 172
 - классификация 171
 - лечение 174
 - осложнения 173
 - патогенез 171
 - профилактика 174
 - эпидемиология 170
 - этиология 170
- Криотиреотомия 842
- Круп 821
 - дыхательный 744
 - истинный 821
 - ложный 822
- Ку-лихорадка 404
 - диагностика 406
 - картина клиническая 405
 - лечение 406
 - профилактика 406
 - эпидемиология 405
- Л
- Ларинготрахеит
 - стенозирующий острый 822
 - диагностика 825
 - картина клиническая 823
 - лечение 826
- Легионеллез 773
 - диагностика 778
 - картина клиническая 776
 - лечение 779
 - патогенез 775
 - профилактика 779

- эпидемиология 774
- этиология 774
- Лейшманноз 623
 - висцеральный 624
 - диагностика 626
 - картина клиническая 625
 - лечение 626
 - патогенез 625
- кожный 627
 - диагностика 629
 - картина клиническая 627
 - лечение 630
 - патогенез 627
- Света Нового 629
- Света Старого 628
- профилактика 630
- эпидемиология 624
- этиология 623
- Лептоспироз 417
 - диагностика 420
 - картина клиническая 419
 - лечение 421
 - патогенез 418
 - профилактика 422
 - эпидемиология 417
 - этиология 417
- Лечение 57
 - неспецифическое 62
 - специфическое 57
- Лизоцим 23
- Листерия 766
 - диагностика 771
 - картина клиническая 769
 - лечение 772
 - патогенез 768
 - профилактика 772
 - эпидемиология 767
 - этиология 766
- Лихорадка
 - арбовирусная 370
 - возвратная 407
 - вшивая 407
 - диагностика 410
 - картина клиническая 409
 - лечение 410
 - патогенез 408
 - профилактика 410
 - эпидемиология 408
 - этиология 408
 - клещевая 410
 - диагностика 411
 - картина клиническая 411
 - лечение 412
 - профилактика 412
 - эпидемиология 410
 - этиология 410
- геморрагическая
 - Крымская 376
 - диагностика 378
 - картина клиническая 377
 - лечение 378
 - патогенез 377
 - профилактика 378
 - эпидемиология 376
 - этиология 376
 - Омская 379
 - диагностика 380
 - картина клиническая 379
 - лечение 380
 - патогенез 379
 - профилактика 381
 - эпидемиология 379
 - этиология 379
- с синдромом почечным 372
 - диагностика 375
 - картина клиническая 373
 - лечение 375
 - патогенез 373
 - профилактика 376
 - эпидемиология 372
- денге 383
 - диагностика 386
 - картина клиническая 384
 - лечение 386
 - патогенез 384
 - профилактика 386
 - эпидемиология 383
- желтая 388
 - картина клиническая 389
 - лечение 390
 - профилактика 390
 - эпидемиология 388
- Зика 387
- клещевая пятнистая 401
 - диагностика 402
 - картина клиническая 402
 - лечение 402
 - патогенез 401
 - эпидемиология 401
- Ласса 393

Мачупо 393
Ніца Западного 381
 диагностика 382
 картина клиническая 382
 лечение 383
 патогенез 381
 эпидемиология 381
окопная 453
Оройя 454
Поитнакская 773
природно-очаговая вирусная 370
Хунин 393
цуцугамуши 403
Лямблиоз
 диагностика 635, 637
 картина клиническая 637
 лечение 637
 патогенез 636
 эпидемиология 636
 этиология 635
М
Малярия 606
 врожденная 612
 диагностика 612
 картина клиническая 609
 лечение 613
 осложнения 611
 патогенез 608
 профилактика 614
 течение 610
 эпидемиология 607
 этиология 607
Мезаденит 134
Менингит
 Армстронга 356
 менингококковый 674
Менингококкемия 672
Менингоэнцефалит
 менингококковый 675
Механизм передачи 34
 аэрозольный 35
 водный 36
 контактно-бытовой 36
 пищевой 36
 трансмиссивный 37
 трансплацентарный 37
Микроскопия 42
Молочница 794
Мононуклеоз инфекционный 246
 диагностика 255

картина клиническая 250
лечение 257
осложнения 254
патогенез 248
патоморфология 249
профилактика 258
эпидемиология 247
этиология 246

Н

Назофарингит острый 672
Недостаточность дыхательная острая 837
 диагностика 838
 картина клиническая 838
 лечение 841
 этиология 838
Носительство 33
 здоровое 16
 реконвалесцентное 16

О

Обострение 31
Обструкция путей дыхательных 820
 диагностика 834
 лечение 835
 нижних 832
 острая 832
 картина клиническая 833
Описторхоз 662
 диагностика 666
 картина клиническая 665
 лечение 667
 патогенез 664
 профилактика 667
 эпидемиология 663
 этиология 663
Орнитоз 431
 диагностика 434
 картина клиническая 433
 лечение 434
 патогенез 432
 профилактика 434
 эпидемиология 432
Осложнение 31
 поствакцинальное 86
 лечение 92
 мониторинг 97
 профилактика 95
Оспа ветряная
 врожденная 225
 диагностика 226

- картина клиническая 222
- классификация 223
- лечение 227
- осложнения 224
- патогенез 221
- эпидемиология 220, 221
- этиология 221
- П**
- Парагрипп 126**
 - диагностика 128
 - картина клиническая 127
 - классификация 128
 - осложнения 128
 - патогенез 126
 - профилактика 130
 - эпидемиология 126
 - этиология 126
- Паракоклюш 764**
- Паратиф**
 - диагностика 529
 - картина клиническая 528
 - лечение 529
 - патогенез 528
 - этиология 527
- Паротит эпидемический 177**
 - диагностика 182
 - картина клиническая 179
 - лечение 184
 - патогенез 178
 - профилактика 185
 - эпидемиология 177
 - этиология 177
- Патогенность 18**
- Переносчик 37**
- Период**
 - инкубационный 28
 - продромальный 28
 - разгара 28
 - реконвалесценции 28
- Периодичность 40**
- Пневмония 701**
 - хламидийная 427
- Полиомиелит 198**
 - вакцин-ассоциированный паралитический 208
 - диагностика 206
 - картина клиническая 202
 - патогенез 201
 - патоморфология 201
 - профилактика 209
 - эпидемиология 200
 - этиология 199
- Почва 37**
- Пропердин 23**
- Протозооз 34**
- Профилактика 49**
 - учреждения детские 52
- Процесс инфекционный 16**
- Псевдотуберкулез 783**
- Пятно**
 - Бельского–Филатова–Коплика 164
 - Форхгеймера 172
- Р**
- Реакция**
 - агглютинации 44
 - вакцинальная 84
 - гемагглютинации
 - нейтрализации 45
 - непрямой 44
 - торможения 44
 - полимеразная цепная 48
 - преципитации 44
 - связывания комплемента 45
- Реакция Яриша-Герксгеймера 421**
- Реинфекция 56**
- Рецидив 31**
- Риккетсиоз 394**
 - лечение 395
 - эпидемиология 395
 - этиология 395
- Рожа 696**
 - диагностика 700
 - картина клиническая 698
 - классификация 699
 - лечение 700
 - патогенез 697
 - эпидемиология 697
 - этиология 697
- С**
- Сальмонеллез 498**
 - диагностика 508
 - картина клиническая 504
 - лечение 510
 - патогенез 502
 - профилактика 511
 - течение 506
 - эпидемиология 501
 - этиология 499
- Сапроноз 34**

- Сезонность 40
Селенис 850
Симптом
 Киари—Авцына 397
 менингеальный 204
 очков 535
 Падалки 518
 Пастиа 687
 подреберья пустого 303
 пятна бледного 849
 Розенберга 397
 Филипповича 518
Синдром
 Гийена—Барре 543
 Миллера—Фишера 543
 Рамсея—Ханта 229
 рука-нога-рот 191
 Уотерхауса-Фридериксена 671
 шока токсического
 стрептококкового 703
Система иммунная 21
Скарлатина 684
 диагностика 690
 картина клиническая 687
 лечение 691
 патогенез 685
 профилактика 691
 эпидемиология 684
 этиология 684
Состояние неотложное 820
Спирохетоз 407
Столбняк 589
 диагностика 594
 картина клиническая 592
 лечение 595
 новорожденные 594
 патогенез 591
 эпидемиология 590
 этиология 590
Суперинфекция 55
Т
Тельце
 Бабеша—Негри 361
 ретикулярное 423
 элементарное 423
Течение 31
Тиф
 брюшной 512
 диагностика 522
 картина клиническая 517
 классификация 519
 лечение 523
 осложнения 521
 патогенез 515
 профилактика 525
 течение 519
 эпидемиология 514
 этиология 512
сыпной 396
 диагностика 398
 картина клиническая 397
 лечение 399
 патогенез 397
 профилактика 399
 эндемический 399
 картина клиническая 400
 профилактика 400
 эпидемиология 399
 этиология 399
 эпидемиология 396
 этиология 396
Токсигенность 18
Токсокароз 657
 диагностика 660
 картина клиническая 659
 лечение 661
 патогенез 659
 профилактика 662
 эпидемиология 658
 этиология 657
Токсоплазмоз 615
 врожденный 620
 диагностика 621
 картина клиническая 618
 лечение 622
 патогенез 616
 приобретенный 618
 профилактика 622
 эпидемиология 616
 этиология 615
Тонзиллит стрептококковый 692
 диагностика 695
 картина клиническая 693
 лечение 695
 патогенез 693
 эпидемиология 692
Тонзиллофарингит 134
Трахент бактериальный 831
Трахеостомия 842
Трахома 434

- диагностика 436
 картина клиническая 435
 лечение 436
 патогенез 435
 эпидемиология 434
 Треугольник Филатова 687
 Трихинеллез 650
 диагностика 655
 картина клиническая 653
 лечение 656
 патогенез 652
 профилактика 656
 эпидемиология 652
 этиология 651
 Трихуроз 648
 диагностика 649
 картина клиническая 649
 лечение 650
 патогенез 648
 профилактика 650
 эпидемиология 648
 этиология 648
 Туляремия 807
 диагностика 812
 картина клиническая 809
 лечение 813
 патогенез 809
 профилактика 813
 эпидемиология 808
 этиология 807
- Ф**
- Фаг 62
 Фарингит стрептококковый 695
 Фарингоконъюнктивит 134
 Фасциит некротизирующий 702, 850
 Феномен Артюса 60
- Х**
- Характеристика клиническая 27
 Хламидиоз 422
 классификация 426
 патогенез 425
 респираторный 426
 диагностика 430
 картина клиническая 426
 лечение 431
 профилактика 431
 эпидемиология 425
 этиология 423
 Хламидофилез 422
 классификация 426
 патогенез 425
 эпидемиология 425
 этиология 423
 Холера 529
 диагностика 536
 картина клиническая 534
 лечение 537
 патогенез 533
 профилактика 538
 эпидемиология 532
 этиология 530
 Хориоменингит лимфоцитарный 356
 картина клиническая 357
 патогенез 357
 профилактика 358
 эпидемиология 356
 этиология 356
 Хроматография газо-жидкостная 43
- Ц**
- Цирроз печени 336
- Ш**
- Шигеллез 465
 Бойда 472
 диагностика 475
 Зонне 471
 картина клиническая 470
 классификация 472
 лечение 476
 патогенез 468
 профилактика 477
 течение 474
 Флекснера 472
 эпидемиология 467
 этиология 465
 Шок 846
 гиповолемический 848
 диагностика 847
 лечение 852
 распределительный 850
 рефрактерный 858
 септический 850
 стадии 846
- Э**
- Экзотоксин 18
 Экзикоз 63
 Эластометрия 48
 Энтерит 457

- Энтеробиоз 644
 диагностика 646
 картина клиническая 645
 лечение 646
 патогенез 645
 профилактика 647
 эпидемиология 644
 этиология 644
- Энтероколит 458
- Энцефалит
 вирусный 342
 комаринный 350
 диагностика 352
 лечение 353
 патогенез 351
 профилактика 353
 эпидемиология 350
 этиология 350
- клещевой 342
 диагностика 347
 картина клиническая 344
 лечение 348
 патогенез 344
 профилактика 349
 течение 345
 эпидемиология 343
 этиология 343
- краснушный 173
- летаргический 353
 диагностика 356
 картина клиническая 354
 лечение 356
 патогенез 354
 течение 355
 эпидемиология 353
 этиология 353
- Эпиглоттит 828
 диагностика 829
 картина клиническая 828
 лечение 830
- Эшерихиоз 478
 энтероаггегативный 495
 диагностика 496
 картина клиническая 496
 лечение 497
 патогенез 496
 эпидемиология 495
 этиология 495
- энтерогеморрагический 491
 диагностика 494
 картина клиническая 493
 лечение 494
 патогенез 492
 профилактика 495
 эпидемиология 492
 этиология 491
- энтероинвазивный 489
 диагностика 491
 картина клиническая 490
 патогенез 490
 эпидемиология 490
 этиология 489
- энтеропатогенный 480
 диагностика 484
 картина клиническая 482
 лечение 484
 патогенез 481
 профилактика 486
 течение 483
 эпидемиология 480
 этиология 480
- энтеротоксигенный 486
 диагностика 489
 картина клиническая 488
 лечение 489
 патогенез 487
 эпидемиология 487
 этиология 487
- этиология 478
- Я**
- Язва сибирская 814
 диагностика 817
 картина клиническая 815
 лечение 817
 патогенез 815
 профилактика 818
 эпидемиология 814
 этиология 814
- Ящур 366
 диагностика 369
 картина клиническая 368
 лечение 369
 патогенез 367
 профилактика 369
 эпидемиология 366
 этиология 366

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,
руководств для врачей, переводных изданий.

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами
Тел. 8 (495) 921-39-07

Учебное издание

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Под редакцией
Василия Федоровича Учайкина,
Ольги Васильевны Шамшевой

3-е издание

Главный редактор *О.В. Агафонова*
Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Менеджер проекта *А.М. Страхова*
Выпускающие редакторы *Е.В. Панченко, Т.В. Журавлёва*
Корректоры *Е.В. Кузнецова, Е.В. Васина*
Компьютерная верстка *Е.А. Боброва*
Дизайн обложки *И.Ю. Баранова*
Ведущий технолог *Ю.В. Поворова*

Подписано в печать 04.03.2022. Формат 70×100 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 74,17 усл. печ. л. Доп. тираж 1000 экз. Заказ №К-3092

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru; <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в АО «ИПК «Чувашия».
428019, г. Чебоксары, пр-т И. Яковлева, д. 13.

ISBN 978-5-9704-7032-9



9 785970 470329 >



УЧЕБНИК

В третьем издании учебника рассмотрены основные сведения по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, клинической картине, диагностике, лечению и профилактике основных инфекционных заболеваний у детей. Большое внимание уделено особенностям симптоматики, течения и лечения этих заболеваний у детей первого года жизни и новорожденных. Представлены данные об иммунологической реактивности детей разного возраста. Освещены вопросы профилактики внутрибольничных инфекций и перекрестного инфицирования. Отдельно рассмотрены проблемы вакцинопрофилактики и иммунореабилитации.

Учебник написан в соответствии с программой по инфекционным болезням у детей и предназначен студентам старших курсов медицинских вузов, врачам-интернам, педиатрам, инфекционистам и клиническим докторам.



ISBN 978-5-9704-7032-9



9 785970 470329 >



Инфекционные болезни

www.geotar.ru

www.medknigaservis.ru



УЧЕБНИК

В третьем издании учебника изложены основные сведения по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, клинической картине, диагностике, лечению и профилактике основных инфекционных заболеваний у детей. Большое внимание уделено особенностям симптоматики, течения и лечения этих заболеваний у детей первого года жизни и новорожденных. Представлены данные об иммунологической реактивности детей разного возраста. Освещены вопросы профилактики внутрибольничных инфекций и перекрестного инфицирования. Отдельно рассмотрены проблемы вакцинопрофилактики и иммунореабилитации.

Учебник написан в соответствии с программой по инфекционным болезням у детей и предназначен студентам старших курсов медицинских вузов, врачам-интернам, педиатрам, инфекционистам и клиническим докторам.



ISBN 978-5-9704-7032-9



**Инфекционные
болезни**

www.geotar.ru

www.medknigaservis.ru