

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

Кафедра инфекционных болезней

**ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ
С ДЕТСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

Рекомендовано учебно-методическим объединением
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию
в качестве пособия для студентов учреждений высшего
образования, обучающихся по специальности 1-79 01 04
«Медико-диагностическое дело»,
при поддержке гранта Президента Республики Беларусь
в образовании

Под редакцией профессора Н. В. Матиевской

В двух частях

Часть 1

Гродно
ГрГМУ
2023

УДК 616.9+616.9-0532(0-85.8)

ББК 55.14+57.33я73

И-74

Авторы: зав. каф. инфекционных болезней ГрГМУ, д-р мед. наук, проф.
Н. В. Матиевская;
доц. каф. клинической лабораторной диагностики и иммунологии
ГрГМУ, канд. мед. наук, доц. И. А. Курстак;
доц. каф. инфекционных болезней ГрГМУ, канд. мед. наук
С. А. Черняк;
первый заместитель министра здравоохранения Республики
Беларусь, канд. мед. наук, доц. Е. Н. Кроткова.

Рецензенты: зав. каф. инфекционных болезней учреждения образования
«Гомельский государственный медицинский университет», д-р
мед. наук, доц. Е. Л. Красавцев;
каф. детских инфекционных болезней учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Учебное пособие издано при поддержке
Гранта Президента Республики Беларусь в образовании

Инфекционные болезни с детскими инфекциями : пособие для
И-74 студентов учреждений высшего образования, обучающихся по
специальности 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело» : в 2-х ч. /
Н. В. Матиевская [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2023. – Ч.1. – 504 с.
ISBN 978-985-595-769-1.
ISBN 978-985-595-770-7 (общий).

Учебное пособие «Инфекционные болезни с детскими инфекциями» в 2 частях по специальности «медико-диагностическое дело» разработано как базовое учебное пособие для студентов медико-диагностического факультета по специальности «медико-диагностическое дело» при изучении дисциплины «Инфекционные болезни с детскими инфекциями» с акцентом на раздел лабораторной диагностики инфекционных болезней. В учебном пособии отражены новые знания по дисциплине, связанные с появлением новых возбудителей (SARS Cov-2) и болезней, совершенствованием методов диагностики и лечения, изменением подходов к мониторингу и профилактики инфекционных болезней. Учебное пособие может быть использовано студентами других факультетов медицинских университетов и врачей разных специальностей, оказывающих медицинскую помощь пациентам с инфекционными болезнями.

УДК 616.9+616.9-0532(0-85.8)

ББК 55.14+57.33я73

ISBN 978-985-595-769-1

ISBN 978-985-595-770-7 (общий)

© ГрГМУ, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ	9
Часть 1. ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ.....	11
Раздел 1. ОБЩАЯ ЧАСТЬ	11
1.1 Учение об инфекциях и инфекционном процессе	11
1.2 Методы диагностики инфекционных болезней и принципы лечения инфекционных пациентов	25
1.2.1 Лабораторные методы исследования в диагностике инфекционных заболеваний	27
1.2.2 Общеклинические методы диагностики инфекционных болезней	29
1.2.3 Специальные методы диагностики инфекционных болезней .	34
1.3 Принципы лечения пациентов с инфекционными болезнями	43
1.4 Организация оказания медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями.....	51
1.4.1 Устройство и режим работы инфекционного стационара.....	56
1.4.2 Организация медицинской помощи в пандемию COVID-19...	59
Вопросы и задания к разделу «Методы лабораторной диагностики инфекционных болезней» и «Организация оказания медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями»	65
Раздел 2. ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ	68
2.1 Острые кишечные инфекции	68
2.1.1 Брюшной тиф и паратифы А и В.....	68
2.1.2 Шигеллёз.....	77
2.1.3 Иерсиниозы (кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез)	85
2.1.4 Амебиаз.....	94
2.1.5 Лямблиоз.....	101
2.1.6 Сальмонеллёз	106
2.1.7 Холера	113
2.1.8 Пищевые токсикоинфекции.....	121
2.1.9 Ботулизм	127
2.1.10 Вирусные гастроэнтериты	134

2.1.11 Эшерихиозы	140
Вопросы и задания к разделу «Острые кишечные инфекции»	147
2.2 Вирусные гепатиты с энтеральным и парентеральным механизмом передачи	149
2.2.1 Гепатит А	149
2.2.2 Гепатит Е	159
2.2.3 Гепатит С	164
2.2.4 Гепатит В	172
2.2.5 Гепатит D	181
Вопросы и задания к разделу «Вирусные гепатиты»	185
2.3 Острые респираторные инфекции	186
2.3.1 Грипп	186
2.3.2 Парагрипп	198
2.3.3 Аденовирусная инфекция	207
2.3.4 Респираторно-синцитиальная инфекция (РС-инфекция)	217
2.3.5 Хламидийная инфекция (Chlamydia pneumoniae-инфекция)	227
2.3.6. Микоплазмоз респираторный, вызванный Mycoplasma pneumoniae	232
2.3.7 COVID-19	243
Вопросы и задания к разделу «Острые респираторные инфекции» ...	266
2.4 ВИЧ-инфекция. СПИД-ассоциированные болезни	267
Вопросы и задания к разделу «ВИЧ-инфекция. Оппортунистические инфекции»	291
2.5 Гельминтозы	293
2.5.1 Аскаридоз	295
2.5.2 Трихоцефалёз	301
2.5.3 Энтеробиоз	304
2.5.4 Токсокароз	308
2.5.5 Трихинеллёз	315
2.5.6 Тениоз. Цистицеркоз	324
2.5.7 Тениаринхоз	331
2.5.8 Дифиллоботриоз	334

2.5.9 Описторхоз	339
Вопросы и задания к разделу «Гельминтозы»	345
2.6 Трансмиссивные инфекции	347
2.6.1 Клещевой энцефалит	347
2.6.2 Болезнь Лайма	355
2.6.3 Малярия	365
2.6.4 Сыпной тиф	379
Вопросы и задания к разделу «Трансмиссивные инфекции»	390
2.7 Особо опасные инфекции	392
2.7.1 Чума	392
2.7.2 Желтая лихорадка	406
2.7.3 Контагиозные геморрагические лихорадки	413
Вопросы и задания к разделу «Особо опасные инфекции»	427
2.8 Зоонозные инфекции	428
2.8.1 Туляремия	428
2.8.2 Бруцеллез	437
2.8.3 Лептоспироз	448
2.8.4 Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	454
2.8.5 Бешенство	462
2.8.6 Сибирская язва	468
2.8.7 Столбняк	476
Вопросы и задания к разделу «Зоонозные инфекции»	489
Литература	492

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ	—	антибиотики
АГ	—	антиген
АД	—	артериальное давление
АлАТ	—	аланинаминотрансфераза
АРП	—	антиретровирусные препараты
АРТ	—	антиретровирусная терапия
АсАТ	—	аспартатаминотрансфераза
АТ	—	антитело
БАК	—	биохимический анализ крови
БВВМ	—	болезнь, вызванная вирусом Марбург
БВВЭ	—	болезнь, вызванная вирусом Эбола
БГСА	—	β -гемолитический стрептококк группы А
в/в	—	внутривенно
ВГА	—	вирус гепатита А
ВГВ	—	вирус гепатита В
ВГD	—	вирус гепатита D
ВГЕ	—	вирус гепатита Е
ВГС	—	вирус гепатита С
ВДП	—	верхние дыхательные пути
ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека
ВН	—	вирусная нагрузка
ВПГ	—	вирус простого герпеса
ВЭБ	—	вирус Эпштейна-Барр
ГКС	—	глюкокортикостероиды
ГЛПС	—	геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ИБ	—	инфекционная болезнь
ИБТ	—	иммунный блоттинг
ИВЛ	—	инвазивная вентиляция легких
ИИ	—	ингибиторы интегразы
ИЛ-1	—	интерлейкин-1
ИЛ-6	—	интерлейкин-6
ИП	—	инкубационный период

ИТШ	—	инфекционно-токсический шок
ИФ	—	ингибиторы фузии
ИФА	—	иммуноферментный анализ
ИХЛА	—	иммунохемилюминесцентный анализ
КЭ	—	клещевой энцефалит
ЛБ	—	Лайм-боррелиоз
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛЖВ	—	люди, живущие с ВИЧ
ЛС	—	лекарственные средства
МИ	—	менингококковая инфекция
НИВЛ	—	неинвазивная вентиляция легких
НМГ	—	низкомолекулярные гепарины
НПВС	—	нестероидные противовоспалительные средства
ОАК	—	общий анализ крови
ОЗ	—	оппортунистические заболевания
ОИ	—	оппортунистические инфекции
ОПН	—	острая почечная недостаточность
ОРДС	—	острый респираторный дистресс-синдром
ПТИ	—	пищевые токсикоинфекции
ПрЭП	—	предэкспозиционная профилактика
ПЭП	—	постэкспозиционная профилактика
ПЦП	—	пневмоцистная пневмония
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РБ	—	Республика Беларусь
РИФ	—	реакция иммунофлюоресценции
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
РНГА	—	реакция непрямой гемоагглютинации
РПГА	—	реакция прямой гемоагглютинации
РС-инфекция	—	респираторно-синцитиальная инфекция
РСК	—	реакция связывания комплимента
РФ	—	Российская Федерация
СМЖ	—	спинномозговая жидкость
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
СПИД	—	синдром приобретенного иммунодефицита
СРБ	—	С-реактивный белок

ССВО	– синдром системного воспалительного ответа
Тр/СФМ	– триметоприм/сульфаметоксазол
ФНО	– фактор некроза опухолей
ХГВ	– хронический гепатит В
ХГС	– хронический гепатит С
ЦМВ	– Цитомегаловирус
ЦНС	– центральная нервная система
ЦП	– цирроз печени
ЦТЛ	– цитотоксические лимфоциты
ЧД	– частота дыхания
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭВ	– энтеровирусы
ЭВИ	– энтеровирусная инфекция
CDC	– центр по контролю заболеваемости (Атланта, США)
HAV	– вирус гепатита А
HBV	– вирус гепатита В
HCV	– вирус гепатита С
IgA	– иммуноглобулины А
IgG	– иммуноглобулины G
IgM	– иммуноглобулины М
FiO ₂	– фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
PaO ₂	– парциальное напряжение кислорода
SpO ₂	– сатурация O ₂
VVZ	– вирус Varicella zoster

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные болезни в XXI веке продолжают сохранять актуальность, социальную значимость, несмотря на научно-технический прогресс и достигнутые глобальные успехи в медицине. Пандемия COVID-19 подтвердила, что человечество далеко от победы над инфекционными болезнями. Актуальность инфекционной патологии на современном этапе подтверждается тем, что еще в доковидный период 25% смертности в мире было связано с инфекционными и паразитарными заболеваниями. Среди ведущих 10 причин смерти в 2019 г. отмечены такие инфекционные болезни, как острые кишечные инфекции, инфекционные болезни нижних дыхательных путей, малярия, туберкулез, инфекции плода и новорожденных (ВОЗ, 2021 г.).

Наряду с актуальностью длительно существующих инфекционных болезней (туберкулез, менингококковая инфекция, брюшной тиф, малярия, корь и др.) происходит идентификация «новых» возбудителей и инфекционных болезней, которые были открыты во второй половине XX века и в XXI веке: ВИЧ-инфекция, гепатиты E, C, Лайм-боррелиоз, вирусные лихорадки Ласса, Эбола, Марбург и другие.

Пандемия SARS Cov-2 – яркий пример эволюции ранее известных коронавирусов, имевших черты сезонных нетяжелых респираторных инфекционных болезней. Предшественники SARS Cov-2 – SARS Cov и MERS – характеризуются тяжелым течением, высокой частотой летальных исходов, однако они не получили пандемического распространения. Новый коронавирус, идентифицированный в конце 2019 г., преодолев биологический барьер между животными и человеком, приобрел черты антропонозной инфекции с преимущественно воздушно-капельным путем передачи, приводит к тяжелому течению заболевания, часто с неблагоприятным исходом у пациентов с наличием сопутствующей хронической патологии. Огромные ресурсы в мире в настоящее время направлены на борьбу с пандемией COVID-19.

В клиническую практику внедряются новые современные средства лечения инфекционных болезней, такие как препараты прямого противовирусного действия для лечения гепатита С, антиретровирусные препараты – для ВИЧ-инфекции и другие, что позволяет ставить вопрос о глобальной элиминации ряда инфекционных болезней – вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции и других.

В связи с этим огромное значение придается своевременной диагностике инфекционных болезней, грамотному использованию возможностей лабораторной диагностической базы. В данном учебном пособии представлены наиболее актуальные социально-значимые инфекционные болезни, описаны современные методы лабораторной диагностики инфекционных болезней, представлено их клинико-диагностическое значение, преимущества и недостатки разных методов.

К книге привязаны QR-коды, которые позволяют получить доступ к каналу на YouTube, где можно просмотреть короткие авторские видеоролики по выполнению разных методов лабораторной диагностики инфекционных болезней. В конце каждого раздела учебного пособия имеются вопросы и задания для самоконтроля полученных знаний учащимися. Книга будет полезна студентам медицинских вузов при изучении дисциплин «Инфекционные болезни», «Детские инфекции», а также врачам, оказывающим медицинскую помощь пациентам с инфекционными болезнями.

ЧАСТЬ 1.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Раздел 1. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

1.1 Учение об инфекциях и инфекционном процессе

Термин *«инфекционные болезни»* предложил немецкий врач Гуфеланд в середине XIX ст., когда было доказано, что причиной этих болезней выступают микроорганизмы.

В 1798 г. Фридрих Вильгельм III поставил Гуфеланда во главе медицинского училища при берлинской клинике Шарите. С основанием Берлинского университета Гуфеланд в 1809 г. занял кафедру патологоанатомии. Помимо королевской семьи, он лечил Гёте, Шиллера, Гердера. Основал в Берлине медицинский институт.

Первая кафедра инфекционных болезней в дореволюционной России была организована в 1896 г. при Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге. С 1923 г. кафедры инфекционных болезней были открыты во всех мединститутах Советского Союза.

В 1928 г. на базе кафедры факультетской терапии, размещенной во 2-й клинической больнице г. Минска, был организован доцентский курс инфекционных болезней. Его возглавлял доцент Б. И. Трусевич, впоследствии известный кардиолог и академик Национальной академии наук Белоруссии. В 1933 г. на базе Минской инфекционной больницы была создана первая в нашей республике кафедра инфекционных болезней Минского медицинского института. Первый заведующий кафедрой – профессор В. В. Космачевский. Он и его сотрудники занимались изучением патогенеза, клиники и лечения брюшного тифа.

Кафедра инфекционных болезней в Гродненском государственном медицинском институте свою деятельность начала с сентября 1962 г. Первым заведующим был избран кандидат медицинских наук, доцент А. И. Хочава. В 1972 г.

организован курс детских инфекций, который возглавил В. С. Васильев, а в 1977 г., после отъезда А. И. Хочавы, он возглавил кафедру. Образование двух кафедр – кафедры инфекционных болезней лечебного факультета (зав. кафедрой профессор В. М. Цыркунов) и кафедры инфекционных болезней педиатрического факультета (зав. кафедрой профессор В. С. Васильев) – произошло в 1990 г., в 1998 г. кафедры объединились в единую кафедру инфекционных болезней, которая функционирует и в настоящее время. С 2016 г. кафедрой заведует д-р мед. наук, проф. Н. В. Матиевская.

В настоящее время на кафедре преподаются 6 дисциплин: инфекционные болезни, детские инфекции, эпидемиология, тропические болезни, профилактика внутрибольничных инфекций, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, проводятся курсы по инфекционным болезням факультета повышения квалификации врачей (гепатология, тропические болезни, острые респираторные инфекции), переподготовка врачей по общей врачебной практике.

Термин «*инфекция*» (от лат. infectio – «загрязнение, заражение» и inficere – «загрязнять») представляет собой широкое общебиологическое понятие, характеризующее проникновение патогенного возбудителя (вируса, бактерии и др.) в другой, более высокоорганизованный растительный или животный организм и последующее их антагонистическое взаимоотношение.

Инфекционный процесс – это ограниченное во времени, сложное взаимодействие биологических систем микро- (возбудителя) и макроорганизма, протекающее в определенных условиях внешней среды, проявляющееся на субмолекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. Таким образом, инфекционный процесс рассматривается как сложное взаимодействие трех компонентов: возбудителя инфекционной болезни (микроорганизм), макроорганизма, комплекса разнообразных факторов внешней среды.

Микроорганизм определяет специфическое течение инфекционного процесса. Нозологическая форма,

длительность, тяжесть и исход инфекционной болезни определяется комплексом факторов – исходного состояния макроорганизма, факторов возбудителя инфекционных болезней (ИБ) (патогенность, вирулентность, устойчивость к этиотропным лекарственным препаратам, инфицирующая доза и др.), опосредованного влияния разных факторов внешней среды, которые могут снижать или повышать восприимчивость, реактивность макроорганизма.

Необходимо учитывать многообразие факторов, на фоне которых происходит взаимодействие между микро- и макроорганизмом: экологические (загрязнение почвы, воды, продуктов питания), генетические и биологические факторы, физические факторы внешней среды (температура окружающей среды, влажность и т. д.), социально-политические и экономические факторы (условия жизни, уровень зарплаты, доступность социальной и медицинской помощи и т. д.).

Пример влияния генетических и биологических факторов на течение инфекционного процесса – выработка резистентности к определенным антибиотикам микроорганизмами. С другой стороны, известна генетически детерминированная невосприимчивость человека к ряду возбудителей инфекционных болезней. Так, носители мутации дельта 32 в гене CCR5 остаются невосприимчивы к вирусу иммунодефицита человека, носители мутации гена B-Globin невосприимчивы к заражению малярией.

Инфекционная болезнь – это конкретная форма проявления инфекционного процесса, отражающая степень его развития, имеющая характерные нозологические признаки.

Необходимо понимать, что термины «инфекционный процесс» и «инфекционная болезнь» неравнозначны. Инфекционная болезнь – наиболее выраженная форма инфекционного процесса, индивидуальный случай инфекционного процесса, сопровождающийся разными степенями нарушения гомеостаза, определяющийся клинически и лабораторно.

Инфекционные болезни – это обширная группа болезней, вызванных разного рода возбудителями (бактериями, вирусами, грибами, простейшими и т. д.).

Характерные черты инфекционных болезней:

1. Специфичность этиологического агента – вирус кори вызывает корь, для возникновения ботулизма необходимо употребление с пищей ботулотоксина, продуцируемого в анаэробных условиях вегетативной формой *Clostridium botulinum*, *Salmonella enteritidis* – вызывает сальмонеллез, в то время как *Salmonella typhi* – брюшной тиф.

2. Наличие эпидемического процесса (контагиозность):

- источник инфекции;
- механизм передачи;
- восприимчивый организм.

Сроки заразности различаются при разных инфекционных болезнях. Так, при ряде гемоконтактных инфекций (ВИЧ, хронический гепатит В) инфицированный человек остается заразным в течение всей жизни.

3. Цикличность течения – инфекционное заболевание проходит ряд закономерных стадий развития, завершаясь в большинстве случаев выздоровлением и полной элиминацией возбудителя (грипп, ОРИ, ротавирусная инфекция, гепатит А и другие).

4. Формирование иммунитета – образование в организме специфических иммунных клеток (например, Т-лимфоциты памяти, антитела к возбудителям).

5. Способность к массовому (эпидемическому) распространению, возникновению пандемий (COVID-19, холера).

Инфекционная болезнь по длительности течения может быть острой, затяжной и хронической.

Острая циклическая инфекция заканчивается элиминацией (удалением) возбудителя или смертью пациента. Продолжительность острой инфекции от начала заболевания до выздоровления не превышает трех месяцев. При затяжном течении процесс выздоровления затягивается, продолжительность заболевания составляет более трех, но

менее шести месяцев. Заболевание завершается элиминацией возбудителя и не переходит в хроническую форму.

При *хронической инфекции* возбудитель длительно сохраняется в организме (это состояние – персистенция). Для персистенции микроорганизмы выработали ряд механизмов – внутриклеточная локализация (укрываются в клетке), переход в не имеющие клеточной стенки L-формы микроорганизмов, антигенная мимикрия (совпадение по химическому составу антигенных детерминант микроба и клеток хозяина), укрытие в локальных очагах и забарьерных органах (головной мозг). Для вирусов дополнительные факторы персистенции – интеграция генома вируса с хромосомой клетки-мишени, недоступность действию антител, наличие дефектных вирусных частиц, слабая индукция иммунного ответа и другие.

Персистенция в организме и периодическая смена хозяина – два основных механизма поддержания микробных популяций.

По степени распространения инфекционный процесс может быть локальным и генерализованным.

Локальный инфекционный процесс – возбудитель сосредоточен в определенном очаге, не выходя за его пределы. Если микроорганизм способен диссеминироваться в макроорганизме, возникает *генерализованный* процесс. Возбудитель способен распространяться из первичного очага в макроорганизме разными путями:

- лимфогенный (по лимфатической системе);
- гематогенный (по кровяным сосудам);
- нейрогенный (периневрально), например вирус бешенства.

По выраженности клинических проявлений выделяют манифестные и бессимптомные (инаппарантные) формы инфекционных болезней.

Манифестный инфекционный процесс – это инфекционная болезнь с клиническими признаками заболевания, которая может быть типичной, атипичной, острой, хронической. При манифестных формах у пациента имеются

разнообразные жалобы и клинические симптомы (лихорадка, экзантема, тошнота, рвота, боли разной локализации, диарея и другие симптомы).

Бессимптомный (инаппарантный) инфекционный процесс характерен для латентной инфекции. При латентной инфекции размножение возбудителя в организме человека не сопровождается клиническими проявлениями заболевания. Инфицирование человека в таком случае подтверждается наличием специфических антител, изменений при лабораторных исследованиях (повышение активности АлАТ, АсАТ при вирусных гепатитах, эозинофилия – при гельминтозах и др.). Пример латентной инфекции – токсоплазмоз у иммунокомпетентных пациентов, бессимптомная стадия ВИЧ-инфекции. Хронический гепатит С у большинства пациентов длительное время не проявляется клинически, в связи с чем получил название «ласкового убийцы». Бессимптомные формы заболевания имеют огромное эпидемиологическое значение, так как пациенты, не имея клинических проявлений заболевания, не обращаются за медицинской помощью, не знают о своем инфекционном заболевании, являются резервуаром инфекции, поддерживают эпидемический процесс, распространение инфекционных заболеваний в популяции.

Периоды (стадии) инфекционной болезни

Инфекционные заболевания характеризуются цикличностью, сменой периодов.

1. *Инкубационный период (ИП)* – время от момента заражения до первых клинических признаков заболевания (процесс активного размножения возбудителя). Продолжительность ИП варьирует в зависимости от вида возбудителя (например, от нескольких часов при гриппе, пищевых токсикоинфекциях, до 180 дней при гепатите В), инфицирующей дозы возбудителя (например, при глистных инвазиях продолжительность ИП обратно пропорциональна

объему инвазивной стадии гельминта, которую получил пациент).

2. *Продромальный период (период предвестников)* – характеризуется общими неспецифическими проявлениями: недомоганием, головной болью, повышением температуры и другими симптомами преимущественно токсического генеза. Например, катаральный период при кори проявляется симптомами ОРВИ (высокая температура тела, кашель, ринит, конъюнктивит), длится до 3-4 дней; продромальный период при вирусных гепатитах может протекать с симптомами ОРИ, диспепсических нарушений, артралгиями, сыпями и др., длится от нескольких дней до 2 недель.

3. *Период развития (разгара) болезни* характеризуется типичными (специфическими) для данной инфекционной болезни клиническими проявлениями (например, геморрагическая сыпь при менингококкцемии, желтуха – при острых вирусных гепатитах, диарея – при острых кишечных инфекциях). Клинические проявления в этой стадии, степень их выраженности зависят от клинической формы заболевания, ее тяжести, характера возникших осложнений заболевания, преморбидного состояния пациента.

4. *Период реконвалесценции (выздоровления)*. В этот период при ряде заболеваний характерно возникновение рецидивов (малярия, брюшной тиф, псевдотуберкулез). Обострение заболевания отличается от рецидива тем, что оно возникает на фоне сохраняющейся клинической симптоматики заболевания.

5. *Исход болезни*. В качестве исхода болезни может наступить выздоровление, развиться носительство возбудителя (брюшной тиф), хронизация инфекционной болезни (гепатит В, гепатит С, бруцеллёз), остаточные явления (судорожный синдром, стойкие парезы, параличи после нейроинфекций, гепатомегалия при остром вирусном гепатите), летальный исход.

Бактерио-, вирус-, паразитоносительство – носительство и выделение возбудителей инфекционных болезней при отсутствии видимых признаков заболевания. Может наблюдаться как при латентной инфекции, так и после перенесенного инфекционного заболевания. Особое значение

при некоторых инфекциях имеют хронические носители (брюшной тиф, сальмонеллёз).

В зависимости от длительности выделения возбудителей в исходе инфекционной болезни выделяют острое носительство – до трех месяцев; хроническое – выделение возбудителя свыше трех месяцев.

Здоровое «транзиторное» носительство – выделение возбудителя при отсутствии клинических, патоморфологических, иммунологических признаков заболевания, может выявляться при обследовании эпидемических очагов инфекционных болезней.

Носитель выделяет меньше возбудителей, чем пациент, но его эпидемическая опасность как источника инфекции велика, зависит от профессии (носитель возбудителя кишечной инфекции особо опасен, если работает на пищевом предприятии, носитель дифтерийного микроба – при работе в детских учреждениях), жилищных условий, санитарно-гигиенических навыков и т. п.

Инфекционное заболевание возникает не при каждом попадании патогенного микроорганизма в организм человека.

Требуются следующие определенные условия для реализации инфекционного процесса как болезни:

- *Достаточная доза микроорганизмов.* Так, при чуме достаточно нескольких бактериальных клеток, дизентерии – десятков, для некоторых возбудителей – тысяч – сотен тысяч.
- *Естественный путь проникновения.* Существует понятие о *входных воротах инфекции*, разных для различных групп инфекций – раневых, респираторных, кишечных, урогенитальных – с разными механизмами заражения и входными воротами инфекции (глаза, кожа, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система и др.).
- *Характеристика возбудителя, его болезнетворные свойства, способность преодолевать защитные механизмы хозяина;*

- *состояние организма хозяина* (наследственная гетерогенность человеческой популяции по восприимчивости к инфекции, пол, возраст, состояние иммунной, нервной и эндокринной системы, образ жизни, природные и социальные условия жизни человека и др.).

Патогенность («рождающий болезнь») – способность микроорганизма вызвать заболевание; это отличительный, генетически закрепленный признак микроорганизма. Патогенность характеризует видовые *генетические* особенности микроорганизмов, их генетически детерминированные характеристики, позволяющие преодолеть защитные механизмы хозяина, проявить свои патогенные свойства.

Основные факторы патогенности микроорганизмов – адгезины, ферменты патогенности, подавляющие фагоцитоз вещества, микробные токсины, в определенных условиях, капсула, подвижность микробов. Токсигенность и инвазивность имеют самостоятельный генетический контроль, часто находятся в обратной зависимости (возбудитель с высокой токсигенностью может обладать низкой инвазивностью и наоборот).

Вирулентность – *фенотипическое* (индивидуальное) количественное выражение патогенности (патогенного генотипа). Вирулентность связана с токсигенностью (способностью образования токсинов) и инвазивностью (способностью проникать в ткани хозяина, размножаться и распространяться). Вирулентность может варьировать и может быть определена лабораторными методами (чаще – DL50 – 50% летальная доза – количество патогенных микроорганизмов, позволяющая вызвать гибель 50% зараженных животных).

Адгезины и факторы колонизации – чаще поверхностные структуры бактериальной клетки, с помощью которых бактерии распознают рецепторы на мембранах клеток, прикрепляются к ним и колонизируют ткани. Функцию адгезии выполняют пили, белки наружной мембраны, липополисахарид (ЛПС), тейхоевые кислоты, гемагглютинины вирусов. Адгезия

– пусковой механизм реализации патогенных свойств возбудителей.

Факторы инвазии, проникновения в клетки и ткани хозяина. Микроорганизмы могут размножаться вне клеток, на мембранах клеток, внутри клеток. Бактерии выделяют вещества, способствующие преодолению барьеров хозяина, их проникновению и размножению. У грамотрицательных бактерий это обычно белки наружной мембраны. К этим же факторам относятся ферменты патогенности.

Ферменты патогенности – это факторы агрессии и защиты микроорганизмов. Способность к образованию экзоферментов во многом определяет инвазивность бактерий, возможность проникать через слизистые, соединительнотканые и другие барьеры. К ним относятся разные литические ферменты: гиалуронидаза, коллагеназа, лецитиназа, нейраминидаза, коагулаза, протеазы.

Важнейшие факторы патогенности – токсины, которые можно разделить на две большие группы – экзотоксины и эндотоксины.

Экзотоксины продуцируются во внешнюю среду (организм хозяина), обычно белковой природы, могут проявлять ферментативную активность, секретироваться как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями. Они обладают высокой токсичностью, термически нестойки, часто проявляют антиметаболические свойства. Экзотоксины проявляют высокую иммуногенность и вызывают образование специфических нейтрализующих антител антитоксинов. По механизму действия и точке приложения экзотоксины различаются. Выделяют цитотоксины, энтеротоксины, дерматонекротоксины, мембранотоксины (гемолизины, лейкоцидины), функциональные блокаторы (холероген), эксфолианты и эритрогенины. Микробы, способные продуцировать экзотоксины, называют токсигенными.

Эндотоксины высвобождаются только при гибели бактерий, характерны для грамотрицательных бактерий (менингококк), представляют собой сложные химические соединения клеточной стенки – липополисахариды (ЛПС).

Токсичность определяется липидом А, токсин относительно термостоек; иммуногенные и токсические свойства выражены более слабо, чем у экзотоксинов.

Наличие капсул у бактерий затрудняет начальные этапы защитных реакций – распознавание и поглощение (фагоцитоз). Существенный фактор инвазивности – подвижность бактерий, обуславливающая проникновение микробов в клетки и в межклеточные пространства.

Факторы патогенности контролируются: генами хромосомы, генами плазмид, а также генами, привнесенными умеренными фагами.

По способности вызывать заболевания микроорганизмы можно *разделить на патогенные, условно-патогенные, непатогенные.*

Облигатные патогены – высокопатогенные микроорганизмы, способные проникать во внутреннюю среду организма человека, размножаться в разных его органах и тканях, закономерно вызывать инфекционные болезни.

Условно-патогенная флора – микроорганизмы, адаптированные к существованию в нестерильных частях организма человека, связанных с окружающей средой (кожные покровы, желудочно-кишечный тракт, верхние отделы дыхательных путей). Они относятся к эндогенной микрофлоре человека, различаются по вирулентности. Некоторые из них (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) способны вызывать заболевание при снижении резистентности организма. К условно-патогенным микроорганизмам относятся также свободноживущие в окружающей среде микроорганизмы, которые при попадании на эпителиальные поверхности или во внутреннюю среду человека вызывают заболевание (*Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp* и другие). В определенных условиях (иммунодефицитные состояния, травмы и операции с проникновением микроорганизмов в ткани) они могут вызывать инфекционные болезни.

К микроорганизмам, не имеющим значения в инфекционной патологии человека, относится большинство микроорганизмов, обитающих в почве, воздухе и воде,

поскольку условия для их существования в организме человека отсутствуют.

Классификации инфекционных болезней

Одна из наиболее распространенных – классификация Л. В. Громашевского, построенная в зависимости от локализации возбудителя в организме и механизма его передачи, что позволяет выделить 4 группы ИБ:

- кишечные инфекции (с фекально-оральным механизмом передачи);
- инфекции дыхательных путей (с воздушно-капельным механизмом передачи);
- кровяные или трансмиссивные инфекции (трансмиссивный механизм передачи с помощью переносчиков-насекомых);
- инфекции наружных покровов (с контактным механизмом передачи).

Но в настоящее время кроме горизонтальных механизмов передачи, которые выделял Л. В. Громашевский, известно, что существуют пятый вертикальный механизм передачи и группа врожденных инфекций. Помимо того, выделяются инфекции с множественными механизмами передачи, например, ВИЧ-инфекция, чума и другие. В связи с этим классификация Л. В. Громашевского не отражает все известные к настоящему времени инфекционные болезни.

В зависимости от источника инфекции выделяют:

Экзогенные инфекции – инфекции, возникающие при проникновении возбудителя извне.

Эндогенные (аутоинфекции) – инфекции, вызываемые собственной условно-патогенной флорой вследствие снижения защитных сил организма, вызванного неблагоприятным воздействием факторов окружающей среды (антибиотико-ассоциированная диарея, вызванная *Cl. difficile*).

Исходя из количества возбудителей ИБ, выделяют:

Моноинфекции – инфекционные болезни, вызванные одним видом микроорганизмов.

Микст-инфекции – инфекционные болезни, вызванные одновременно несколькими видами микроорганизмов (острые респираторные вирусные инфекции часто протекают как микст-инфекции: грипп и аденовирусная инфекция и др.).

– *Коинфекция* – развитие инфекционного процесса при одновременном заражении двумя (или более) возбудителями (коинфекция ВИЧ и ВГС, вирусами гепатитов В и Д).

– *Суперинфекция* – развитие инфекционного процесса при инфицировании новым возбудителем до ликвидации первичной инфекционной болезни. Например, острый гепатит Д на фоне хронического гепатита В.

В основу *экологической классификации* ИБ положен принцип специфической для возбудителя среды обитания, без которой он не может существовать как биологический вид:

- *антропонозы* – инфекции, при которых основной средой обитания возбудителей служит организм человека (корь, краснуха, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, брюшной тиф, менингококковая инфекция и др.); источник инфекции – человек;
- *зоонозы и зооантропонозы* – инфекции, при которых основная среда обитания возбудителей – организм животного, служащий источником инфекции для человека (бруцеллез, орнитоз, туляремия, чума, бешенство и др.);
- *сапронозы и зоосапронозы* – заболевания, возбудители которых обитают в абиотической (неживой) среде – почва, водоемы и др. (ботулизм, столбняк, легионеллез, сибирская язва и др.).

Существует *Международная классификация* инфекционных болезней, согласно которой выделяют следующие группы ИБ:

- кишечные инфекции;
- туберкулез;
- бактериальные зоонозы;
- другие бактериальные заболевания;
- полиомиелит и энтеровирусные болезни центральной нервной системы;

- вирусные заболевания, сопровождающиеся высыпаниями;
- вирусные заболевания, которые передаются членистоногими;
- другие вирусные заболевания;
- риккетсиозы и другие инфекции, передаваемые членистоногими;
- сифилис и другие венерические инфекции;
- заболевания, которые вызываются спирохетами;
- грибковые заболевания (микозы);
- гельминтозы;
- другие инфекции и паразитарные заболевания.

Клиническая классификация учитывает особенности течения и исходов ИБ, что позволяет выделять:

1. Типичные (манифестные и др.) и атипичные (стертые, и др.).

2. Локализованные (носительство, кожные формы) или генерализованные (септические).

3. Другие (в зависимости от наличия наиболее демонстративного клинического признака: желтушные, безжелтушные, с высыпанием – экзантемой и др.) или ведущего клинического синдрома: диареи, ангины, лимфаденопатии и др.).

4. По степени тяжести:

- легкие;
- среднетяжелые;
- тяжелые;
- особо тяжелые (гомогенные).

5. По течению:

- острые;
- фульминантные (молниеносные).
- подострые;
- затяжные;
- хронические;

6. По осложнениям:

- специфические;
- неспецифические.

7. По исходам:

- благоприятный (выздоровление);
- неблагоприятный (хронизация, летальный исход).

Особо опасные инфекции (ООИ) – группа острых заразных заболеваний человека, которые способны к внезапному появлению, быстрому распространению и широкому охвату населения. ООИ характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью (чума, холера, сибирская язва, натуральная оспа, желтая лихорадка, туляремия и др.).

Некоторые особо опасные болезни выделены в группу *конвенционных (карантинных)*. *Конвенционная («карантинная» – от итал. carante)* – это болезнь, система информации и меры профилактики которой обусловлены международными соглашениями (конвенцией), т. е. это болезни, подпадающие под действие международных медико-санитарных правил и подлежащие международному санитарно-эпидемиологическому надзору (чума, холера, желтая лихорадка и др.).

1.2 Методы диагностики инфекционных болезней и принципы лечения инфекционных пациентов

Диагноз инфекционного заболевания основывается на анализе жалоб пациента, анамнеза болезни, анамнеза жизни, эпидемиологического анамнеза, результатов объективного осмотра и обследования пациента, в том числе инструментального обследования. И, как правило, диагностика инфекционных заболеваний не обходится без использования комплекса лабораторных методов. Современные лабораторные методы диагностики дают возможность верифицировать этиологию ИБ, что позволяет проводить эффективные противоэпидемические мероприятия, целенаправленную этиотропную терапию, снижать частоту неблагоприятных исходов ИБ, оценивать тяжесть течения, эффективность проводимой терапии. Однако для получения результатов лабораторных исследований требуется время. Так, результаты культурального метода при условии правильного забора и транспортировки биологического материала могут быть получены на пятые-седьмые сутки после посева на среду.

В связи с этим ключевое значение в ранней диагностике ИБ имеют анамнестические, клинико-эпидемиологические данные, результаты неспецифических лабораторных исследований крови, мочи, спинномозговой жидкости, инструментальных методов исследований.

Эпидемиологический анамнез – неотъемлемая часть анамнеза болезни при ИБ. Необходимо детально опросить пациента для выяснения возможного источника болезни и механизма передачи возбудителя (контакты с пациентами, переносящими подобное заболевание в сроки, соответствующие инкубационному периоду заболевания, контакт с животными, в том числе профессиональный). Важно уточнить пребывание пациента в эндемичных регионах по предполагаемому заболеванию (в жарких странах при малярии, лейшманиозе, шистосомозе и т. д.). Были ли факторы, способствующие передаче возбудителей ИБ, например, укусы насекомыми (клещевой энцефалит, малярия, Лайм-боррелиоз), купание в водоемах с пресной водой (лептоспироз), характер профессиональной деятельности человека (сельскохозяйственный работник, медицинский работник, контактирующий с кровью и ее препаратами, выполняющий инвазивные процедуры), употребление недоброкачественных продуктов питания и др. Важно установить информацию об условиях быта, характере питания, соблюдения личной гигиены, об иммунном статусе пациента.

Информация о проведенных профилактических прививках, их кратности, сроках проведения, поствакцинальных осложнениях и способе введения вакцины также позволяют составить картину о возможности наличия у пациента специфического поствакцинального иммунитета к заболеванию. Важно также выяснить перенесенные в прошлом ИБ, так как при многих ИБ формируется стойкий постинфекционный иммунитет (корь, краснуха, ветряная оспа и др.).

Клинические симптомы – признак болезни, определяемый при клиническом или лабораторном (или любом другом) обследовании. Синдром – группа признаков, связанных единым патогенезом.

Исходя из диагностической значимости, существует классификация симптомов (по Билибину А. Ф.):

- *наводящие* – встречаются при многих заболеваниях (повышение температуры тела, головная боль, бессонница, боли в мышцах и суставах, гепатоспленомегалия) – наводят на мысль о группе инфекций;
- *опорные* (факультативные) – встречаются при 2-4 заболеваниях (стул с кровью и слизью – при шигеллезе, амебиазе, балантидиазе);
- *решающие* (патогномоничные) – при их наличии диагноз ставится достаточно точно, так как они встречаются при одном заболевании (пятна Филатова-Коплика при кори; опистотонус при столбняке, пароксизмы гидрофобии при бешенстве, приступы судорожного кашля при коклюше, звездчатые геморрагически-некротические высыпания с уплотнениями в центре при менингококкемии).

1.2.1 Лабораторные методы исследования в диагностике инфекционных заболеваний

Диагностика инфекционных заболеваний – одна из сложных задач в современной клинической медицине. Лабораторные методы исследования зачастую играют определяющую роль не только в постановке диагноза инфекционного заболевания, но и в мониторинге проводимой лекарственной терапии и прогнозе исхода заболевания. Все лабораторные методы исследования, используемые при диагностике инфекционных болезней, условно можно разделить на *общеклинические методы исследования* и *специальные методы лабораторной диагностики*. К общеклиническим методам исследования относятся общеклинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, оценка кислотно-основного состояния организма, копрограмма, исследование ликвора, коагулограмма и другие. К специальным лабораторным методам диагностики инфекционных заболеваний относятся

бактериологические, иммунологические методы и группа молекулярно-генетических методов.

При назначении лабораторных исследований в диагностике инфекционных заболеваний необходимо придерживаться следующих правил:

- Назначать только те лабораторные исследования, результаты которых помогут ответить на важные клинические вопросы или будут значимыми при определении дальнейшей тактики ведения пациента.
- Интерпретацию полученных результатов лабораторных исследований проводить с использованием референсных интервалов той лаборатории, в которой проводилось исследование.
- Помнить, что на результаты анализов может влиять неправильная подготовка пациента к исследованию; например, при иммунологической диагностике инфекций – определении в сыворотке крови иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) – важно, чтобы исследование проводилось натощак либо чтобы после последнего приема пищи прошло 4-5 часов, так как повышенный уровень триглицеридов в сыворотке крови после приема пищи может исказить результаты лабораторных исследований, выполненных методом иммуноферментного анализа.
- Учитывать время назначения исследования. В первую очередь это относится к рекомендациям определения IgM, IgG, так как на раннем этапе течения заболевания, пока не произошла сероконверсия, антитела в сыворотке крови отсутствуют. Исследование крови на наличие антител классов IgA и IgM следует проводить не ранее 5-7-го дня с момента начала заболевания, определять IgG имеет смысл с 10-14-го дня течения заболевания.
- Использовать оптимальный биологический материал для получения информации об этиологии и патогенезе заболевания. Если, например, у пациента предварительный диагноз «гнойный менингит»,

диагностически значимое лабораторное исследование в данной ситуации – исследование ликвора, общий анализ крови, напротив, будет менее показательным.

1.2.2 Общеклинические методы диагностики инфекционных болезней

1. *Общеклинический анализ крови.*

Минимум показателей общего анализа крови, которые входят в анализ при выполнении его на гематологическом анализаторе: HGB – количество гемоглобина, RBC – количество эритроцитов, MCV – средний размер эритроцитов, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; WBC – количество лейкоцитов; NEUT% (NE%) – относительное содержание нейтрофилов; LYM% (LY%) – относительное содержание лимфоцитов; EO (EO%) – относительное содержание эозинофилов; BAS (BAS%) – относительное содержание базофилов; MON (MON%) – относительное содержание моноцитов; PLT – количество тромбоцитов.

При инфекционных заболеваниях могут наблюдаться следующие изменения в общем анализе крови: анемия, эритроцитоз, лейкоцитоз, лейкопения и сдвиг лейкоцитарной формулы вправо/влево, ускорение СОЭ.

Анемия – патологическое состояние, характеризующееся понижением концентрации гемоглобина (у мужчин менее 130 г/л, у женщин менее 120 г/л) и/или количества эритроцитов (у мужчин менее $4,0 \times 10^{12}/л$, у женщин менее $3,8 \times 10^{12}/л$) в единице объема крови. При инфекционных заболеваниях наиболее часто встречаются гемолитические анемии, железодефицитная анемия, В12-дефицитная анемия (малярия, геморрагические лихорадки, сепсис).

Эритроцитоз – это повышение количества эритроцитов выше верхнего диапазона референса данного показателя, чаще наблюдается при инфекционных заболеваниях на фоне обезвоживания, связанного с чрезмерной потерей жидкости



организмом вследствие продолжительной рвоты, диареи или лихорадки.

Лейкоцитоз – повышение количества лейкоцитов в крови, лейкопения – понижение общего количества лейкоцитов в крови. Для бактериальных инфекций, как правило, характерен лейкоцитоз, для большинства вирусных инфекций лейкопения за счет нейтропении, при этом у пациентов наблюдается относительный лимфоцитоз (увеличение количества лимфоцитов в единице объема крови). Лимфоцитоз может быть относительным и абсолютным: *относительный лимфоцитоз* – это увеличение процента лимфоцитов среди общего количества лейкоцитов $>40\%$ у взрослых и детей старше 5-6 лет, при этом абсолютное количество лимфоцитов и лейкоцитов, как правило, остается в норме; *абсолютный лимфоцитоз* – увеличение абсолютного количества лимфоцитов $>4,5 \times 10^9/\text{л}$. *Нейтропения* – состояние, при котором в общем анализе крови снижено абсолютное количество нейтрофилов: у взрослых – ниже $1,8 \times 10^9/\text{л}$, у детей – ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Если показатели лейкоцитарной формулы (в том числе и нейтрофилы) в бланке общего анализа крови представлены в виде относительных значений (результаты в процентах), необходимо самостоятельно рассчитать абсолютное количество любых клеток, входящих в состав лейкоцитарной формулы, следующим образом (на примере нейтрофилов):

$$\text{NEU абс.} = (\% \text{ нейтрофилов (NEU\%)}) \times \text{количество лейкоцитов (WBC)} / 100\%$$

При оценке показателей нейтрофилов важное диагностическое значение имеет подсчет сегментоядерных, палочкоядерных и более юных форм нейтрофилов. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево с увеличением количества палочкоядерных нейтрофилов и появлением в периферической крови молодых форм лейкоцитов (миелоцитов и промиелоцитов) характерен для острого периода инфекционных заболеваний, сдвиг лейкоцитарной формулы вправо с увеличением количества сегментоядерных лейкоцитов характерен для периода выздоровления.

В крови могут выявляться также атипичные мононуклеары (они же широкоплазменные лимфоциты, атипичные лимфоциты, реактивные лимфоциты, вироциты, иммунобласты), чаще обнаруживаются в крови при инфекционном мононуклеозе. При некоторых инфекциях (например, при краснухе) характерно появление в периферической крови плазматических клеток. В крови может наблюдаться также гиперэозинофилия (повышение количества эозинофилов более чем $0,5 \times 10^9/\text{л}$) – при гельминтозах.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – это неспецифический маркер воспалительного и инфекционного процесса в организме, в большей степени отражающий нарушение в белковом составе крови. Учитывая, что в настоящее время есть более специфические маркеры инфекционного процесса в организме, в диагностике и проводимой терапии инфекционных заболеваний ориентироваться лишь на СОЭ не стоит.

Общеклинический анализ крови используется на первоначальном этапе для постановки диагноза инфекционного заболевания, также для мониторинга эффективности проводимой лекарственной терапии.

2. Биохимический анализ крови. Основные показатели биохимического анализа крови: белок, альбумин, мочевины, креатинин, глюкоза, билирубин, С-реактивный белок, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартата-минотрансфераза (АсАт), щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), натрий, калий, хлор, железо, кальций. Показатели биохимического анализа крови отражают работу многих органов и систем. Работу печени с желчевыводящей системой характеризует активность ферментов АлАт, АсАт, ЛДГ, щелочной фосфатазы, уровень общего белка, альбумина, билирубина; для поражения сердечно-сосудистой системы диагностически значимо определение миоглобина, креатинфосфокиназы МВ, тропонинов; при оценке функционирования мочевыделительной системы важно знать уровень мочевины, креатинина.

Активность АсАТ и АлАТ повышается при синдроме цитолиза – разрушении клеток печени. Такая картина крови связана с тем, что активность данных ферментов внутри клеток на порядок выше, чем во внеклеточной жидкости. При массивном разрушении клеток ферменты выходят во внеклеточную жидкость, и в биохимическом анализе крови пациента это видно по высоким значениям АлАТ и АсАТ. Уровень билирубина может повышаться при инфекционных поражениях печени (преимущественно за счет конъюгированного билирубина), при гемолизе эритроцитов (за счет неконъюгированного билирубина).

Диагностически значимо изменение уровня *общего белка и его фракций*, причем изменения в белковом спектре крови могут быть связаны со многими причинами: нарушение синтетической функции печени, чрезмерное образование белков острой фазы воспалительного ответа, нарушение водно-электролитного обмена. При нарушениях водно-электролитного обмена важно определять электролиты крови (натрий, калий, хлор).

В сыворотке крови, кроме основных показателей биохимического анализа крови, диагностически значимо при инфекционных заболеваниях определение *острофазовых белков воспаления и провоспалительных цитокинов*. К наиболее часто определяемым и высокочувствительным белкам острой фазы воспаления относятся С-реактивный белок (СРБ), гаптоглобин, прокальцитонин, пресепсин, из цитокинов в настоящее время широко используется определение интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухолей (ФНО).

3. *Общий анализ мочи*. Показатели общего анализа мочи при выполнении исследования на автоматическом анализаторе: SG – плотность мочи; pH – кислотность мочи; UBG – уробилиноген; BIL – билирубин; KET – кетоновые тела (сюда же входит и ацетон). CRE – креатинин; BLD – эритроциты; PRO – белок в моче (в данный показатель входят все белки в моче – неселективная протеинурия); MALB – альбумин в моче

– селективная протеинурия; LEU – лейкоциты; GLU – глюкоза; Hb – гемоглобин.

Изменения перечисленных показателей в анализе мочи неспецифические: могут свидетельствовать как об инфекционном процессе в органах мочевыделительной системы, так и о нарушении работы других органов.

В общем анализе мочи могут выявляться бактерии, что зачастую в дальнейшем требует использования одного из специальных методов исследования в диагностике инфекционных заболеваний – бакпосева и определения чувствительности, устойчивости и толерантности микроорганизмов к антимикробным и химиотерапевтическим препаратам.

4. *Коагулограмма.* Основные показатели коагулограммы: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ – протромбиновое время; ПО – протромбиновое отношение; МНО – международное нормализованное отношение; фибриноген. Минимум перечисленных показателей используется для диагностики нарушений свертываемости крови при инфекционных заболеваниях: гипо- и гиперкоагуляций. Для гиперкоагуляции характерно снижение АЧТВ; ПВ; ПО; МНО; для гипокоагуляции характерно повышение всех перечисленных показателей.



5. *Копрограмма.* Основные показатели копрограммы: количество кала; цвет; консистенция; запах, pH-реакция, стеркобилин, наличие скрытой крови в кале, растворимый белок, соединительная ткань и мышечные волокна, растительные волокна, крахмал, эритроциты, лейкоциты, эпителий.

При инфекционных заболеваниях изменения в копрограмме могут быть связаны с нарушением переваривания в желудке (изменение кислотообразующей функции); ферментативной дисфункцией поджелудочной железы (недостаточные синтез ферментов или их активность); патологией печени и желчного пузыря (снижение синтеза

желчных кислот); ускорением или замедлением механической эвакуации пищевых остатков; затруднением всасывания питательных веществ в тонком кишечнике; инфекционно-воспалительными заболеваниями толстой кишки (колит, дизентерия); дисбалансом микрофлоры (дисбактериоз) и гельминтозами.

6. Исследование цереброспинальной жидкости.

Основные показатели цереброспинальной жидкости: цвет, pH, белок, глюкоза, определение цитоза (плеоцитоз, лейкограмма, клеточные элементы ликвора), бактерии.

Исследование цереброспинальной жидкости позволяет провести дифференциальную диагностику гнойного или серозного менингита, а также выполнить бактериальный посев на питательные среды для выявления возбудителя заболевания, определения чувствительности, устойчивости и толерантности микроорганизмов к антимикробным и химиотерапевтическим препаратам, выполнить серологические, молекулярно-генетические исследования для определения антигенов/антител, ДНК/РНК микроорганизмов – этиологических агентов инфекционных болезней.

1.2.3 Специальные методы диагностики инфекционных болезней

Специальные лабораторные методы исследования в диагностике инфекционных заболеваний направлены на выявление этиологии заболевания. Данная группа методов делится на две подгруппы: прямые и непрямые методы диагностики инфекционных заболеваний.

К *прямым методам диагностики* инфекционных заболеваний относятся следующие:

- микроскопическое исследование мазка (бактериоскопия, исследование на простейших, яйца гельминтов и др.);
- культивирование микроорганизмов;
- определение чувствительности, устойчивости и толерантности микроорганизмов к антимикробным и химиотерапевтическим препаратам;

- иммунологические методы исследования, при которых выявляют в биологическом материале антиген возбудителя инфекционного заболевания;
- молекулярно-генетические методы исследования.

Основная задача прямых методов диагностики инфекционных заболеваний – идентификация возбудителя инфекционного процесса и определение чувствительности возбудителя к антибактериальным или антимикотическим препаратам. Данная группа методов исследования позволяет выявить практически все виды патогенной и условно-патогенной флоры, присутствующие в очаге инфекционного процесса. Для того чтобы исследование имело наибольшую информативность, на преаналитическом этапе лабораторного исследования важно соблюдать следующие моменты:

- правильный выбор биологического материала;
- место максимальной локализации возбудителя и пути его выделения в окружающую среду;
- количество материала для исследования;
- стерильность инструментов и посуды при сборе биологического материала;
- условия хранения и время транспортировки биологического материала в лабораторию.

Микроскопическое исследование мазка. Биологическим материалом для первоначального микроскопического исследования мазка может быть любая биологическая жидкость организма: мокрота, гной, отделяемое из ран и слизистых оболочек, желчь, материал из розеол и другое. Для приготовления окрашенного препарата используются обезжиренные предметные стекла. Процедура приготовления мазка состоит из нескольких этапов: подготовка мазка, высушивание, фиксация и окраска. Для окраски мазка существуют простые и сложные методы. Простые методы окраски основаны на использовании только одного красителя, при выполнении сложных методов окраски последовательно используется несколько разных красителей для выявления разных структур бактериальной клетки.

Чаще других способов окраски используется окрашивание мазка по Граму. Данная методика позволяет увидеть в мазке грамположительные и грамотрицательные бактерии. Для окраски кислотоустойчивых микроорганизмов, обладающих выраженной устойчивостью к неорганическим кислотам, спиртам и щелочам, используется окраска по методу Циля-Нильсена. Для окраски внутриклеточных (эндогенных) спор применяется окраска по методу Ожешко.



Результаты, полученные при микроскопии, позволяют ориентировочно судить о характере микрофлоры в исследуемом биологическом материале, соотношении разных видов микроорганизмов в мазке и дают информацию о морфологических особенностях микроорганизма (форма, размеры, наличие спор, капсул, жгутиков). По результатам микроскопии происходит дальнейший выбор питательных сред для культивирования обнаруженных в мазке микроорганизмов.

Культивирование микроорганизмов заключается в посеве исследуемого биологического материала на питательные среды для идентификации чистых культур микроорганизмов и определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным и антимикотическим лекарственным препаратам. Питательная среда – это стерильная среда обитания для микроорганизмов, содержащая все микроэлементы, необходимые для построения клетки, и достаточное количество водородных ионов и солей, необходимых для жизнедеятельности микроорганизма.



По составу питательные среды бывают *синтетическими* и *натуральными*, последние состоят из продуктов животного и растительного происхождения. Питательные среды бывают также *общего назначения* и *специальные*. Среда общего назначения используются для выращивания



многих видов микроорганизмов, специальные – для избирательного культивирования и изучения свойств отдельных видов микроорганизмов. Специальные среды в свою очередь бывают элективными, дифференциально-диагностическими и консервирующими.

Выделение и идентификацию чистых культур аэробных и анаэробных микроорганизмов условно можно разделить на три этапа. На *первом этапе* происходит посев нативного материала (инокулята) на среды обогащения с последующим инкубированием в термостате для получения «чистых» колоний. Колонии представляют собой популяцию микробных клеток одного вида, которые сформировались в результате деления одной микробной клетки на плотной питательной среде при оптимальной температуре. На *втором этапе* происходит изучение макроскопических и микроскопических свойств изолированных колоний. Так, макроскопически со стороны дна чашки Петри в проходящем свете оценивается величина, форма и прозрачность колоний; в отраженном свете со стороны крышки чашки Петри определяется цвет колоний, поверхность и форма колоний. Микроскопически на данном этапе оценивается характер краев колонии и ее структура. На *третьем этапе* изучаются биохимические свойства выделенных микроорганизмов, которые включают определение протеолитической активности ферментов микроорганизмов и определение их сахаролитических свойств. На данном этапе возможна выдача ответа лабораторного исследования при использовании ускоренной микрообъемной биохимической идентификации культур.

Определение чувствительности, устойчивости и толерантности микроорганизмов к антимикробным и химиотерапевтическим препаратам.

По степени чувствительности к антимикробным препаратам микроорганизмы делятся на три группы: чувствительные, промежуточные и устойчивые.

Основные группы методов, используемые для определения чувствительности (устойчивости) микроорганизма к лекарственным препаратам, следующие: метод серийных

разведений антибактериального препарата, который может быть как в жидкой, так и в твердой питательной среде; метод пороговых концентраций; диско-диффузионный метод; метод выявления толерантности микроорганизмов к антимикробным препаратам; специальные методы для обнаружения устойчивости отдельных микроорганизмов к антибактериальным препаратам (например, устойчивость энтерококков к аминогликозидам и ванкомицину или устойчивость пневмококков к пенициллину). Наиболее точные, но вместе с тем наиболее трудоемкие из перечисленных методов определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам – методы серийных разведений. Главное преимущество данной группы методов перед другими заключается в том, что использование их позволяет определить минимальную бактерицидную и минимальную ингибирующую концентрацию антибактериального препарата.



Выявление антигена возбудителя инфекционного заболевания иммунологическими методами. Иммунологические методы исследования при диагностике инфекционных заболеваний могут использоваться как для обнаружения антигена, так и антител в любом биологическом материале. При выявлении антигена (возбудителя заболевания) иммунологические методы позволяют определить видовую и родовую принадлежность возбудителя как бактерии, так и вируса. В клинической практике для диагностики инфекционных заболеваний и поиска возбудителя заболевания чаще применяются иммунологические методы с использованием меченых антител: иммуноферментный анализ, иммунохемилюминесцентный анализ, радиоиммунный анализ. Применяя на практике данную группу методов, следует помнить, что они не обладают 100% чувствительностью и специфичностью, могут давать перекрестные реакции как с антигенами схожей структуры, так и с антителами, направленными к антигенам других возбудителей. Поэтому

оценивать и интерпретировать результаты иммунологических методов исследования надо с учетом клинической картины заболевания.

Молекулярно-генетические методы исследования в настоящее время широко используются в диагностике инфекционных заболеваний. Наиболее значимый метод в данной группе – метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), основанный на амплификации нуклеиновых кислот. ПЦР позволяет достичь высокой диагностической чувствительности и специфичности в сочетании с высокой скоростью выполнения исследования. В отличие от бактериологического метода, ПЦР-диагностика не требует предварительного культивирования исследуемых микроорганизмов для их идентификации, что позволяет применять метод для обнаружения некультивируемых бактерий и вирусов. Использование ПЦР метода дает возможность качественно и количественно определять возбудитель в биологическом материале; выполнять генодиагностику инфекционных заболеваний.



Использование мультиплексной ПЦР позволяет одномоментно определять от двух до четырех-пяти геномов разных патогенных микроорганизмов в биологическом материале.

К менее значимым в практическом здравоохранении относятся такие методы амплификации нуклеиновых кислот, как NASBA (Nucleic acid sequence-based amplification) и LAMP (Loop-mediated isothermal amplification).

К непрямым методам диагностики инфекционных заболеваний относятся следующие *иммунологические методы диагностики*: реакция связывания комплемента, микроиммунофлуоресцентный анализ, иммунофлуоресцентный анализ, иммуноферментный, радиоиммунный анализ.



Группа перечисленных методов основана на принципе образования комплекса антиген-антитело, где нас интересуют

антитела (АТ), которые вырабатываются в организме человека на вторжение извне патогенных вирусов и бактерий.

Устаревшее название группы методов «серологические тесты» полноценно не отражает данную группу методов, потому что раньше для определения антител в организме человека единственным биологическим материалом была лишь сыворотка крови пациентов, в настоящее же время определение антител возможно в любом биологическом материале: кровь, слюна, моча, спинномозговая жидкость.

Применяя иммунологические методы диагностики, можно определять специфические АТ, относящиеся к разным классам иммуноглобулинов (Ig): IgG, IgA, IgM.

Характеристика антител каждого класса используемых в диагностике инфекционных заболеваний:

– IgM – антитела, уровень которых повышается в крови вскоре после заражения. В среднем IgM определяются в крови с пятого дня от момента начала заболевания и достигают пика в промежутке от 1 до 4 недель. Затем количество антител класса IgM снижается до диагностически незначимого уровня в течение нескольких месяцев. Из-за раннего появления и относительно короткого времени жизни IgM их определение позволяет диагностировать острую инфекцию. Однако для исключения инфекционного заболевания определения только IgM недостаточно, так как отсутствие АТ этого класса еще не свидетельствует о 100% отсутствии заболевания. Это может быть хроническая форма инфекции, при которой IgM уже не определяются. Также необходимо помнить, что IgM могут появляться вновь во время реактивации латентной инфекции.

– IgG – антитела, уровень которых повышается в крови через 12-20 дней от момента начала заболевания. Концентрация антител данного класса в крови повышается постепенно, медленнее по сравнению с антителами класса IgM, но остаются эти антитела повышенными долгое время, иногда всю жизнь. Диагностически значимо повышение уровня IgG в двух последовательных образцах сыворотки крови, взятых с интервалом две недели. Наличие роста IgG в данной ситуации указывает на текущую инфекцию или реинфекцию. У новорожденных детей в возрасте

до полугода IgG в крови имеют, как правило, материнское происхождение, так как антитела данного класса проникают через плацентарный барьер.

– IgA – антитела, уровень которых повышается в крови через 10-14 дней от начала заболевания и снижается обычно через 2-4 месяца. Существует два подкласса IgA: IgA1 (присутствует главным образом в сыворотке крови) и IgA2 (присутствует главным образом в слезах, слюне, грудном молоке, бронхиальных, гастроинтестинальных и урогенитальных секретах). В клинической практике определение иммуноглобулинов данного класса используют значительно реже, чем IgM и IgG. Повышение уровня IgA после клинического выздоровления может указывать на реинфекцию, хроническую или персистирующую формы инфекции.

Подведем итог: определенные типы АТ могут коррелировать с разными стадиями заболевания и с динамикой заболевания/выздоровления:

– первичная (активная) инфекция характеризуется ростом диагностически значимого уровня IgM при нормальном значении IgG в единственном образце или значимым ростом концентрации IgA и/или IgG в парных сыворотках, взятых с интервалом 1-4 недели;

– реинфекция характеризуется быстрым подъемом уровня IgA и/или IgG;

– при сероконверсии IgM, IgA и IgG могут не выявляться в первичном образце и становятся позитивными при дальнейших исследованиях;

– реконвалесценция характеризуется снижением или исчезновением IgM и сохранением IgG и IgA;

– перенесенная инфекция характеризуется присутствием IgG без роста их концентрации в парных сыворотках, взятых с интервалом 2 недели, отсутствием IgA и IgM.

Следует отметить, что в последние годы набирают популярность тест-системы, выявляющие *авидность* специфических антител к возбудителям конкретных инфекционных заболеваний. Методика данных тестов

заключается в том, что определяется прочность связи между специфическими антителами класса IgG при конкретном инфекционном заболевании с соответствующим антигеном (возбудителем). Высокая авидность (прочная связь «антиген-антитело») свидетельствует о давно перенесенной инфекции, при этом исключает недавнее первичное инфицирование, низкая авидность служит лабораторным признаком «свежей» инфекции. Важное диагностическое значение имеет определение авидности антител при планировании беременности или при ее наступлении на предмет заражения цитомегаловирусной инфекцией и токсоплазмозом.

Лабораторные методы диагностики инфекционных заболеваний в разные периоды заболевания

В инкубационный и начальный период заболевания от момента проникновения возбудителя в организм до момента появления первых клинических симптомов специфических изменений в анализах, как правило, не бывает. Для инфекционных заболеваний с непродолжительным инкубационным периодом, таких как кишечные инфекции, грипп, аденовирусная инфекция, могут быть неспецифические изменения в общем анализе крови. Для вирусных инфекций неспецифическими изменениями в общем анализе крови служит нейтропения, лимфоцитоз, незначительное увеличение уровня С-реактивного белка. Для бактериальных инфекций характерны лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, значительное увеличение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина.

При остром начале инфекционного заболевания с появлением общих интоксикационных симптомов и наличием лихорадки у пациента в общем анализе крови, как правило, присутствуют признаки обезвоживания: повышение общего количества эритроцитов, рост гематокрита и повышение удельного веса мочи.

При заболеваниях с длительным инкубационным периодом, таких как вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, уже в инкубационном периоде заболевания, кроме неспецифических

изменений в общем анализе крови, в крови можно выявить возбудителя заболевания или антитела к нему.

В период разгара заболевания в организме человека формируется специфический иммунный ответ, который лабораторно проявляется появлением в крови или другой биологической жидкости организма специфических антител.

В период реконвалесценции, как правило, сохраняются неспецифические изменения в общем анализе крови и остаются положительными на достаточно длительное время (иногда пожизненно), характерные для конкретной инфекции антитела – иммуноглобулины класса G.

1.3 Принципы лечения пациентов с инфекционными болезнями

Лечение инфекционных пациентов должно быть ранним, комплексным, проводиться с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Необходимо учитывать возраст заболевшего, фоновую патологию и получаемое по ней лечение, переносимость лекарственных препаратов в прошлом, период, тяжесть, характер течения ИБ, наличие микст-инфекции и другие факторы.

Принципы комплексного лечения инфекционных пациентов предусматривают:

- влияние на возбудителя и его токсины (этиотропное лечение);
- влияние на те или иные звенья инфекционного процесса и гомеостаз макроорганизма (патогенетическое лечение);
- влияние на иммунологический статус организма (иммунотерапия);
- устранение и уменьшение проявлений болезни (симптоматическая терапия).

Этиотропное лечение (от греч. *aitia* – причина, *tropos* – направление; этиотропный – направлен на причину заболевания) предусматривает уничтожение и удаление из организма возбудителя и продуктов его жизнедеятельности.

Этиотропная терапия бактериальных инфекций.
Оптимальное требование для рационального целенаправленного эффективного лечения бактериальных инфекций – выделение, идентификация возбудителя и определение его чувствительности к антибиотику (АБ), адекватно подобранному для данного пациента.

По особенностям химического строения АБ выделяют:

1. β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы).

2. Макролиды и азалиды (эритромицин, олеандомицин сульфат, спирамицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин).

3. Кетолиды, стрептограмины (телитромицин, синергид).

4. Тетрациклины (тетрациклин гидрохлорид, метациклин, доксициклин).

5. Хлорамфениколы (левомицетин).

6. Аминогликозиды (стрептомицин сульфат, неомицин, мономицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин).

7. Полипептиды (полимиксин, грамицидин С, бацитрацин).

8. Гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин, ристомин).

9. Линкозамиды (линкомицин гидрохлорид, клиндамицин).

10. Рифампицин (рифампицин, рифабутин).

11. Препараты стероидной структуры (фузидин-натрий).

12. Полиены (амфотерицин, нистатин, леворин).

13. Производные ауреловой кислоты (оливомицин, митомицин).

14. Производные антрациклина (доксорубин).

По характеру действия бывают бактериостатические и бактерицидные антибиотики:

1. *Бактериостатические* препараты тормозят рост и размножение микроорганизмов. Они не вызывают их гибели. Считается, что механизмы иммунной защиты в состоянии самостоятельно справиться с уничтожением и элиминацией микробов: макролиды, клиндамицин, стрептограмины, хлорамфеникол, тетрациклины.

2. *Бактерицидные* препараты приводят к гибели микроорганизмов, и организму необходимо лишь обеспечить их выведение. К ним относятся бета-лактамы, аминогликозиды, фторхинолоны, гликопептиды и другие (триметоприм, метронидазол, рифампицин и т. д.).

По спектру противомикробного действия:

1. Действующие преимущественно на грамположительные бактерии (биосинтетические пенициллины, изоксазолилпенициллины, цефалоспорины I поколения, природные макролиды, оксазолидиноны, фузидин).

2. Действующие преимущественно на грамотрицательные бактерии (полимиксины).

3. Антибиотики широкого спектра действия (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины II-V поколений, карбапенемы, аминогликозиды, полусинтетические макролиды и азалиды, тетрациклины, левомицетин, аминогликозиды и др.).

Этиотропная терапия грибковых инфекций проводится противогрибковыми препаратами (нистатин, леворин, амфотерицин В, флюконазол, вориконазол, каспофунин, гризеофульвин и др.).

Этиотропная терапия вирусных инфекций осуществляется противовирусными препаратами (амантадин, ремантадин, озельтамивир, занамивир – при гриппе, ацикловир – при герпетической инфекции, софосбувир – при гепатите С (ГС), ремдесивир при COVID-19 и др.).

Этиотропная терапия протозойных инфекций проводится антипротозойными препаратами (метронидазол, тинидазол – при амебиазе, гидроксихлорохин, хинин, артемезин – при малярии и др.).

Этиотропная терапия глистных инвазий проводится антигельминтными препаратами (вермокс, мебендазол, альбендазол и др.).

Пенициллины. Бензилпенициллин используется для лечения менингококковой инфекции, а также для лечения болезней, вызванных пенициллиназонегативными стафилококками, стрептококками (ангина, скарлатина, рожа) и спирохетозов

(лептоспироз, боррелиоз). Ампициллин, амоксициллин, карбенициллин – антибиотики широкого спектра действия, активны в отношении разных групп грамположительных бактерий (кроме стафилококков, образующих пенициллиназу) и большинства грамотрицательных бактерий, благодаря чему они используются в лечении пациентов с сальмонеллёзом, брюшным тифом, шигеллёзом.

Цефалоспорины – группа полусинтетических антибиотиков, имеющих широкий спектр антибактериального действия, устойчивость против стафилококковой пенициллиназы, активность относительно грамположительных и грамотрицательных палочковидных микроорганизмов. Высокой эффективностью отличаются цефалоспорины III (цефатоксим, цефтриаксон), IV (цефпиром, цефепим) поколений. Цефалоспорины пятого поколения отличаются расширенным спектром действия, включая активность против MRSA (Цефтаролин, Цефтобипрол).

Макролиды (эритромицин, спирамицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин) активны в отношении грамположительных микроорганизмов и грамотрицательных негативных кокков. К макролидам чувствительны бруцеллы, риккетсии, хламидии, микоплазмы, некоторые простейшие. Применяются для лечения пациентов со стафилококковой и стрептококковой инфекцией, дифтерией, бруцеллезом, сибирской язвой, туляремией, легионеллезом, амёбиазом, орнитозом.

Тетрациклины (тетрациклин, окситетрациклин и полусинтетические производные пролонгированного действия – доксациклин, метациклин, морфоциклин, тигацил) – антибиотики широкого спектра действия, активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, лептоспир, спирохет, риккетсий, хламидий, микоплазм. Большие концентрации тетрациклинов оказывают бактериостатическое действие на некоторые простейшие (амёба, плазмодии малярии). Тетрациклины используются в лечении пациентов с риккетсиозом, бруцеллезом, боррелиозом,

хламидиозом, сибирской язвой, эризипелоидом. Не активны в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Аминогликозиды (стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин, сизомицин, полусинтетические аминогликозиды – амикацин, нетилмицин) – антибиотики широкого спектра действия, активны в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, некоторых простейших. Стрептомицин эффективен в лечении пациентов с туберкулезом и чумой.

Левомецетин – синтетический аналог природного антибиотика хлорамфеникола (бактериостатическое действие, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных организмов). Применяется для лечения холеры, иерсиниоза, сыпного и брюшного тифа, бруцеллеза, туляремии, ботулизма, орнитоза, листериоза, менингококковой инфекции.

Полимиксины – антибиотики, которые избирательно влияют на грамотрицательные бактерии, в частности на кишечную и синегнойную палочки, иерсинии, шигеллы, бруцеллы. К группе полимиксинов относится АБ резерва – колистин (также известный как полимиксин Е) – антибиотик, продуцируемый некоторыми штаммами бактерии *Paenibacillus polymyxa*. Колистин эффективен против большинства грамотрицательных бактерий, относится к резервным антибиотикам для лечения инфекционных заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Резистентность к колистину редка, однако в 2011 г. обнаружена в Китае (объявлено об этом было в 2015 г.), а позднее и в других регионах. Данный препарат обладает нефротоксичностью, отмечена также нейротоксичность. Вводится обычно путем инъекции, при пневмониях – ингаляционно.

Антибактериальное действие имеют не только антибиотики, но и производные разных соединений (сульфаниламиды, производные оксихинолина, нафтиридина и т. д.).

Сульфаниламиды – бактериостатические препараты с широким спектром действия; по сравнению с антибиотиками

реже вызывают резистентность микроорганизмов. В лечении пневмоний, ангина и других инфекционных заболеваний могут быть использованы сульфаниламидные препараты, особенно пролонгированного действия. Их назначение в сочетании с антибиотиками часто дает синергический терапевтический эффект.

Для производных *оксихинолина* и *хинолина* характерно не только антибактериальное, но и антипаразитарное действие. К данной группе относятся: энтеросептол, ятрен, нитроксолин, интестопан, мексаформ, мексаза. Эти препараты подавляют патогенную флору кишечника и не влияют на сапрофиты (эубиотики).

Производные *нафтиридина* (невиграмон, неграм) по характеру действия близки к антибиотикам. Их применение эффективно при болезнях, вызванных грамотрицательными бактериями: шигеллами, брюшнотифозной палочкой, протеем и др.

Фторхинолоны обладают высокой антибактериальной активностью, широким спектром действия, к ним сохраняют чувствительность более резистентные грамположительные бактерии. В клинической практике используются: офлоксацин, левофлоксацин, цiproфлоксацин, норфлоксацин и др.

К производным *нитрофурана* отнесены фуразолидон, фурадонин, фурагон, фурацилин, фурадонин. Они характеризуются широким спектром действия на грамположительные бактерии, возбудители орнитоза, трахомы, простейшие.

Антибактериальной активностью обладают *бактериофаги* (бактериальные вирусы) – современные антимикробные препараты, содержащие комплекс природных антибактериальных агентов, обладающих способностью лизировать бактерии, используются для лечения и профилактики гнойно-воспалительных, кишечных инфекций, дисбактериозов, вызванных чувствительными к нему бактериями. Например, бактериофаг колипротейный вызывает специфический лизис бактерий *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *E. coli.*, которые часто бывают этиологическими агентами гнойно-

воспалительных и энтеральных заболеваний. Выпускаются стрептококковый бактериофаг, синегнойный, поливалентный (активен в отношении *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella rhinoscleromatis*), пиобактериофаг комплексный (обладает способностью специфически лизировать бактерии стафилококков, стрептококков, энтерококков, протей, клебсиелл пневмонии и окситока, синегнойной и кишечной палочек).

Препараты *специфической иммунотерапии* – иммунные сыворотки, иммуноглобулины, плазма иммунизированных доноров.

Иммунные сыворотки по характеру действия делятся следующим образом:

- антитоксические (применяют при лечении заболеваний, протекающих с экзотоксинемией, – столбняк, дифтерия, ботулизм);

- антибактериальные, содержащие антитела против определенных бактерий или их компонентов (применяют в основном при генерализованных инфекциях).

Специфические иммуноглобулины бывают человеческие или гетерогенные.

Человеческие иммуноглобулины (противокоревой, противогриппозный, противостафилококковый, антирабический и др.) применяют для лечения строго определенных заболеваний. Иммуноглобулины вводят согласно инструкциям, прилагаемых к набору иммуноглобулинов.

Патогенетическая терапия направлена на основные звенья патологического процесса с целью нормализации нарушенных вследствие инфекционного процесса физиологических функций и восстановления гомеостаза, используя средства противовоспалительного, десенсибилизирующего, дезинтоксикационного действия и другие.

Регидратационная терапия направлена на восстановление потерь жидкости, солей при ИБ, коррекцию кислотно-щелочного состояния, реологических и

микроциркуляторных нарушений, проводится с использованием полиионных кристаллоидных растворов: раствор Рингера, «Дисоль», «Трисоль», «Квартасоль», «Ацесоль», «Хлосоль», «Лактасоль». Для оральной регидратации используются глюкозо-электролитные растворы: «Оралит», «Орезол», «Оразол», «Хлоразол», «Глюкосолан», «Регидрон» и другие.

Дезинтоксикационная терапия направлена на устранение симптомов интоксикации. Выделяют оральную, парентеральную и экстракорпоральную дезинтоксикацию. Парентеральная дезинтоксикация проводится в виде внутривенного введения глюкозо-солевых растворов, реже в настоящее время используются коллоидные растворы: (полиглюкин, реополиглюкин, макродекс, реомакродекс), желатиноль, альбумин, протеины и другие.

С целью дезинтоксикации применяются энтеральные энтеросорбенты: энтеродез, полисорб, сорбогель и другие.

В отделениях интенсивной терапии и реанимации у тяжелых пациентов широко используются *методы экстракорпоральной детоксикации*: гемодиализ, перитонеальный диализ, гемофильтрация, ультрафильтрация, плазмаферез, цитаферез, гемосорбция, лимфосорбция, ликворосорбция.

Заместительную и противошоковую терапию, а также коррекцию нарушений микроциркуляции, белкового дефицита проводят с помощью коллоидных растворов реополиглюкина, реоглюмана, альбумина.

Обязательный компонент в лечении инфекционных пациентов – *витаминотерапия*. Назначение инфекционным пациентам витамина С и витаминов группы В способствует нормализации обменных процессов, уменьшению интоксикации, оказывает положительное иммуномодулирующее действие.

Противовоспалительная терапия назначается в том случае, когда воспалительная реакция приобретает гипертрофированные масштабы и осложняет выздоровление. К противовоспалительным средствам относятся

глюкокортикостероиды, а также нестероидные препараты противовоспалительного действия: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, мефенаминовая кислота.

Иммуносупрессивная терапия генно-инженерными препаратами для предотвращения/купирования неконтролируемой активации иммунной системы, гипериммунной реакции/цитокинового шторма, спровоцированной острой вирусной инфекцией (COVID-19) – для этой цели назначаются ингибиторы янус-киназ 1, 2 (тофацитиниб или барицитиниб) или ингибитор интерлейкина 17А (нетасимаб), или антагонисты рецептора ИЛ-6 тоцилизумаб, левилимаб (подкожно/внутривенно), или блокатор ИЛ-6 олокизумаба (подкожно/внутривенно).

К десенсибилизирующим средствам относятся глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты: димедрол, тавегил, супрастин, лоратадин, цетиризин, фексофенадин и др.

С целью *иммунокоррекции* используют иммуномодулирующие препараты – интерфероны, иммуноглобулины и другие средства.

При инфекционных заболеваниях находит широкое применение *симптоматическая терапия* – назначение сердечно-сосудистых и спазмолитических, обезболивающих, жаропонижающих, седативных противосудорожных и других препаратов.

По индивидуальным показаниям при инфекционных заболеваниях применяют *методы физиотерапии и бальнеотерапии*. После многих инфекционных заболеваний рекомендуют диспансерное наблюдение реконвалесцентов, а также санаторно-курортное лечение.

1.4 Организация оказания медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями

Медицинская помощь пациентам с инфекционными заболеваниями осуществляется в виде скорой, первичной и специализированной помощи в организациях здравоохранения, их структурных подразделениях.

К специализированным организациям здравоохранения и структурным подразделениям, оказывающим медицинскую помощь пациентам с инфекционными заболеваниями, относятся: кабинет инфекционных заболеваний (далее – КИЗ); инфекционные койки в составе соматических отделений (терапевтическое, педиатрическое) многопрофильных стационаров (районной, межрайонной, городской, городской детской, областной, областной детской больницы); инфекционное отделение в составе многопрофильной больницы, инфекционные больницы для детей и взрослых.

Основные направления деятельности организаций здравоохранения, а также структурных подразделений в составе организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь населению при инфекционных заболеваниях – диагностика инфекционных заболеваний; лечение инфекционных заболеваний; диспансеризация и динамическое наблюдение за пациентами с инфекционными заболеваниями; лечение случаев карантинных, особо опасных и других инфекций; медицинская реабилитация пациентов с инфекционными заболеваниями; организация и проведение мероприятий, направленных на профилактику инфекционных заболеваний, иммунизация, формирование и пропаганда здорового образа жизни, рекомендации по здоровому питанию.

Медицинскую помощь пациентам с инфекционными заболеваниями осуществляют специалисты с высшим медицинским образованием по специальностям «инфекционные болезни» (взрослая, детская, далее – врач-инфекционист), по специальностям «общая врачебная практика», терапия, педиатрия и др. врачами-специалистами, которые проводят комплекс лечебно-диагностических мероприятий, в том числе направленных на установление возбудителя инфекционных заболеваний и проведение первичных противоэпидемических мероприятий, осуществляемых медицинскими работниками организации здравоохранения.

В зависимости от состояния здоровья, медицинских показаний и противопоказаний, а также в зависимости от

лечебно-диагностических возможностей организаций здравоохранения медицинская помощь оказывается: при внезапном возникновении у пациента инфекционных заболеваний и (или) обострении хронических заболеваний, требующих экстренного или неотложного медицинского вмешательства – экстренная и неотложная скорая помощь; при наличии или подозрении на наличие у пациента заболеваний, не требующих экстренного или неотложного медицинского вмешательства – плановая медицинская помощь.

Медицинская помощь пациентам с инфекционными заболеваниями может оказываться в организациях здравоохранения в амбулаторных условиях – в случае, если пациент не представляет опасности для окружающих, при легкой степени или при подозрении на инфекционные заболевания, не нуждается в постоянном круглосуточном медицинском наблюдении; в стационарных условиях – в том случае, если пациент нуждается в интенсивном оказании медицинской помощи и (или) постоянном круглосуточном медицинском наблюдении с соблюдением установленных санитарно-противоэпидемических норм в случаях тяжелого и среднетяжелого течения инфекционного заболевания; отсутствия возможности установить диагноз в амбулаторных условиях, наличия необходимости проведения дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования для проведения дифференциальной диагностики, отсутствия клинического эффекта от проводимой терапии в амбулаторных условиях, а также по эпидемиологическим показаниям; в условиях отделения дневного пребывания – в случае, если пациент нуждается в постоянном медицинском наблюдении и (или) оказании медицинской помощи в дневное время; вне организации здравоохранения – в случае выхода (выезда) медицинского работника организации здравоохранения по месту жительства или месту пребывания пациента, медицинской транспортировки (эвакуации) в транспортном средстве, в том числе в специальных легковых автомобилях, функциональное назначение которых – обеспечение оказания

медицинской, в том числе скорой медицинской помощи и проведение санитарно-противоэпидемических мероприятий.

Основные задачи КИЗ:

- оказание амбулаторной специализированной медицинской помощи пациентам с острыми и хроническими инфекционными и паразитарными заболеваниями; проведение диспансерного наблюдения за лицами, перенесшими острое инфекционное заболевание или страдающими хроническими инфекционными заболеваниями, в том числе хроническими гепатитами В, С, D, ВИЧ-инфекцией;
- осуществление консультативной помощи медицинским работникам, оказывающим первичную медико-санитарную помощь, в выявлении и организации лечения инфекционных заболеваний, в том числе по вопросам интерпретации результатов микробиологического обследования и выбора рациональной противомикробной терапии пациентам с заболеваниями, обусловленными инфекционными агентами;
- проведение организационно-методической и образовательной работы с медицинским персоналом в амбулаторно-поликлинической организации по разделу инфекционных заболеваний;
- осуществление санитарно-просветительной работы по вопросам профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний;
- изучение и внедрение в практику работы современных методов и методик диагностики заболевания и лечения пациентов с инфекционными заболеваниями;
- внесение предложений руководству территориальной амбулаторно-поликлинической организации по определению ключевых групп пациентов для проведения плановой и внеплановой вакцинопрофилактики определенных инфекционных заболеваний в зависимости от изменения эпидемиологической ситуации в регионе;
- анализ качества и эффективности оказания медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями со своевременной подготовкой соответствующей отчетной

документации в установленном порядке и разработкой рекомендаций и предложений для руководства территориальной амбулаторно-поликлинической организации по улучшению качества оказания помощи закрепленному населению с инфекционными заболеваниями.

Госпитализация и оказание медицинской помощи в условиях стационара пациентам с инфекционными заболеваниями при наличии показаний возможны по направлению врача общей практики, врача-инфекциониста КИЗ, врача (фельдшера) скорой медицинской помощи, врачей-специалистов, выявивших инфекционное заболевание, а также при самообращении пациента с инфекционным заболеванием.

Медицинское освидетельствование лиц на наличие у них инфекционных заболеваний, представляющих опасность для здоровья населения, согласно перечню заболеваний, представляющих опасность для здоровья населения, определенного Министерством здравоохранения Республики Беларусь, а также вируса иммунодефицита человека осуществляется в добровольном, обязательном или принудительном порядке.

Оказание медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями в сочетании с заболеваниями других органов осуществляется с учетом рекомендаций врачей-специалистов соответствующего профиля и с соблюдением санитарно-противоэпидемических требований по изоляции и предупреждению распространения инфекционного заболевания. Оказание медицинской помощи беременным при наличии инфекционного заболевания, порядок и место оказания медицинской помощи определяется консилиумом с обязательным участием врача акушер-гинеколога и врача-инфекциониста.

Выписка пациентов с инфекционным заболеванием из стационара осуществляется в соответствии с санитарно-противоэпидемическими правилами после окончания курса лечения и контрольных лабораторных исследований. Реконвалесценты инфекционных заболеваний подлежат диспансерному наблюдению.

Диспансерное наблюдение пациентов, перенесших инфекционные заболевания, с наличием хронического инфекционного заболевания, а также в стадии реконвалесценции острых инфекционных заболеваний, носителей возбудителей инфекционных заболеваний, за лицами, возвратившимися из стран, эндемичных по особо опасным и карантинным инфекционным заболеваниям, либо бывшим в контакте с лицами, с особо опасными или карантинными инфекционными заболеваниями, осуществляется в КИЗ, врачами общей практики организаций здравоохранения, а также в структурных подразделениях инфекционных больниц, оказывающих амбулаторную медицинскую помощь согласно порядку, установленному нормативными актами Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Информация о выявленном случае инфекционного заболевания направляется врачом организации здравоохранения в территориальный центр гигиены и эпидемиологии по месту регистрации заболевания в течение 2 часов с момента установления диагноза (по телефону), а затем в течение 12 часов (письменно) по форме экстренного извещения. Медицинская организация, изменившая или уточнившая диагноз, в течение 12 часов письменно по форме экстренного извещения информирует территориальный центр гигиены и эпидемиологии по месту регистрации заболевания об измененном (уточненном) диагнозе, дате его установления.

1.4.1 Устройство и режим работы инфекционного стационара

В инфекционных отделениях центральных районных и городских больниц, а также в городских и областных инфекционных больницах осуществляется оказание специализированной диагностической и лечебной помощи пациентам Республики Беларусь, иностранным гражданам с инфекционными заболеваниями, требующим круглосуточного наблюдения медицинским персоналом, а также изоляция по

эпидпоказаниям согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Кроме того, к основным задачам инфекционного стационара относят:

- соблюдение санитарно-гигиенического и противоэпидемического режима в отделениях, исключая возникновение внутрибольничных инфекций и распространение их за пределы больницы;
- обеспечение готовности к работе в стационаре с инфекциями, имеющими международное значение в условиях возникновения чрезвычайных ситуаций;
- участие в проведении клинических испытаний, научно-исследовательской работе;
- внедрение новых методов диагностики и лечения в практическую деятельность с целью интенсификации использования коечного фонда и сокращения времени пребывания в стационаре;
- проведение санитарно-просветительской работы по вопросам профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний и здоровому образу жизни среди пациентов и населения.

В состав инфекционной больницы входят приемное отделение, лечебные отделения боксового, полубоксового типа или (и) боксированные палаты, отделения реанимации, анестезиологии и интенсивной терапии, диагностические кабинеты (отделения): рентгенологический, функциональной и ультразвуковой диагностики, клинико-диагностическая и бактериологическая лаборатории, пищеблок, дезинфекционная камера, стерилизационная, аптека. При инфекционных больницах существуют консультативно-диспансерные кабинеты, где оказывается амбулаторная медицинская помощь пациентам с хронической инфекционной патологией – хроническими вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией и другой патологией.

Принцип работы инфекционной больницы – поточно-пропускной – обеспечивает разобщение пациентов при их поступлении и размещении в стационаре в зависимости от заболевания и предполагаемого вида возбудителя, сроков

заболевания. С момента поступления и до выписки пациенты не должны контактировать с иными инфекционными пациентами.

Прежде всего, пациент поступает в приемное отделение инфекционной больницы. Пациенты чаще всего доставляются в инфекционную больницу санитарным транспортом. Транспорт после доставки пациента обязательно подлежит дезинфекции на специально обустроенной площадке.



Приемное отделение инфекционных больниц имеет боксовую структуру для индивидуального приема и сортировки пациентов, врачебного и сестринского осмотра, при необходимости – частичной или полной санитарной обработки, после которой пациент поступает в соответствующее лечебное отделение. На каждого пациента в приемном отделении заводят историю болезни по установленному образцу. Личное белье пациента направляют в дезинфекционные камеры в плотно закрывающемся мешке с номером, соответствующим номеру истории болезни.

Дежурный врач или медсестра приемного отделения после осмотра пациента производит первые экстренные лечебные назначения и направления на необходимые срочные анализы. Например, у пациентов с кишечными инфекциями производится посев кала на кишечную группу возбудителей. В случае необходимости в приемном покое могут проводиться люмбальная пункция, забор крови, мочи для выполнения клинических лабораторных анализов, выполнение ЭКГ и другие исследования, консилиумы и консультации с участием разных специалистов. В приемном отделении решается вопрос о способе доставки пациента в отделение (на носилках, на каталке, пешком).

При особо тяжелом состоянии и резко выраженном психомоторном возбуждении пациента направляют в отделение реанимации без осмотра в приемном покое. Всю документацию в таком случае заполняет сестра в отделении с извещением в приемный покой. Бокс лечебного отделения имеет отдельный вход и выход с улицы, в коридор отделения выход через шлюз,

отдельную санитарную комнату с туалетом и душем (ванной). Бокс должен быть рассчитан на пребывание одного или двух пациентов. Полубокс отличается наличием одного входа и выхода через шлюз в коридор отделения. В боксированной палате отсутствует санитарная комната. Устройство бокса исключает встречу одного пациента с другим.

Выписка пациентов возможна не ранее обязательных сроков изоляции, при исчезновении клинических симптомов заболевания и при отрицательных результатах бактериологического исследования. Кратность последнего зависит от специальности и места работы пациента. Пациент покидает отделение в своей одежде, предварительно обработанной в дезинфекционной камере больницы. Посещения пациентов родными или знакомыми в инфекционных отделениях не допускается.

1.4.2 Организация медицинской помощи в пандемию COVID-19

Госпитализация пациентов с установленным диагнозом COVID-19 или с подозрением на данное заболевание осуществляется в инфекционный стационар или в медицинское учреждение, перепрофилированное для оказания медицинской помощи данному контингенту и функционирующее в режиме инфекционного стационара. Доставка пациентов в стационар осуществляется на специально выделенном санитарном транспорте. При необходимости вывоза из одного очага нескольких пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 такие пациенты (при отсутствии противопоказаний по клиническому статусу) могут транспортироваться совместно. Пациенты при перевозке должны использовать медицинскую маску. Персонал, сопровождающий пациента, включая водителей, должен использовать средства индивидуальной защиты. После завершения транспортировки пациента на специально оборудованной площадке стационара проводится дезинфекция транспорта способом протирания или орошения с использованием разрешенных для этих целей дезинфицирующих средств в режимах, эффективных при

вирусных инфекциях, с последующей дезинфекцией стоков. В медицинских организациях должны быть предусмотрены меры по изоляции и круглосуточной охране территории. На территорию не допускается пропуск лиц, не задействованных в обеспечении его работы, а также родственников пациентов. Руководство медицинских организаций должно обеспечить проведение обучения, вводных и текущих инструктажей для сотрудников по вопросам предупреждения распространения COVID-19, проведения противоэпидемических мероприятий, использования средств индивидуальной защиты (далее – СИЗ) и мерах личной профилактики с принятием зачетов, а также систематический контроль соблюдения санитарно-противоэпидемического режима и использования СИЗ.

Медицинский и обслуживающий персонал должен быть обеспечен рабочей одеждой, использовать при перевозке пациентов и оказании медицинской помощи средства индивидуальной защиты: костюм, включающий комбинезон с капюшоном, со шлемом (обеспечивает защиту головы и шеи) или очками; медицинскую маску или респиратор, бахилы, перчатки.

Персонал обеспечивается средствами гигиены рук, в том числе спиртосодержащими кожными антисептиками в мелкой расфасовке. Перед входом в палаты (боксы), в помещения «чистой» зоны, в бытовые помещения персонала предусматриваются бесконтактные дозаторы кожных антисептиков. Для гигиенической обработки рук используются кожные антисептики с содержанием спирта этилового (не менее 70% по массе), спирта изопропилового (не менее 60% по массе) или смеси спиртов (не менее 60% по массе). В помещениях «чистой» зоны персонал должен находиться в медицинских масках.

Медицинский персонал не должен прикасаться к глазам, носу, рту руками, в том числе в перчатках. Не допускается выход персонала в защитной одежде за пределы «заразной» зоны.

Прием пациентов следует организовать в приемно-смотровых боксах либо выделить отдельные помещения с самостоятельными ожидающими. Санитарную обработку

поступающих пациентов проводят в санитарном пропускнике приемного отделения или в палатах. Верхнюю одежду пациента, при наличии согласия, обрабатывают в дезинфекционной камере, хранят в кладовой в индивидуальных мешках, сложенных в баки или полиэтиленовые мешки. В приемном отделении проводят текущую (после приема каждого пациента) и заключительную дезинфекцию (в конце рабочей смены). Персонал приемного отделения использует СИЗ в соответствии с вышеизложенными принципами и проводит гигиеническую обработку рук.

В медицинских организациях (отделениях) выделяют «чистую» и «заразную» зоны с самостоятельными входами для пациентов и персонала и организацией на границе зон санитарного пропускника, помещений, оснащенных раковинами и бактерицидными облучателями открытого типа для надевания, а также для снятия и дезинфекции защитной одежды. К помещениям «заразной (красной)» зоны относят помещения приема пациентов, палаты/боксы/полубоксы для пациентов с санузлами и душевыми; реанимационные палаты (залы), посты медсестер, кабинеты для подготовки инфузионных систем (процедурные); помещения дезинфекции и предварительной очистки медицинских инструментов и оборудования, обработки аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ); помещения для временного хранения проб биоматериала, тел умерших, грязного белья, медицинских отходов, «грязная» зона санитарного пропускника; помещения для работы с биоматериалом в лабораториях, зоны загрузки прачечных и дезкамер.

К «чистой» зоне относят гардеробные и другие бытовые помещения персонала, ординаторские, помещения для персонала лабораторий, стерильную зону центрального стерилизационного отделения (ЦСО), «чистые» зоны санитарных пропускников, помещения хранения чистого белья и медикаментов, помещения хранения расходных материалов, инструментов, продезинфицированного оборудования, буфетные и др.

Госпитализацию пациентов (лиц с подозрением на заболевание) осуществляют в боксы, боксированные палаты

или (при их отсутствии) в палаты со шлюзом и санузлом с соблюдением принципа одномоментности (цикличности) заполнения палат и с учетом тяжести состояния. Пациенты в присутствии персонала или других пациентов должны находиться в медицинских масках и соблюдать гигиену рук. Выход пациентов за пределы палат (боксов) не допускается.

При отсутствии в медицинской организации систем механической вентиляции, оборудованных в соответствии с требованиями к организации воздухообмена в инфекционных стационарах, рекомендуется естественное проветривание. В палатах и помещениях с постоянным пребыванием персонала устанавливают устройства обеззараживания воздуха, разрешенные к применению в присутствии людей, и обеспечивают их работу в непрерывном режиме (ультрафиолетовые бактерицидные облучатели закрытого типа (рециркуляторы), установки на основе разных видов электрофильтров, постоянных магнитных полей и др.). Необходимое количество устройств обеззараживания воздуха рассчитывается в соответствии с инструкцией по их применению с учетом объема помещения, в котором они будут установлены. При проведении заключительной дезинфекции в палатах, а также для обеззараживания воздуха в помещениях с непостоянным пребыванием людей используются монохромные ультрафиолетовые бактерицидные облучатели открытого типа, импульсные ксеноновые бактерицидные облучатели сплошного спектра, установки аэрозольной дезинфекции.

Оказание медицинской помощи организуется с выполнением максимально возможного числа процедур и использованием переносного оборудования (УЗИ, рентген, ЭКГ и др.) в палатах. Диагностические кабинеты с крупногабаритным оборудованием (КТ и др.) при невозможности выделения отдельных кабинетов для обследования пациентов с COVID-19 или подозрением на заболевание, используют по графику с разделением потоков пациентов с подтвержденным диагнозом и подозрением на COVID-19 и проведением текущей дезинфекции. В случае

проведения экстренных исследований пациентам с COVID-19 (подозрением) вне графика в кабинете проводится текущая дезинфекция. После завершения приема пациентов с COVID-19 (подозрением) в кабинете (отделении) выполняется заключительная дезинфекция. Персонал диагностических подразделений, участвующий в оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19 (подозрением), должен использовать защитную одежду и СИЗ, обеспечивающие биологическую безопасность.

В случае необходимости проведения пациентам с COVID-19 (подозрением) эндоскопических исследований персонал должен использовать полный комплект СИЗ как при проведении процедур, так и при обработке эндоскопов. Кроме того, в целях обеспечения эпидемиологической безопасности вмешательств рекомендуется: для проведения предварительной очистки эндоскопа использовать только одноразовые емкости (стаканчики), растворы моющих и моюще-дезинфицирующих средств для окончательной очистки использовать однократно, применять для ручной и автоматизированной обработки средства дезинфекции высокого уровня, обеспеченные тест-полосками, проводить контроль концентрации действующего вещества в растворе средства в начале каждого рабочего дня и перед обработкой эндоскопа, использованного для обследования пациента с острым респираторным синдромом. В целях предотвращения образования и разбрызгивания микробных аэрозолей в ходе предварительной очистки эндоскопа, промывку каналов (биопсия/аспирация) проводить при закрытом биопсийном клапане (если колпачок клапана имеет отверстие от прохода инструмента, его необходимо заменить), замену клапана воздух/вода (где это предусмотрено производителем) на адаптер проводить после выключения регулятора воздушного потока на источнике света; при промывке каналов воздух/вода и дополнительного канала подачи воды под давлением дистальный конец эндоскопа следует опустить в емкость с небольшим количеством воды; при окончательной очистке выполнять все манипуляции по механической очистке разных участков эндоскопа щетками в

толще моющего раствора, при проведении сушки воздухом каналов очищенных эндоскопов закрывать места выходов каналов салфетками.

В инфекционном стационаре, где находятся пациенты с COVID-19, устанавливается противоэпидемический режим, предусмотренный для инфекций с аэрозольным механизмом передачи, обеспечивается проведение текущей и заключительной дезинфекции с использованием дезинфекционных средств, зарегистрированных и разрешенных к применению в установленном порядке в режимах, обеспечивающих эффективное обеззараживание в отношении вирусных инфекций. В помещениях инфекционного стационара ежедневно проводится текущая дезинфекция, после освобождения помещений – заключительная дезинфекция. При текущей дезинфекции особое внимание следует уделить всем поверхностям, с которыми контактировал инфицированный пациент, дверные ручки, стул, стол и другие. Для обеззараживания нового объекта следует взять чистую одноразовую салфетку. В боксе, палате после выписки, смерти или перемещения пациента проводится заключительная дезинфекция поверхностей, мебели, оборудования, предметов ухода, постельные принадлежности сдаются в дезинфекционную камеру.

Пища для пациентов доставляется в посуде пищеблока ко входу в «чистую» зону, в буфетной раскладывается в посуду отделений и направляется в раздаточную отделения, где распределяется по порциям и разносится по палатам. Посуду, в которой пища поступила в отделение и столовую посуду обеззараживают кипячением или погружением в растворы дезинфицирующих средств, моют в установленном порядке. Обеззараженная транспортная тара возвращается в закрытой емкости на пищеблок, где повторно дезинфицируется и моется. Индивидуальная посуда обеззараживается после каждого приема пищи. Рекомендуется использование одноразовой посуды, которая после использования подвергается дезинфекции как отходы класса В.

Медицинские отходы, в том числе биологические выделения пациентов (мокрота, моча, кал и др.), обеззараживаются и удаляются из стационара в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями к обращению с медицинскими отходами, относящимися к отходам класса В.

Вопросы и задания к разделу «Методы лабораторной диагностики инфекционных болезней» и «Организация оказания медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями»

1. Перечислите общеклинические лабораторные методы исследования, используемые при диагностике инфекционных болезней.
2. Перечислите специальные лабораторные методы исследования, используемые при диагностике инфекционных болезней.
3. Назовите правила, которых надо придерживаться при назначении лабораторных исследований в диагностике инфекционных заболеваний.
4. Какие изменения в показателях общего анализа крови характерны для инфекционных заболеваний?
5. Как различаются изменения показателей лейкоцитарной формулы при бактериальных и вирусных инфекциях?
6. Как рассчитать абсолютное количество любых клеток, входящих в состав лейкоцитарной формулы?
7. Что такое «сдвиг лейкоцитарной формулы влево»?
8. Что такое «сдвиг лейкоцитарной формулы вправо»?
9. Активность каких ферментов повышается в крови при синдроме цитолиза?
10. Перечислите белки острой фазы воспалительной реакции.
11. Какие изменения в показателях анализа мочи характерны для инфекционных заболеваний?
12. Что такое копрограмма? Какие изменения в показателях копрограммы характерны для инфекционных заболеваний?
13. На какие две группы делятся специальные лабораторные методы исследования в диагностике инфекционных заболеваний, направленные на выявление этиологии заболевания? Перечислите методы исследования в каждой из двух групп.

14. Что относится к прямым методам диагностики инфекционных заболеваний? Перечислите, опишите каждый метод.
15. В чем заключается задача прямых методов диагностики инфекционных заболеваний?
16. Какие правила важно соблюдать на преаналитическом этапе прямых методов диагностики инфекционных заболеваний?
17. Из каких этапов состоит микроскопическое исследование мазка?
18. Что такое культивирование микроорганизмов?
19. Что такое питательная среда? Как классифицируются питательные среды.
20. Перечислите методы определения чувствительности, устойчивости и толерантности микроорганизмов к антимикробным и химиотерапевтическим препаратам и опишите принцип этих методов диагностики.
21. Какие методы иммунологической диагностики используются для обнаружения возбудителя инфекционного заболевания?
22. Какой принцип метода полимеразной цепной реакции? Преимущества метода ПЦР перед иммунологическими методами диагностики инфекционных заболеваний.
23. Какие непрямые методы иммунологической диагностики используются для диагностики инфекционных заболеваний?
24. Охарактеризуйте IgM, используемые в диагностике инфекционных заболеваний.
25. Охарактеризуйте IgG, используемые в диагностике инфекционных заболеваний.
26. Охарактеризуйте IgA, используемые в диагностике инфекционных заболеваний.
27. Что такое «авидность специфических антител» к возбудителям инфекционных заболеваний?
28. Какие изменения в лабораторных показателях характерны в инкубационный и начальный период инфекционного заболевания?
29. Какие изменения в лабораторных показателях характерны в период разгара инфекционного заболевания?
30. Какие изменения в лабораторных показателях характерны в период реконвалесценции инфекционного заболевания?

31. Перечислите специализированные организации здравоохранения и структурные подразделения, оказывающие медицинскую помощь пациентам с инфекционными заболеваниями.
32. Врачи каких специальностей оказывают медицинскую помощь пациентам с инфекционными заболеваниями?
33. При каких условиях пациенту с инфекционным заболеванием медицинская помощь может оказываться амбулаторно?
34. При каких условиях пациенту с инфекционным заболеванием медицинская помощь должна оказываться в стационаре?
35. Как подается экстренное извещение на инфекционное заболевание?
36. Перечислите подразделения, входящие в состав инфекционной больницы.
37. В чем заключается поточно-пропускной принцип работы инфекционной больницы?
38. Назовите правила выписки из стационара и принципы диспансеризации пациентов с инфекционными заболеваниями.
39. Как осуществляется доставка в стационар пациентов с установленным диагнозом COVID-19 или с подозрением на данное заболевание?
40. Каковы принципы устройства и работы медицинских организаций, в которые осуществляется госпитализация пациентов с установленным диагнозом COVID-19 или с подозрением на данное заболевание?

РАЗДЕЛ 2. ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

2.1 Острые кишечные инфекции

2.1.1 Брюшной тиф и паратифы А и В

Брюшной тиф и паратифы А и В – заболевания, вызванные тифоидными сальмонеллами *Salmonella typhi* и *Salmonellae paratyphi* А и В с фекально-оральным механизмом передачи, протекающие с поражением тонкого кишечника, бактериемией, гепатоспленомегалией.

МКБ-10:

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. Возбудитель брюшного тифа – *Salmonella typhi*, паратифов А и В – *Salmonella paratyphi* А и В, соответственно, семейства *Enterobacteriaceae*. Грамотрицательные, подвижные бактерии, морфологически не отличимые от других сальмонелл. Факультативные анаэробы, хорошо растут на обычных питательных средах с добавлением желчи. *S. typhi* имеют в своем составе липополисахаридный О-антиген, капсульный Vi-антиген и жгутиковый Н-антиген, *S. paratyphi* А и В – только О- и Н-антигены. Не способны продуцировать экзотоксин, при разрушении выделяют эндотоксин. Обладают умеренной устойчивостью во внешней среде, сохраняясь в воде и почве до 5 месяцев.

Эпидемиология. Заболевание наиболее широко распространено в бедных районах Азии, Африки и Южной Америки, где ежегодно регистрируются десятки миллионов новых случаев. Широко распространено бактерионосительство. В Беларуси регистрируются завозные случаи инфекции. Брюшной тиф и паратиф А – антропонозы, паратиф В – антропозооноз. Механизм передачи брюшного тифа – фекально-оральный, реализуется водным, пищевым и

контактно-бытовым путями. Большую роль в передаче инфекции играет загрязнение систем водоснабжения. При паратифе В преобладает пищевой путь передачи инфекции (чаще при употреблении молока инфицированных животных).

Постинфекционный иммунитет – пожизненный.

Патогенез. Вместе с водой и пищей возбудители попадают в дистальные отделы тонкого кишечника и там проникают в лимфатические фолликулы, откуда – по лимфатическим сосудам распространяются в регионарные лимфоузлы, затем – в общий лимфатический грудной проток и далее – в кровоток. Развивается бактериемия и токсинемия, на данной стадии патогенеза у пациента манифестируют клинические симптомы. Сальмонеллы диссеминируют в лимфатические узлы, костный мозг, селезёнку, печень, затем через желчные пути и Либеркюновы крипты вновь проникают в кишечник и повторно внедряются в его стенки. Патогномоничные изменения на данном этапе связаны с реакцией гиперчувствительности замедленного типа в ранее сенсibilизированной лимфоидной ткани кишечника, где сменяются стадии «мозговидного набухания» лимфоидных образований (первая неделя), некроза кишечной стенки (вторая неделя), формирования «грязных» язв (третья неделя) и «чистых» язв (четвертая неделя), которые в дальнейшем заживают. На этапе формирования чистых язв стенка кишечника настолько истончается, что существует высокий риск прободения. Язвообразование рассматривается также как причина развития кишечных кровотечений.

Классификация брюшного тифа:

I. Типичные формы:

- 1) легкая;
- 2) среднетяжелая;
- 3) тяжелая.

II. Атипичные формы:

- 1) abortивная;
- 2) стертая (легчайший и амбулаторный тиф);
- 3) невыявленные (афебрильные или с субфебрилитетом);
- 4) замаскированные (пневмотиф, менинготиф, колотиф, нефротиф, септическая и гастроэнтеритическая формы).

Клиника. Инкубационный период при брюшном тифе составляет в среднем 7-14 дней (в некоторых случаях может удлиняться до 2 месяцев), при паратифе А – 6-10 дней, при паратифе В – 6-10 дней.

Различают следующие периоды болезни:

- Начальный
- Период разгара болезни
- Ослабления клинических проявлений (угасание)
- Выздоровления

Для брюшного тифа характерна цикличность процесса, однако в настоящее время при спорадических случаях строгая цикличность не отмечается.

Наиболее характерный симптом при брюшном тифе – длительная лихорадка (до четырех недель при отсутствии лечения). Температурная кривая, как правило, носит трапециевидный характер (кривая Вундерлиха), соотносится с периодами болезни – медленно нарастает в начальный период (до семи дней), затем устанавливается на стабильно фебрильных значениях в периоде разгара (от нескольких дней до трех недель) и медленно снижается в периоде реконвалесценции. В некоторых случаях, в отличие от трапециевидной кривой, фаза подъема температуры может быть более короткой (кривая Кильдюшевского), реже наблюдается волнообразная температурная кривая (кривая Боткина).

Пациенты часто жалуются на головную боль, общую слабость, реже – на потливость, миалгии и непродуктивный кашель. Пациенты заторможены, адинамичны. Инфекционно-токсическая энцефалопатия ("тифозный статус") развивается у 20-46% больных, у части пациентов наблюдаются его эквиваленты в виде головной боли, нарушения сна и адинамии.

Лицо – бледное, иногда гиперемированное. Кожа ладоней и стоп желтушно окрашена (симптом Филипповича).

Со стороны сердечно-сосудистой системы характерно наличие относительной брадикардии, дикротии пульса, гипотонии.

Из симптомов поражения ЖКТ присутствуют анорексия, боли в правой подвздошной области, тошнота и рвота,

метеоризм, запор, в начале заболевания бывает диарея (стул по типу горохового супа); язык отечный, с отпечатками зубов. У половины пациентов наблюдается обложенный белым налетом язык. Печень и селезенка отчетливо увеличены, средней плотности. При физикальном обследовании у большинства пациентов наблюдается укорочение перкуторного звука в правой подвздошной области (симптом Падалки).

Сыпь - розеолезная экзантема (*roseola elevata*) является опорным симптом при брюшном тифе, встречается у 50-60% пациентов, появляется в конце первой недели заболевания (7-8 день). Сыпь обычно скудная; но может быть обильной при тяжелых формах болезни. Единичные розеолы чаще всего располагаются на коже нижних отделов грудной клетки, спины, живота и очень редко на конечностях. В первые дни появления розеолы бледные и сочные, контуры их довольно четкие, в последующие дни плоские, но яркие. Продолжительность сохранения розеол составляет 2-4 дня (исчезают полностью или на долгое время оставляют пигментацию). Характерно подсыпание розеол. Высыпания могут наблюдаться в течение всего лихорадочного периода болезни, а иногда и при нормальной температуре. При тяжелой форме сыпь может быть геморрагической, что является неблагоприятным прогностическим признаком.

Фаза наивысшего развития болезни наступает к концу 2-й недели болезни, длится около 2 недель.

Неблагоприятный исход возможен при наличии у пациента лихорадки постоянного типа, артериальной гипотензии и тахикардии, дистрофических изменений в миокарде, лейкопении или лейкоцитоза, анемии.

У ряда пациентов развиваются специфические осложнения: кишечное кровотечение, перфорация кишечника и инфекционно-токсический шок. В первом случае характерно падение температуры и артериального давления на фоне ускорения ЧСС, стул приобретает характер мелены или становится дегтеобразным, появляется головокружение вплоть до потери сознания. При прободении кишечника развивается перитонит с появлением симптомов раздражения мышц

брюшины, нарастанием интоксикации и болей в животе. Боль может носить самый разнообразный характер: от незначительной ноющей до «кинжальной». В ряде случаев при перфорации определяются симптом «гробовой тишины» (отсутствие шумов перистальтики) при аускультации живота, неожиданное резкое падение температуры тела и смена брадикардии на тахикардию. Ввиду риска развития данных осложнений при физикальном обследовании необходимо выполнять только поверхностную пальпацию живота. Инфекционно-токсический шок протекает с последовательной сменой фаз: компенсированная – субкомпенсированная – декомпенсированная. Начальная фаза не имеет специфических симптомов, ввиду чего часто не диагностируется. В фазе субкомпенсации снижается АД, повышается ЧСС и ЧД, нарастает олигурия, проявляется тифозный статус, кожа бледнеет, развивается акроцианоз. В декомпенсированной фазе пациент теряет сознание и впадает в кому, развивается гипотермия, анурия, нарастает цианоз кожных покровов, пульс становится нитевидным, АД падает ниже 50/20 мм рт. ст. Летальность в этой фазе составляет более 70%.

В фазе угасания клинических симптомов температура постепенно снижается, чаще коротким лизисом, а затем нормализуется. Улучшается самочувствие, появляется аппетит, исчезают вялость, головная боль, метеоризм, очищается язык, уменьшаются размеры печени и селезенки, увеличивается диурез.

Период выздоровления начинается с нормализации температуры, восстановления нарушенных функций организма. Продолжительность его составляет 2-3 недели в зависимости от тяжести болезни. Длительное время могут оставаться астения, раздражительность, вегето-сосудистая дистония. В это время наблюдаются осложнения в виде миокардита, тромбофлебита, остеомиелита, холецистита и т.д.

У 10% заболевших развивается рецидив брюшного тифа (на 2-3 неделе апирексии), у 5% болезнь переходит в форму носительства (до 3 месяцев – острое, более 3 – хроническое).

Паратифы протекают, как правило, легче (в сравнении с брюшным тифом), температурная кривая носит неправильный характер и менее длительная, сыпь полиморфная и может локализоваться на коже туловища и конечностей. Для паратифа А более характерно наличие катаральных симптомов – ринореи и кашля, для паратифа В – наличие гастроэнтерита.

Прогноз при тифо-паратифозных инфекциях благоприятный, риск неблагоприятного исхода увеличивается при госпитализации пациента с тяжелым течением брюшного тифа на восьмые сутки болезни и позднее.

Дифференциальная диагностика. В первые дни болезни, особенно до появления четкого гепатолиенального синдрома и высыпаний, брюшной тиф может напоминать грипп.

В период разгара заболевания дифференциальный диагноз проводят с заболеваниями, для которых характерны длительная лихорадка и выраженная интоксикация (паратифы, генерализованная форма сальмонеллеза, сыпной тиф, бруцеллез, грипп, пневмония, лихорадка Ку, инфекционный мононуклеоз, сепсис, милиарный туберкулез, лимфогранулематоз, коллагенозы).

Диагностика. При постановке диагноза важно установить наличие в анамнезе поездки в эпидемически неблагополучный регион, длительной лихорадки, нарушения стула, розеолезной сыпи и нарушения сознания.

Определяющий метод в диагностике брюшного тифа – бактериологический. Чувствительность исследования гемокультуры достигает 80% на первой неделе болезни, менее информативен метод в периоде разгара и реконвалесценции. Посев 10 мл крови выполняют на 100 мл среды, содержащей желчь (10-20% желчный бульон, среда Раппопорта). Начиная со второй недели болезни, возрастает чувствительность бактериологического исследования кала, желчи и мочи; материал засевают на плотные питательные среды. Возможна бактериологическая диагностика материала, полученного из костного мозга, грудного молока, розеол. Для отслеживания источника вспышки инфекции применяется фаготипирование

выращенных бактерий, определяется их антибиотикорезистентность (таблица 1).

Таблица 1. – Методы лабораторной диагностики брюшного тифа и паратифов А и В

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Бактериологическое исследование крови на тифопаратифозную группу микроорганизмов	Выделение <i>S. typhi</i> , <i>S. Paratyphi</i> – высокоспецифичный метод диагностики. Наиболее информативно на первой неделе заболевания, при заборе крови до назначения антибиотиков
Бактериологическое исследование кала, мочи, желчи, материала из розеол на тифо-паратифозные микроорганизмы	Выделение <i>S. typhi</i> , <i>S. paratyphi</i>
ПЦР крови	Выделение ДНК <i>S. typhi</i> , <i>S. paratyphi</i>
РПГА в динамике с интервалом 7-10 дней с О-, Н-, Vi-антигенами сальмонелл	Диагностический титр антител – 1:160 в неэндемичных регионах и 1:640 – в эндемичных; нарастание титра антител в динамике в 4 раза и более
Реакция агглютинации Видаля – (реакция агглютинации антител к О- и Н-антигенам)	Титр антител – 1:100 и выше (при атипичных формах – 1:200 и выше). Должна рассматриваться только как скрининговый метод диагностики.
Реакция нарастания титра фага, радиоиммунный анализ, реакция встречного иммуноэлектрофореза, реакция коаггутинации, иммунофлюоресцентная микроскопия, ИФА	Вспомогательные методы диагностики
Общий анализ крови	В первые 2-3 дня болезни умеренный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево; в дальнейшем – лейкопения, анэозинофилия, относительный лимфоцитоз, повышение уровня гематокрита, увеличение СОЭ

В общем анализе мочи – протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия, бактериурия. В копрограмме отмечаются примеси слизи, эритроциты, лейкоциты, положительная реакция на скрытую кровь.

В биохимическом анализе крови отмечается повышение сывороточных уровней амилазы, мочевины, креатинина, АлАТ, АсАТ, СРБ, снижение содержания калия, натрия, кальция отмечается в биохимическом анализе крови. Признаки метаболического ацидоза выявляются при оценке кислотно-основного состояния. Прокальцитонин крови повышен.

С помощью серологических методов определяют специфические антитела к О-, Н- и Vi- антигенам сальмонелл, антитела выявляются уже на четвертые сутки, максимальная их концентрация – на 21-28 день болезни. На сегодняшний день из серологических методов наиболее часто используется РПГА (с применением прозрачной негемолизированной сыворотки крови).

Лечение проводится в условиях стационара. Рекомендуются соблюдение постельного режима и диеты П до конца четвертой недели болезни. Этиотропная терапия зависит от антибиотикочувствительности, которая может различаться в разных регионах мира. Антибиотики выбора – фторхинолоны. Предпочтительно использование ципрофлоксацина по 500 мг 2 раза в сутки внутрь или по 400 мг 2 раза в сутки внутривенно. Назначается также левофлоксацин по 750 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно. Курс терапии – 7-14 дней (но не менее 2 дней после нормализации температуры тела). Хороший эффект достигается при применении цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон 1-2 г 2 раза в сутки внутривенно или цефотаксим – 2 г 3-4 раза в сутки внутривенно) курсом 14 дней. Возможно назначение карбапенемов (имипенем/целастатин или меропенем), при полирезистентных возбудителях в комбинации с фторхинолонами на 7-14 дней. При использовании хлорамфеникола внутрь доза препарата постепенно снижается: с 4-кратного приема по 500 мг в первые 3 дня, затем по 500 мг 3 раза в день до 8 дня, и далее по 500 мг 2 раза в день до 12 дня нормальной температуры тела. Пациентам с тяжелым течением

болезни и наличием тифозного статуса рекомендуется вводить антибиотики внутривенно, в том числе, в комбинациях.

Санация бактериовыделителей проводится с использованием ципрофлоксацина (курсом 4 недели), триметоприма/сульфаметоксазона или ампициллина (курсом 3 месяца).

С целью дезинтоксикации и регидратации применяют физиологический раствор, 5% раствор глюкозы и другие растворы электролитов. В терапию добавляют энтеросорбенты (диосмектит, активированный уголь), про- и пребиотики, ферментные препараты (панкреатин), НПВС (кеторолак, парацетамол). При тяжелом течении брюшного тифа необходимо назначение глюкокортикоидов (дексаметазон), дезагрегантов (пентоксифиллин), антикоагулянтов (гепарин).

Выписка пациентов проводится после клинического выздоровления и трех отрицательных результатов бактериологического обследования кала и мочи (взятие материала проводится не ранее чем через трое суток после отмены антибиотикотерапии). Реконвалесценты наблюдаются амбулаторно в течение трех месяцев после выписки.

Профилактика. Заболевших изолируют до полного выздоровления (минимальный срок – 21 день после установления нормотермии). Для экстренной профилактики лиц, контактировавших с источником инфекции, возможно применение брюшнотифозного бактериофага трехкратно с интервалом 3-4 дня, для профилактики паратифов – бактериофага сальмонеллёзного групп А, В, С, Д, Е, первая доза бактериофага назначается после забора материала для бактериологического исследования.

В регионах с высоким уровнем заболеваемости проводят профилактическую иммунизацию (вакцины «Тифивак», «Вианвак», «Тифим-Vi»). Вакцинируют лиц из групп риска – работников сферы коммунального хозяйства, очистных сооружений, инфекционных больниц, членов семей бактерионосителей, при выезде в эпидемиологически неблагоприятный регион. Иммунитет после вакцинации сохраняется на протективном уровне 2 года.

2.1.2 Шигеллёз

Шигеллёз (бактериальная дизентерия, shigellosis, dysentery) - острое антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое бактериями рода *Shigella* с фекально-оральным механизмом передачи, характеризующееся симптомами общей интоксикации и преимущественным поражением дистального отдела толстой кишки.

Коды по МКБ-10:

A03 – Шигеллёз

A03.0 – Шигеллёз, вызванный *Shigella dysenteriae*.

A03.02 – Шигеллёз, вызванный *Shigella boydii*.

A03.1 – Шигеллёз, вызванный *Shigella flexneri*.

A03.3 – Шигеллёз, вызванный *Shigella sonnei*.

A03.8 – Другой шигеллёз.

A03.9 – Шигеллёз неуточненный.

Этиология. Возбудитель шигеллёза – *Shigella*, грамотрицательная, не образующая спор бактерия. Выделяют четыре серогруппы шигелл: серогруппа А (*Shigella dysenteriae*), серогруппа В (*Shigella flexneri*), серогруппа С (*Shigella boydii*), серогруппа D (*Shigella sonnei*). Каждая из серогрупп, за исключением серогруппы D, имеет в своем составе серовары (всего около 50). Шигеллы содержат О- и К-антигены, обладают способностью секретировать энтеротоксины и цитотоксины, после гибели выделяют термостабильный эндотоксин. Шигелла Григорьева-Шиги (*Shigella dysenteriae* 1) продуцирует шига-токсин, обладающий цито-, энтеро- и нейротоксичностью. Наиболее вирулентные штаммы – *S. dysenteriae* и *S. flexneri*, наиболее устойчивые во внешней среде – *S. boydii* и *S. Sonnei* (способны сохраняться до трех-четырех месяцев).

Эпидемиология. Заболевание чаще встречается в развивающихся странах (индийский субконтинент, Африка к югу от Сахары Азия), преимущественно среди детей в возрасте до пяти лет. С 2006 г. заболеваемость шигеллезом в России имеет тенденцию к снижению. В Беларуси регистрируются единичные (в основном завозные) случаи дизентерии. Сезонность – летне-осенняя. Механизм передачи – фекально-

оральный. Согласно разработанной В. И. Покровским и Ю. П. Солодовниковым теории этиологической избирательности основных путей передачи шигеллёзов, распространение дизентерии Григорьева-Шиги осуществляется главным образом контактно-бытовым путём, дизентерии Флекснера – водным, дизентерии Зонне – пищевым. Переносчиками инфекции могут быть мухи. Иммуитет после перенесенной инфекции – нестойкий типоспецифичный.

Патогенез. Проникая *per os*, шигеллы попадают в желудок, где легко преодолевают защитную кислую среду и проходят в тонкий кишечник. Водянистая диарея на данном этапе обусловлена действием энтеротоксинов на слизистую оболочку кишечника. Появление при шигеллезе примесей слизи и крови в стуле обусловлено инвазией шигелл в слизистую преимущественно толстого кишечника, инвазия при этом неглубокая, из-за чего диссеминации возбудителей не наблюдается. Преодоление эпителиального барьера шигеллами происходит при участии микроскладчатых клеток, бактерии попадают в колоноциты и далее – в соседние клетки, попутно вызывая апоптоз резидентных тканевых макрофагов. Секреция цитокинов приводит к еще более выраженным изменениям в слизистой кишечника, формированию язв и эрозий, увеличению числа шигелл, проникающих в эпителиоциты. Бактерии на выходе из гибнущих клеток захватываются и разрушаются нейтрофилами, выделяя эндотоксин (липополисахаридный комплекс), адсорбция которого также усиливает интоксикацию, развиваются воспалительные инфильтраты, далее язвы заживают и рубцуются. Особой опасностью обладает шига-токсин – помимо местного действия на колоноциты, токсин вызывает гемолитико-уремический синдром, попадая с током крови в почки.

Основной фактор, утяжеляющий течение шигеллёза, – дисбиоз кишечника. При хронической форме дизентерии бактерии переходят в L-формы, основные проявления болезни в этом случае вызваны мальабсорбцией.

Классификация клинических форм шигеллёзов

I. Острая дизентерия (легкая, средней тяжести, тяжелая, очень тяжелая, стертая):

1. Колитическая форма.
2. Гастроэнтероколитическая форма.
3. Гастроэнтеритическая форма.

II. Бактерионосительство:

1. Транзиторное.
2. Реконвалесцентное.

III. Хроническая дизентерия:

1. Рецидивирующая.
2. Непрерывная.

Клиника. Инкубационный период длится в среднем 1-4 дня, в некоторых случаях укорачивается до 2 часов или удлиняется до 8 дней. Основные синдромы при шигеллёзах – интоксикационный и синдром колита, реже наблюдаются гастрит и энтерит. Тяжесть заболевания зависит как от возбудителя (самые тяжелые формы вызывают *S. Dysenteriae*, самые легкие – *S. Sonnei*), так и от возраста пациента (наиболее тяжелые формы регистрируются у детей в возрасте до 5 лет). В большинстве случаев самоизлечение происходит в течение одной недели даже без лечения.

Типичная форма дизентерии протекает с синдромом колита. Характерно острое начало заболевания с повышением температуры тела, диареей, ощущением дискомфорта и болями в животе. Температура повышается до высоких цифр, у детей достигает 41°C. В начале заболевания могут быть водянистый жидкий стул, боли в животе без определенной локализации. Через один-два дня стул учащается, теряет каловый характер, объем его уменьшается, появляются примеси слизи и крови («ректальный плевок»). У пациентов возникают тенезмы – выраженные боли по ходу прямого кишечника, сопровождающиеся ложными позывами к дефекации, либо возникающие во время дефекации. Пальпаторно определяется выраженная болезненность в левой подвздошной области, пальпируется спазмированная сигмовидная кишка, иногда боли локализуются в подвздошной области справа. При легких

формах температура тела поднимается до 38°C, частота стула – до 10 раз в сутки; при среднетяжелых формах температура достигает 38-39°C, частота стула – 10-20 раз в сутки; при тяжелых формах температура носит пиретический и гиперпиретический характер, частота стула – более 20 раз в сутки (может принимать вид «мясных помоев»), пациентов беспокоят резкая общая слабость, сильные головные боли, артериальное давление падает. При тяжелом течении дизентерии может развиваться инфекционно-токсический шок, нейротоксикоз и гемолитико-уремический синдром (при действии шигаподобного токсина Shiga Toxin 1); последний проявляется триадой признаков: острое повреждение почек, тромбоцитопения и гемолитическая анемия.

При атипичном течении (гастроэнтеритическая и гастроэнтероколитическая формы, наиболее характерны для инфекции, вызванной *S. Sonnei*) заболевание манифестирует рвотой, обильным жидким стулом желтого или зеленого цвета, часто сопровождается дегидратацией первой-третьей степени. При гастроэнтероколитическом варианте дизентерии на вторые-третьи сутки присоединяется типичная клиника шигеллезного колита.

В современных условиях одна из наиболее частых – стертая форма шигеллёза, которая, как правило, протекает на фоне нормотермии, реже – субфебрилитета. Возможны единичные эпизоды диареи без патологических примесей. При пальпации определяется болезненность в области сигмовидной кишки.

Диагноз хронической дизентерии устанавливается при длительности заболевания более трех месяцев. При этом чаще наблюдается рецидивирующая форма, характеризующаяся чередованием фаз обострения инфекции с фазами ремиссии. В период обострения клиника, как правило, соответствует легкой или среднетяжелой типичной форме шигеллёза. Непрерывная форма характеризуется слабо выраженной интоксикацией, диспепсией, наличием ежедневного неустойчивого стула, медленным прогрессированием клиники с продолжающейся потерей веса. Прогноз при непрерывной форме более

неблагоприятный в сравнении с рецидивирующей формой. Риск перехода острой дизентерии в хроническую возрастает при проведении неадекватной терапии, наличии у пациента глистных инвазий, дисбиоза и других заболеваний ЖКТ, иммуносупрессии, при злоупотреблении алкоголем.

Дифференциальная диагностика проводится с другими острыми кишечными инфекционными заболеваниями, для которых типично развитие экссудативной диареи (эшерихиоз, вызванный энтероинвазивными штаммами; сальмонеллез; иерсиниоз; кампилобактериоз и др.). Необходимо дифференцировать также с неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона, тромбозом мезентеральных сосудов и другими заболеваниями.

Диагностика. При постановке диагноза принимают во внимание указание пациента на прием недоброкачественной пищи или воды, контакт с источником инфекции, наличие тенезмов и ложных позывов, скудного стула с примесью слизи и крови.

В ОАК отмечается лейкоцитоз у 60-80% заболевших (при тяжелом течении – более $25 \times 10^9/\text{л}$ или менее $4 \times 10^9/\text{л}$), повышение гематокрита; при заболевании, вызванном Шигеллой Флекснера – резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево; возможны моноцитоз, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи – незначительная протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия (при тяжелых формах).

В биохимическом анализе крови при тяжелых формах отмечается повышение уровней креатинина, мочевины, СРБ, снижение концентрации альбумина. Уровень калия при легком и среднетяжелом течении может быть снижен, при тяжелом – повышен.

Кислотно-щелочное равновесие – признаки метаболического ацидоза (при тяжелом течении).

Ректороманоскопия проводится в случае, если заболевание протекает атипично (гастроэнтерит, гастроэнтероколит), при этом выявляется картина катарального или катарально-геморрагического сфинктерита и проктосигмоидита.

Таблица 2. – Методы лабораторной и инструментальной диагностики шигеллёза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Бактериологическое исследование кала, промывных вод желудка и рвотных масс	Выделение <i>Shigella</i> spp
Бактериологическое исследование крови (гемокультура)	Используется при дизентерии Григорьева-Шига
ПЦР кала - высоко специфичный и чувствительный метод	Выделение ДНК шигелл, применяется в качестве метода экспресс-диагностики
РНГА и РПГА в динамике с интервалом 7-10 дней	Диагностический титр антител – не менее 1:400. Нарастание титра антител в динамике в 4 раз и более
ИФА, РИФ, РЛА, реакция коаггутинации (РКА)	Обнаружение антигенов возбудителей и их токсинов в биосубстратах – слюне, моче, копрофильтратах, крови
Внутрикожная аллергическая проба с дизентерином Цуверкалова (с 4-го дня болезни)	Наличие гиперемии и инфильтрата (10-19 мм – сомнительная, 20-34 мм – умеренная, более 35 мм – сильно выраженная)
Ректороманоскопия	Катаральный или катарально-геморрагический сфинктерит и проктосигмоидит. Участки яркой гиперемии слизистой оболочки толстого кишечника чередуются с более бледными участками, на которых заметна расширенная сосудистая сеть; сама слизистая оболочка истончена, ранимая, тусклая
Копрограмма	Слизь в большом количестве, скопления лейкоцитов, значительное количество эритроцитов, количество детрита снижено

Основной метод диагностики шигеллёза – бактериологическое исследование кала. Частота обнаружения

шигелл колеблется от 30 до 91% и зависит от квалификации персонала, осуществляющего забор и доставку материала, качества питательных сред, применения антибактериальных препаратов перед взятием материала, сроков заболевания (снижение численности бактерий в кишечнике начинается с шестого дня болезни). Рекомендуется производить трехкратный забор материала с бактериологическими посевами для снижения вероятности получения ложноотрицательного результата. Высокой чувствительностью обладает материал, полученный с помощью мазка из прямой кишки. Необходимо помнить, что шигеллы реагируют на колебания температуры и pH во время транспортировки материала. Посев материала производится на следующие питательные среды: бромкрезоловый-пурпурный агар с лактозой, среда MacConkey или эозин метиленовый синий (среды с низкой селективностью); Гектоен, сальмонелла-шигелла или ксилоза-лизин-дезоксихолатный агар (среды с высокой селективностью). Основные характеристики колоний во время культивирования – положительная реакция на глюкозу (обычно без газообразования), отрицательная реакция на лактозу, отсутствие продукции сероводорода и отсутствие подвижности.

С диагностической целью применяется реакция нарастания титра фага (РНФ), обусловленная способностью специфичных фагов к размножению в присутствии гомологичных живых микроорганизмов. Этот метод ввиду малой концентрации шигелл в нативном материале превосходит классический бактериологический способ диагностики по показателям чувствительности, особенно в поздние сроки заболевания. Тем не менее, ввиду технической сложности в современных условиях данный метод используется редко.

Лечение. Лечение шигеллёза может осуществляться амбулаторно. Показания для госпитализации: тяжелая форма заболевания, тяжелая сопутствующая патология, сохранение гемоколита в течение 4 суток и более, возраст до 1 года, выраженный колитический синдром у детей с частотой стула более 5 раз в сутки, наличие эпидемических показаний. Диета

при шигеллёзе в остром периоде – стол П с ограниченным содержанием жиров и углеводов.

Показание для приема антибактериальных препаратов – среднетяжелая и тяжелая форма заболевания, а также наличие любой формы у детей раннего возраста и пациентов из группы риска. Препарат выбора – ципрофлоксацин – 500 мг внутрь либо 400 мг внутривенно, 2 раза в сутки курсом 5-7 дней. Возможно применение левофлоксацина – 750 мг в сутки внутрь либо внутривенно, цефтриаксона – 1-2 г 2 раза в сутки, либо цефотаксима – 2 г 3-4 раза в сутки внутривенно курсом 7 дней. Азитромицин также препарат первой линии. К антибактериальным препаратам второй линии относят карбапенемы (имипинем/циластатин, меропенем), цефалоспорины 4-го поколения (цефипим), аминогликозиды (амикацин, нетимицин). У детей с антибактериальной целью применяют нифуроксазид, нифурантел, фуразолидон, азитромицин; при тяжелых формах – цефотаксим, цефтриаксон или цефтазидим. В качестве этиотропной терапии может использоваться шигеллезный бактериофаг.

В качестве дезинтоксикационной терапии внутривенно вводятся кристаллоидные растворы (ацесоль, раствор Рингера, лактасоль, трисоль), проводится пероральная регидратация регидроном, оралитом и др.; назначают энтеросорбенты (активированный уголь, полифепан, полисорб, смекта). С целью купирования болевого синдрома при тенезмах вводятся дротаверин, папаверин, ректальные свечи с анестезином. Показаны ферментные препараты и эубиотики.

Лечение хронической формы дизентерии должно быть комплексным и включать, наряду с этиотропной (ципрофлоксацин или офлоксацин курсом 7 дней), назначение корригирующей иммунотерапии (плазма, витамины группы В и С), препаратов, нормализующих кишечный биоценоз (бифидумбактерин, линекс, энтерожермина), заместительную терапию (панкреатин, креон, мезим), лечение других сопутствующих заболеваний. Ранее для лечения хронической дизентерии использовали вакцину Чернохвостова и энтеральную живую вакцину (иммуноген).

Критерий выписки из стационара – полное клиническое выздоровление. Если пациент входит в группу эпидемически значимых контингентов, выписка осуществляется после получения отрицательного результата контрольного бактериологического исследования кала (через сутки после отмены антибактериальной терапии).

Профилактика. Плановая специфическая профилактика в Республике Беларусь не проводится. При выезде в эндемичные регионы возможно использование вакцины «Шигеллвак» (необходима ежегодная ревакцинация). В качестве экстренной профилактики применяют дизентерийный бактериофаг.

2.1.3 Иерсиниозы (кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез)

Иерсиниозы (кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез) – заболевания, вызываемые иерсиниями – *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis*, с преимущественно алиментарным механизмом передачи, протекающие с поражением ЖКТ (энтерит, энтероколит, мезаденит, илеит) а также внекишечными проявлениями (артрит, узловатая эритема, септицемия и др.).

Коды по МКБ-10:

A04.6 – Энтерит, вызванный *Yersinia enterocolitica*

A28.2 – Экстраинтестинальный иерсиниоз

История открытия заболевания связана с опытом самозаражения В. А. Знаменского. В 1959 г. была описана крупная вспышка неизвестного ранее заболевания с элементарным путем заражения, охватившая около 300 человек в г. Владивостоке, которое получило условное название «дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка» – ДСЛ. Этиология заболевания была неизвестна. В 1966 г. В. А. Знаменский и А. К. Вишняков высказали мнение о псевдотуберкулезной природе этого заболевания. Подтверждению указанного предположения способствовал опыт самозаражения В. А. Знаменского – после принятия внутрь культуры псевдотуберкулезного микроба, выделенной

из испражнений пациента с ДСЛ, у него развилась клиника дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки.

Этиология. Возбудители кишечного иерсиниоза (*Yersinia enterocolitica*) и псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) – грамотрицательные палочки семейства Enterobacteriaceae. В зависимости от характера соматического О- и жгутикового Н-антигенов выделяют 6 биотипов и более 60 серотипов *Y. enterocolitica*, а также шесть серотипов *Y. pseudotuberculosis*. Наиболее часто встречающиеся серотипы *Y. enterocolitica* в Европейском регионе – О:3 и О:9. Иерсинии – факультативные анаэробы, они способны длительно сохраняться и размножаются при температуре холодильников, овощехранилищ – 4-18°C, выживают при минимальных количествах питательных веществ в условиях внешней среды: в кипяченой воде – до полугода, в молоке – 18 дней, в испражнениях человека при комнатной температуре – 1-3 дня, в замороженных испражнениях – до 2-3 месяцев. Возбудитель чувствителен к высушиванию, воздействию солнечных лучей, нагреванию, при t 60°C погибает в течение 10 минут, при кипячении – за несколько секунд. Обычные дезинфицирующие средства убивают его за 30-60 секунд. Вирулентность иерсиний в значительной степени определяется присутствием плазмид.

Эпидемиология. Иерсиниозы – это сапрозоонозные инфекции, распространенные повсеместно во всех возрастных группах. Штаммы иерсиний выделены от 175 видов млекопитающих, 124 видов птиц, 4 видов пресмыкающихся, 7 видов рыб. Наибольшее значение в качестве резервуара возбудителя иерсиниоза имеют грызуны. Возбудитель способен хорошо приспосабливаться к сапрофитическому образу жизни. Внешняя среда, окружающая человека, служит дополнительным резервуаром возбудителя. Заражение человека происходит при употреблении инфицированных фруктов, овощей (свежая и квашеная капуста, морковь, редис, свекла, лук, картофель), длительно хранящихся на овощебазах. Вспышки иерсиниоза в детских коллективах нередко связаны с употреблением овощных салатов, особенно из капусты. На овощах, корнеплодах, в почве при низкой температуре

формируются высоковирулентные популяции иерсиний, способные вызывать заболевание у людей и животных. Заражение человека может происходить при непосредственном контакте с дикими и домашними животными, при разделке тушек, употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса, однако этот путь распространения инфекции не имеет существенного эпидемиологического значения.

Основной путь передачи возбудителя – пищевой, возможен также водный путь. Характерное отличие кишечного иерсиниоза от псевдотуберкулеза – возможность развития заболевания при контакте с пациентом, переносящим иерсиниоз, или носителем иерсиний. Описаны семейные и внутрибольничные вспышки с контактно-бытовым путем передачи.

Иммунитет после перенесенной инфекции типоспецифичный, стойкий. При этом сохраняется возможность последующего инфицирования другим серотипом возбудителя.

Патогенез. Входные ворота инфекции – ЖКТ. Первоначальная репликация в тонкой кишке сопровождается инвазией в пейеровы бляшки с последующим распространением в мезентериальные лимфатические узлы. Печень и селезенка также могут поражаться при пероральном инфицировании. Характерное гистологическое изменение при иерсиниозе после инвазии тканей кишечника – внеклеточный микроабсцесс, окруженный эпителиоидной клеточной гранулемой. Пероральное введение мышам меченых *Y. enterocolitica* показало, что лишь небольшая часть кишечных бактерий проникает в ткани.

Распространение в эксперименте меченых клонов *Y. pseudotuberculosis* в печень и селезенку мышей происходило независимо от колонизации регионарных лимфатических узлов. Выяснилось, что для инвазии требуется экспрессия инвазина и адгезина. Инвазин напрямую взаимодействует с интегринами $\beta 1$, которые экспрессируются на апикальной поверхности микроскладчатых клеток кишечника (М-клеток). Связываясь с

поверхностью клеток-хозяев, адгезин атакует иммунные клетки с помощью кодируемой плазмидой рYV системы секреции типа III (инъекциономы). Как следствие, врожденный иммунный ответ хозяина изменяется; токсины (внешние белки Yersinia) вводятся в макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки хозяина, воздействуя на пути передачи сигнала, что приводит к снижению фагоцитоза и ингибированию продукции реактивных форм кислорода нейтрофилами и запускает апоптоз макрофагов. Следствие этого – длительная персистенция возбудителя в лимфоидных органах, обуславливающая обострения и рецидивы заболевания.

Клиника. Инкубационный период при кишечном иерсиниозе составляет от 3 до 20 дней (в среднем 5-7 дней), при псевдотуберкулезе – 3-18 дней, иногда сокращаясь до 1 дня.

Диарея – наиболее частое клиническое проявление инфекции, вызываемой Y. enterocolitica, особенно у детей в возрасте до 4 лет. В стуле может быть обнаружена кровь. Характерна высокая лихорадка. У детей старшего возраста и взрослых часто возникает боль в животе, преимущественно в правой подвздошной области, что трактуется в ряде случаев как аппендицит. В связи с этим прибегают к лапаротомии, которая, как и аппендэктомия, в данном случае не показана (так называемый псевдоаппендицит).

Симптомы обычно развиваются через 4-7 дней после заражения и могут длиться от 1 до 3 недель или дольше. Возможные осложнения – гранулематозный аппендицит, хроническое воспалительное заболевание, поражающее аппендикс. Кишечный иерсиниоз иногда протекает в виде острого фарингита с желудочно-кишечными симптомами или без таковых.

Симптомы, вызванные псевдотуберкулезной инфекцией, можно разделить на 3 основные категории: системные, кишечные и суставные. Во всех возрастных группах псевдотуберкулез чаще проявляется болями в животе, чем диареей. Боли локализуются в правом нижнем квадранте живота. У трети пациентов наблюдается гепатоспленомегалия, в некоторых случаях развивается желтушная форма гепатита.

Системные проявления включают лихорадку, кожную сыпь, «малиновый язык», гипотензию и лимфаденопатию. Сыпь носит мелкоточечный, скарлатиноподобный характер, сохраняется 4-5 дней. Характерны симптомы «капюшона», «перчаток» и «носков» (отечность и гиперемия лица, кистей и стоп).

Поражение суставов характеризуется болезненностью или снижением их подвижности; артриты часто асимметричны, имеется суставной выпот. Кожа вокруг суставов отечна и гиперемирована.

Иногда обнаруживаются очаги узловой эритемы (эритематозные уплотненные болезненные участки на передней поверхности нижних конечностей). Возможны офтальмологические проявления, такие как увеит и конъюнктивит.

В редких случаях заболевание принимает затяжное течение, чередующееся периодами ремиссий и обострений. Рецидив болезни, как правило, проявляется местными изменениями, без признаков интоксикации. Прогноз благоприятный.

Таблица 3. – Клиническая классификация кишечного иерсиниоза (Покровский В. И. с соавт., 1986)

<i>Форма заболевания</i>	<i>Клинический вариант</i>
Гастроинтестинальная	Гастроэнтерит. Энтероколит. Гастроэнтероколит
Абдоминальная	Мезентериальный лимфаденит. Терминальный илеит. Острый аппендицит
Генерализованная	Смешанный. Септический. Септикопиемический
Вторично-очаговая	Артрит(ы). Узловая эритема. Миокардит. Гепатит. Менингит. Синдром Рейтера и др.

Примечание – различают легкие, среднетяжелые и тяжелые формы; стертое, острое, затяжное и хроническое течение

Клинические формы псевдотуберкулеза (Залмo-вер И. Ю., 1969)

1. Генерализованная.
2. Абдоминальная.
3. Желтушная.
4. Артралгическая.
5. Скарлатиноподобная.
6. Катаральная.

Дифференциальную диагностику проводят с учетом клинической формы заболевания. Прежде всего, следует исключить острые кишечные инфекции, острый аппендицит, вирусные гепатиты, различные заболевания суставов, сепсис иной этиологии.

Диагностика. Диагностика кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза носит комплексный характер и предусматривает оценку клинической картины заболевания, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований. Для подтверждения этиологии и установления диагноза применяют бактериологический, молекулярно-генетический и серологический методы.

Проводится ПЦР-исследование, выделение культуры *Y. pseudotuberculosis* или *Y. enterocolitica*, оценка нарастания титра антител в парных сыворотках. Материалом для бактериологического исследования служат кал, моча, носоглоточные смывы, мокрота, содержимое удаленного аппендикса.

В первые 6 дней наиболее результативно бактериологическое исследование испражнений, в меньшей степени – мочи. Одно из важнейших условий качественного проведения бактериологического исследования – правильный сбор материала и его подготовка к исследованию. Схема проведения бактериологического исследования включает «обогащение» исследуемого материала при низкой температуре, использование дифференциально-диагностических сред для выделения и идентификации культур, определение их биотипа, серотипа, вирулентности.

1. Среды, используемые для первичного выделения культур:

- жидкая среда накопления: пептонно-калиевая среда (состав среды: пептон ферментативный – 10,0 г, двузамещенный фосфорнокислый калий (K_2HPO_4) – 1,0 г.);
- плотная питательная среда: дифференциально-диагностическая среда для выделения иерсиний (состав среды: питательный агар для культивирования микроорганизмов – 35,0 г, желчь очищенная – 6,0 г, глюкоза – 10,0 г, мочевины – 5,0 г, бромтимоловый синий воднорастворимый – 0,128 г, двузамещенный фосфорнокислый калий (K_2HPO_4) – 1,0 г).

2. Среда, используемая для идентификации вирулентных иерсиний: среда Кларка для определения аутоагглютинации (состав среды: двузамещенный фосфорнокислый калий (K_2HPO_4) – 5 г, пептон – 7 г, глюкоза – 5 г, вода – до 1 л).

Таблица 4. – Методы лабораторной диагностики иерсиниоза

Метод исследования	Клинико-диагностическое значение
Бактериологический (кал, моча, носоглоточные смывы, мокрота, содержимое удаленного аппендикса)	Выделение культуры <i>Y. pseudotuberculosis</i> или <i>Y. enterocolitica</i>
Молекулярно-генетический (ПЦР)	ДНК возбудителей подтверждает диагноз с первых дней болезни
Серологический метод: РА и РНГА	АТ появляются в крови на первой неделе болезни, а существенное повышение их уровней происходит к началу третьей недели. Диагностические титры 1:160 и 1:200, соответственно. Метод парных сывороток с интервалом 10-14 дней: нарастание титра АТ в 4 раза и более
Серологический метод: ИФА	Выявление антител классов А, М и G

При легком течении, особенно при абдоминальной форме, динамика антител выражена слабо, титры антител начинают

регистрироваться в диагностических значениях не ранее второй недели заболевания.

При использовании метода ИФА титры выявляемых антител превышают определяемые с помощью РНГА. Для постановки ИФА используют тест-системы «Иерсиниоз-ИФА-IgA», «Иерсиниоз-ИФА-IgM», «Иерсиниоз-ИФА-IgG», предназначенные для выявления антител классов А, М и G к возбудителям кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза. Высокая чувствительность и специфичность метода достигается благодаря использованию в качестве антигенов, сорбированных на поверхности стрипов, нескольких рекомбинантных белков наружной мембраны иерсиний. Постановку и учет реакции осуществляют в соответствии с инструкцией по применению.

Лечение. Большинство случаев диареи, вызванной *Y. enterocolitica*, купируются самостоятельно и не требуют назначения антибактериальной терапии. *Показания для госпитализации:* тяжелые и среднетяжелые формы иерсиниоза; иерсиниоз у резко ослабленных лиц и у пациентов с сопутствующей патологией; возраст (дети до 1 года, взрослые старше 60 лет); затяжное и рецидивирующее течение.

У новорожденных в возрасте до 3 месяцев с подтвержденным кишечным иерсиниозом антибактериальная терапия обязательна из-за высокого риска развития бактериемии в данной возрастной группе. Системная иерсиниозная инфекция с бактериемией либо очаговыми проявлениями (за исключением желудочно-кишечного тракта) также требуют назначения антимикробной терапии.

Препараты выбора антибактериальной терапии у взрослых – фторхинолоны. Так, при бактериемии у взрослых назначают ципрофлоксацин в стандартной дозе 500 мг 2 раза в сутки перорально или 400 мг 2 раза внутривенно. Возможно применение доксициклина 100 мг внутрь 2 раза в первые сутки, и далее 1 раз/сут в последующие дни. Продолжительность лечения 7-10 дней. Альтернатива – цефалоспорины третьего поколения, например, цефотаксим (стандартная доза 6-8 г/сутки в три приема). У детей применяются цефалоспорины

третьего поколения; например, цефотаксим назначают детям в возрасте ≥ 1 месяца в стандартной дозе 75-100 мг/кг в сутки в три приема. В тяжелых случаях допускается увеличение дозы до 150-200 мг/кг в сутки (максимальная суточная доза 8-10 г). Амоксициллин и амоксициллин/клавуланат показали низкую эффективность в терапии кишечного иерсиниоза; триметоприм-сульфаметоксазол, гентамицин и имипенем активны *in vitro*.

В терапии псевдотуберкулеза следует использовать препараты, аналогичные тем, которые применяются против *Y. enterocolitica*. Наиболее эффективны фторхинолоны.

Патогенетическая терапия иерсиниозов включает дезинтоксикационную терапию, лечение органной патологии.

При поражении опорно-двигательного аппарата применяют нестероидные противовоспалительные препараты (нимесулид, ибупрофен). Ввиду наличия аллергического компонента в патогенезе иерсиниозов в терапию добавляют антигистаминные лекарственные средства (цитерезин, супрастин). Глюкокортикостероиды назначают по строгим показаниям при угрозе развития септического шока, выраженных аутоиммунных проявлениях, тяжелых поражениях опорно-двигательного аппарата, сердца (преднизолон 1-2 мг/кг в сутки, курс 5-7 дней). В терапии кишечного иерсиниоза оправдано назначение пробиотиков, энтеросорбентов.

Острый иерсиниозный (псевдотуберкулезный) аппендицит лечат, как правило, оперативно; нередко после хирургического вмешательства развиваются признаки генерализации инфекции.

Профилактика. Профилактика кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза заключается в борьбе с грызунами, соблюдении ветеринарно-санитарных правил ухода за животными, правильной закладке овощей, проведении санитарного надзора за источниками водоснабжения, термической обработке овощей и воды перед употреблением. Меры специфической профилактики не разработаны.

2.1.4 Амебиаз

Амебиаз – инфекция, вызываемая простейшими одноклеточными микроорганизмами *Entamoeba histolytica* с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи, протекающая либо бессимптомно (90% случаев), либо с поражением ЖКТ, печени и других внутренних органов (10% случаев).

Коды по МКБ-10:

A06 – Амебиаз.

A06.0 – Острая амебная дизентерия.

A06.1 – Хронический кишечный амебиаз.

A06.2 – Амебный недизентерийный колит.

A06.3 – Амебома кишечника.

A06.4 – Амебный абсцесс печени.

A06.5+ – Амебный абсцесс легкого (J99.8*).

A06.6+ – Амебный абсцесс головного мозга (G07*).

A06.7 – Кожный амебиаз.

A06.8 – Амебная инфекция другой локализации.

A06.9 – Амебиаз неуточненный.

Этиология. *Entamoeba histolytica* относится к семейству Amoebidae, роду *Entamoeba* классу Sarcodina. Размером дизентерийная амеба мельче обыкновенной амебы (*Amoeba proteus*), подвижна. Имеет ложноножки, четко ограниченную эктоплазму от эндоплазмы, короткие и широкие псевдоподии.

Эпидемиология. Заболевание ежегодно регистрируется у 50 млн человек, имеет летальность до 2%. Амебиаз широко распространен в субтропических и тропических странах: Мексике, Индии, Центральной и Южной Америке, Западной Африке, Корее, Китае. Амебиаз часто регистрируется у беженцев, иммигрантов, временных рабочих из развивающихся стран. Механизм передачи фекально-оральный (чаще – водный, реже пищевой либо контактный), редко – половой и через использование контаминированного медицинского инструментария.

Патогенез. После попадания в ЖКТ подвижные трофозоиты (предцистные и просветные формы) выделяются из цист в тонкой кишке и у большинства пациентов остаются

безвредными комменсалами в толстой кишке (рис. 1). Попадая со стулом во внешнюю среду, в отличие от цист, трофозоиты быстро погибают под действием воздуха. Цисты, образуемые из трофозоитов в кишечнике и выделяющиеся во внешнюю среду, способны сохранять жизнеспособность неделями во влажной среде. У части пациентов происходит трансформация просветной формы в большую вегетативную, которая внедряется в стенку кишечника (преимущественно слепую, восходящую и поперечно-ободочную) и далее гематогенно диссеминирует по системам нижней полый и воротной вен с развитием внекишечного амебиаза (в печень, легкие, головной мозг, почки). Во внутренних органах вегетативная форма трансформируется в тканевую форму.

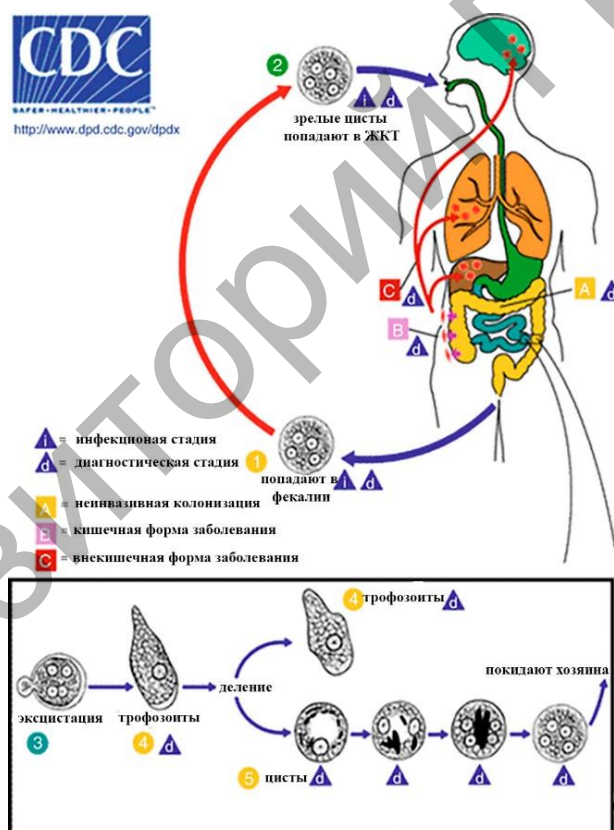


Рисунок 1. – Жизненный цикл *Entamoeba histolytica*

Патоморфологические изменения в толстом кишечнике обусловлены воздействием протеолитических ферментов на стенку кишечника, активацией апоптоза эпителиоцитов токсинами паразитов, характеризуются образованием

грануляционной ткани, амёбом и глубоких абсцессов с риском перфорации стенки кишечника и последующего перитонита. В пораженных внутренних органах также формируются язвы и абсцессы.

Клиника

Классификация (ВОЗ):

I. Бессимптомная инфекция.

II. Манифестная инфекция:

A – кишечный амебиаз:

1) амебная дизентерия;

2) недизентерийный амебный колит.

B – внекишечный амебиаз:

1) печеночный:

а) острый печеночный;

б) абсцесс печени;

2) легочный;

3) другие внекишечные поражения.

Инкубационный период при амебиазе варьирует от семи дней до трех месяцев. *При кишечной форме* амебиаза симптомы колита чаще всего появляются через 2-6 недель после попадания в организм цист. Постепенно нарастают боли внизу живота, появляется диарея и недомогание, у пациентов наблюдается потеря веса, боли иногда иррадиируют в спину. Вовлечение в процесс слепой кишки может имитировать клинику острого аппендицита. При выраженной клинике дизентерии частота дефекаций достигает 10-12 раз в день. Стул содержит мало фекалий и состоит в основном из крови и слизи («малиновое желе»), иногда наблюдаются тенезмы. При этом лихорадка регистрируется только у 40% пациентов. Более тяжелая (молниеносная) форма инфекции с сильными болями в животе, высокой температурой и профузной диареей встречается редко, преимущественно у детей. У пациентов может развиваться токсический мегаколон, при котором наблюдается выраженная дилатация кишечника. Пациенты, получающие глюкокортикоиды, также подвержены риску тяжелого амебиаза.

В редких случаях у пациентов развивается хроническая форма амебного колита, которую можно перепутать с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом). Связь между тяжелыми осложнениями амебиаза и терапией глюкокортикоидами подчеркивает важность исключения амебиаза при подозрении на воспалительные заболевания кишечника. У некоторых пациентов наблюдается лишь бессимптомное или болезненное образование в брюшной полости, вызванное амебой, которую легко перепутать с онкологическим заболеванием при рентген-контрастных исследованиях.

Внекишечная инфекция *E. histolytica* чаще всего поражает печень. У 95% путешественников, у которых развивается амебный абсцесс печени после выезда из эндемичной области, это происходит в течение 5 месяцев. У молодых пациентов с амебным абсцессом печени чаще, чем у пожилых пациентов, проявляется острая фаза с выраженными симптомами продолжительностью менее 10 дней. У большинства пациентов наблюдается лихорадка и боль в правом подреберье тупого характера, иногда с иррадиацией в плечо, часто развивается правосторонний плеврит. Желтуха встречается редко. Хотя первоначальный очаг инфекции – толстая кишка, диарея наблюдается менее чем у одной трети пациентов с амебным абсцессом. У пожилых пациентов из эндемичных районов чаще наблюдается подострое течение продолжительностью 6 месяцев с потерей веса и гепатомегалией, около трети пациентов длительно лихорадят. Таким образом, клинический диагноз амебного абсцесса печени трудно установить, поскольку симптомы и признаки часто неспецифичны.

Абсцесс легкого протекает с лихорадкой неправильного типа, кашлем с отхождением мокроты темно-коричневого цвета либо содержащей примеси крови, с болями в груди. На рентгенограмме обнаруживается полостное образование с горизонтальным уровнем жидкости.

В редких случаях развиваются абсцессы головного мозга. Клиника обусловлена головными болями, тошнотой и рвотой,

очаговой неврологической симптоматикой. Температура тела при этом может не повышаться.

Кожная форма амебиаза чаще всего наблюдается в районе перианальной области, ягодиц и промежности, характеризуется образованием эрозий и малоболлезненных язв.

Дифференциальная диагностика амебиаза проводится с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии, которые могут протекать с явлениями гемоколита (шигеллез, кампилобактериоз, сальмонеллез и др.), с другими паразитарными заболеваниями, протекающими с поражением желудочно-кишечного тракта (балантидиаз, анкилостомидоз, кишечный шистосомоз и др.), с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), с острой хирургической патологией брюшной полости (аппендицит, острая кишечная непроходимость и др.), с туберкулезом кишечника.

Диагностика. Следует учитывать эпидемиологический анамнез: прибытие из регионов с высоким уровнем заболеваемости, употребление загрязненной воды, контакт с цистоносителем; характерную клинику: длительную, постепенно прогрессирующую диарею, стул с примесью крови, боли по ходу толстого кишечника, нарастание кахексии.

К специфическим методам лабораторной диагностики амебиаза относятся паразитоскопические и серологические методы.

Таблица 5. – Методы лабораторной и инструментальной диагностики амебиаза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Паразитоскопия свежих проб фекалий	Выявление вегетативных форм (трофозоитов) и цист
Паразитоскопия биоптатов из пораженных участков кишечника, забранных при ректоромано- и колоноскопии, внутриоперационно	Выявление вегетативных форм (трофозоитов) и цист
Паразитоскопия аспиратов амебных абсцессов внутренних органов (печень и др.)	Выявление трофозоитов, они обычно локализуются в наружных стенках абсцесса

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Выявление специфических антител к дизентерийной амебе методом РНИФ в титрах не менее 1:80, а также методом ИФА	Эти тесты особенно полезны для диагностики внекишечного амебиаза, поскольку в этих случаях в фекалиях инвазивные стадии <i>E. histolytica</i> , как правило, отсутствуют
Метод моноклональных антител (фекалии и сыворотка крови) с определением антигенов амеб	Подтверждение амебиаза
ДНК дизентерийной амебы в фекалиях (ПЦР)	Подтверждение амебиаза
Ректороманоскопия и колоноскопия	Определяются небольшие участки некроза в слизистой оболочке толстой кишки (преимущественно в слепой, восходящей и ободочной кишке), в некоторых случаях – язвы
УЗИ, рентгенограммы, МРТ и КТ	Визуализация абсцессов внутренних органов при внекишечных формах

Паразитоскопия включает: микроскопическое исследование фекалий (нативные препараты, окрашенные препараты), микроскопическое исследование фекалий методом обогащения (эфирно-формалиновое осаждение), микроскопическое исследование соскобов с кожных язв, кишечных язв (биопсийный материал), аспирата абсцессов при внекишечном амебиазе. Критерий лабораторного подтверждения диагноза – выявление вегетативных форм амеб либо цист по данным исследования. Трофозоиты *E. histolytica* остаются жизнеспособными лишь в течение 2-5 часов при 37°C и 6-16 часов при 25°C, поэтому исследование необходимо проводить быстро или по возможности охладить образцы (сохраняются до 96 часов). Часто количество возбудителей слишком мало, а их экскреция отличается спорадичностью, поэтому выявляемость при однократном исследовании – от 33 до 50%. Исследование трех образцов испражнений увеличивает выявляемость до 85-90%.

Лечение амебиаза проводится в амбулаторных условиях и в условиях стационара. В амбулаторных условиях лечение проводят пациентам с латентной формой амебиаза. В случае безуспешности проводимого лечения или его невозможности в амбулаторных условиях рассматривается вопрос о госпитализации в стационар.

В качестве этиотропной терапии кишечного амебиаза применяют метронидазол – 750 мг 3 раза в сутки, внутрь, курсом 10 дней, или тинидазол – 2 г/сут внутрь в течение 3 дней). При хроническом амебиазе назначают 2-3 курса этиотропного лечения с интервалом 1-1,5 месяца. При внекишечных формах метронидазол вводят внутривенно – 750 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, при наличии показаний проводят оперативное лечение.

Амебоцидной активностью также обладают хиниофон, мономицин, трихопол, тетрациклин, орнидазол.

По показаниям назначают глюкозо-солевые растворы, глюкокортикоиды, адсорбенты и спазмолитики. Назначение кортикостероидов при амебиазе может способствовать резкому ухудшению течения болезни, должно быть обоснованным. В связи с этим серологическая диагностика амебиаза рекомендуется пациентам, у которых можно подозревать амебиаз и которым планируется назначение кортикостероидов.

При формировании амебных абсцессов, амебомы, перфорации стенки кишечника проводится хирургическое лечение.

Профилактика. В очаге амебиаза проводится комплекс мероприятий, используемых для профилактики инфекций с фекально-оральным механизмом передачи. Необходимо обеспечение пациента отдельной посудой, предметами ухода. Контактным лицам проводятся паразитологическое исследование фекалий, карантинно-изоляционные мероприятия в отношении их не организуются.

Специфическая профилактика амебиаза не разработана.

2.1.5 Лямблиоз

Лямблиоз – инфекция, вызываемая простейшими одноклеточными микроорганизмами *Lamblia intestinalis* с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи, вызывающая бессимптомную колонизацию кишечника либо его дисфункцию.

Коды по МКБ-10:

A07.1 – Жиардиаз [лямблиоз].

Этиология. Возбудитель лямблиоза – жгутиковые простейшие *Lamblia intestinalis* (другое название организма – *Giardia intestinalis*), класс *Mastigophora*. Известны 8 генетических подтипов *L. intestinalis* (А-Н), у людей заболевание вызывают подтипы А и В. Инфицирующая доза для человека невелика – 10-25 цист способны вызвать клиническое заболевание (проглатывание более 25 цист приводит к заражению в 100% случаев).

Эпидемиология. Инфекция является антропонозом. Механизм передачи – фекально-оральный, пути передачи – водный, пищевой и контактный. Чаще всего передача происходит через воду открытых водоемов либо питье воды, подвергшейся только хлорированию. Цисты лямблий способны выживать в водопроводной воде до 86 дней, в сточных водах – до 120 дней.

Лямблиоз часто встречается у детей, посещающих дошкольные учреждения, и у пациентов в стационарах (внутрибольничное инфицирование). В детских коллективах лямблии способны оставаться жизнеспособными на игрушках, полотенцах, посуде до двух суток. В группы высокого риска инфицирования входят путешественники в высокоэндемичные районы, лица с ослабленным иммунитетом и мужчины, практикующие секс с мужчинами.

Лямблиоз распространен повсеместно, наибольшее число случаев регистрируется в странах Азии, Африки, Латинской Америки. Показатель заболеваемости в РБ колебался в 2007-2018 гг. от 1988 до 572 случаев в год с тенденцией к снижению.

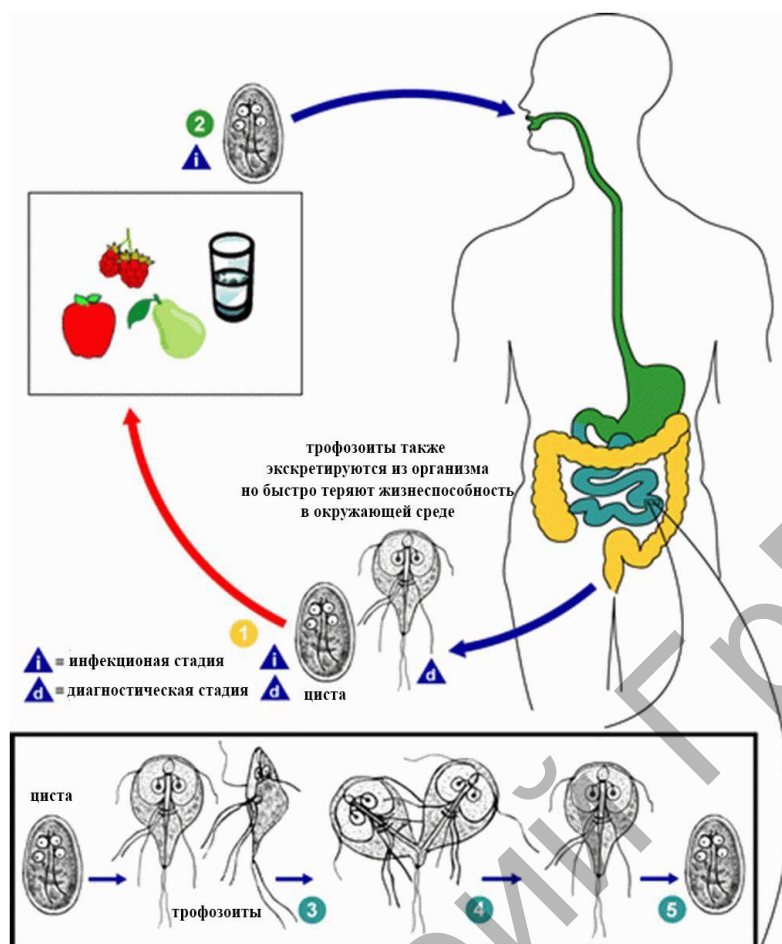


Рисунок 2. – Жизненный цикл *Lamblia intestinalis*

Патогенез. Лямблия имеет один из самых простых жизненных циклов, состоящий из двух стадий: трофозои́та, который паразитирует в тонком кишечнике человека, и цисты, способной длительно выживать в окружающей среде. При проглатывании цисты, содержащейся в загрязненной воде или пище, происходит эксцистация в желудке и 12-перстной кишке в присутствии кислоты и ферментов поджелудочной железы. Трофозоиты перемещаются в тонкую кишку, где быстро размножаются делением (каждые 9-12 ч). По мере прохождения трофозоитов в толстую кишку происходит инцистация в присутствии нейтрального pH и желчи. Цисты попадают в окружающую среду, и цикл повторяется (рис. 2).

Адгезия трофозоитов к эпителию кишечника вызывает повышенную проницаемость эпителия. Патофизиология лямблиоза обусловлена действием цитопатических веществ (протеиназ, маннозо-связывающего лектина), что приводит к

потере площади поверхности щеточной каемки кишечника, уплощению ворсинок, ингибированию активности дисахаридазы и чрезмерному росту кишечной бактериальной флоры. В стенке кишечника нарушаются процессы всасывания, развивается диарея. Разная степень мальабсорбции сахаров, жиров и жирорастворимых витаминов способствует прогрессирующей потере веса. Дисфункция эпителиального барьера при хроническом лямблиозе связана с повышенной скоростью апоптоза энтероцитов. Продукты метаболизма и гибели лямблий, всасываясь из кишечника, вызывают сенсibilизацию организма человека, которая проявляется разными формами аллергических реакций.

Клиника.

Инкубационный период – 1-2 недели.

Классификация

По клиническим формам:

1. Цистоносительство (транзитное носительство).
 2. Субклинический лямблиоз (со стертыми клиническими проявлениями).
 3. Формы с преимущественным поражением пищеварительной системы:
 - а) интестинальная форма – в виде дуоденита и энтерита;
 - б) панкреатобилиарная форма (с билиарными дисфункциями);
 - в) гастритическая форма;
 - г) сочетанная форма: интестинальная с поражением желудка и панкреатобилиарной системы.
 4. Формы с преимущественным поражением других органов и систем:
 - а) с интоксикационно-аллергическими и кожными проявлениями;
 - б) с астеноневротическим синдромом;
 - в) с анемическим синдромом.
- По течению заболевания:
- 1) острый лямблиоз (до 1 месяца);
 - 2) подострый лямблиоз (от 1 до 3 месяцев);
 - 3) хронический лямблиоз (более 3 месяцев).

При *остром течении* болезни повышается температура тела до $38,5^{\circ}\text{C}$, характерен частый жидкий водянистый стул с примесью слизи, рвота, метеоризм, мелкоточечная сыпь. Длительность острой инфекции – 48-72 часа.

Хроническая форма лямблиоза протекает, как правило, субклинически (до 50% случаев) или бессимптомно (до 28% всех случаев), клиника чаще проявляется в детском возрасте. Часто причиной данной формы выступает аутоинвазия, так как лямблии не способны жить более четырех недель.

Интестинальная форма проявляется чередованием запоров с эпизодами диареи. Стул часто кашицеобразный, без патологических примесей, тошнота по утрам, боли в животе режущего и колющего характера, гиповитаминоз, отставание в физическом развитии. При хроническом течении почти у всех пациентов развивается дисбиоз кишечника и лактазная недостаточность. Иногда определяются признаки гастрита как в сочетании с дуоденитом, так и отдельно (гастритическая форма).

Клиника *панкреатобилиарной формы* обусловлена дискинезией желчевыводящих путей по гипотоническому типу, холециститом и холангитом. Пациентов беспокоят боли в правом подреберье и околопупочной области, снижение аппетита, метеоризм, кожный зуд, пигментация кожи околопупочного кольца.

При поражении других органов и систем пациенты предъявляют жалобы на бессонницу, эмоциональную лабильность, боли в области сердца, в суставах. Нередко заболевание сопровождается аллергическими проявлениями в виде крапивницы, атопического дерматита, бронхиальной астмы, эозинофилией.

Диагностика. Традиционный метод диагностики – копроскопия на выявление цист и трофозоитов *Lamblia intestinalis*. Исследование кала может быть выполнено на свежих образцах или после консервации поливиниловым спиртом или 10% формалином. Рекомендуются исследовать 3 образца, взятых с интервалом в 2-3 дня из-за возможных различий в экскреции цист с калом. *Lamblia intestinalis* выявляется у 50-70% пациентов

после однократного исследования кала и более чем у 90% – после трех исследований. Проводят также микроскопическое исследование дуоденального содержимого на наличие вегетативных форм и цист лямблий.

С помощью ИФА и иммунохроматографического анализа выявляют антигены лямблий в кале или биоптатах 12-перстной кишки с использованием антител к трофозоитам или моноспецифических антител к антигенам лямблий. Менее информативным считается определение антител классов М и G к антигенам лямблий в сыворотке крови методом ИФА.

С помощью ПЦР выявляют ДНК лямблий в кале или биоптатах 12-перстной кишки.

Лямблиозную инвазию *дифференцируют* с гастроэнтероколитами инфекционной и неинфекционной этиологии, а также с холепатиями.

Лечение. Антипаразитарная терапия включает прием производных нитроимидазола – метронидазол – 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5 дней или орнидазол – 1,5 г однократно. Эффективны нитрофураны (фуразолидон – 100 мг внутрь 4 раза в сутки курсом 7-10 дней), или альбендазол – 400 мг в сутки курсом 5 дней. Контроль за выделением цист лямблий в копрофильtrate, ПЦР или ИФА целесообразно проводить через 2-3 недели после окончания лечения.

Требуется диета с содержанием нутритивных сорбентов (каши, сухофрукты, печеные яблоки, брусника, клюква, рисовые отвары, кисели – яблочный, черничный, клюквенный). Часто пациенты нуждаются в назначении пребиотиков и пробиотиков, поливитаминов. По показаниям используют оральную регидратацию, энтеросорбенты, желчегонные лекарственные средства и гепатопротекторы, антигистаминные препараты, ферменты.

Профилактика. Основана на выполнении санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на предупреждение инвазирования, контроль за водоснабжением и питанием.

2.1.6 Сальмонеллёз

Сальмонеллёз – острое инфекционное заболевание, вызываемое нетифоидными сальмонеллами с фекально-оральным механизмом передачи, первичным поражением желудочно-кишечного тракта, его лимфатической системы, может протекать от бессимптомного носительства до тяжелых септических форм.

Коды по МКБ-10:

A02 – Другие сальмонеллёзные инфекции.

A02.0 – Сальмонеллёзный энтерит.

A02.1 – Сальмонеллёзная септицемия.

A02.2+ – Локализованная сальмонеллёзная инфекция.

A02.8 – Другая уточненная сальмонеллёзная инфекция.

A02.9 – Сальмонеллёзная инфекция неуточненная.

Этиология. Возбудитель – *Salmonella*, семейства *Enterobacteriaceae*, грамотрицательная, не образующая спор факультативная анаэробная палочка. Род *Salmonella* состоит из 2 видов: вида *S. enterica* (6 подвигов, подразделенных на серовары), в который включены все сальмонеллы, являющиеся возбудителями болезней человека и теплокровных животных; вида *S. bongori* (10 сероваров) – сальмонеллы, изолированные от холоднокровных животных. Сальмонеллы типировать по схеме Кауффмана-Уайта на основе О-, Н- и Vi- антигенов. Вид *S. enterica* включает следующие подвиды: *enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtanae*, *indica*. В 8-м издании схемы Кауффмана-Уайта различают 67 О- групп (A(02), B(04), C(07) и т. д.) и 2501 серотип (или серовар, в зависимости от Н-Аг) сальмонелл). Из них 60% относятся к виду *S. enterica* подвиду *enterica*. В эпидемиологическом отношении наиболее значимы *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. panama*, *S. infantis*, *S. newport*, *S. london*.

Оптимальная температура роста сальмонеллы – 37°C. Сальмонеллы могут сохраняться длительное время во внешней среде и в продуктах питания. При нагревании до 55°C сальмонеллы гибнут через полтора часа, при 70°C – в течение 5-10 минут. Постинфекционный иммунитет нестойкий, сероспецифический – менее одного года.

Эпидемиология. Механизм передачи – фекально-оральный. Пути передачи: пищевой, контактно-бытовой, водный. Распространение инфекции чаще всего связано с употреблением продуктов из мяса птицы, а также яиц после недостаточной термической обработки, молочных продуктов. В последнее время актуальная проблема – распространение госпитальных штаммов сальмонелл (*S. typhimurium*, *S. infantis*), приводящих к вспышкам нозокомиальных инфекций. Наиболее высокая заболеваемость внутрибольничным сальмонеллёзом отмечена у детей раннего возраста, особенно первого года жизни, у пациентов с иммуносупрессией, преимущественный путь передачи инфекции – контактно-бытовой.

Патогенез. Сальмонеллы первично колонизируют тонкий кишечник, в последующем возможна колонизация в толстом кишечнике. Продуцируют термостабильный и/или термолабильный экзотоксины, при гибели высвобождают липополисахаридный комплекс – эндотоксин. Продукция токсинов способствует повышению уровня цАМФ, нарушению секреции ионов натрия и хлора, приводя тем самым к развитию диарейного синдрома и синдрома интоксикации. Факторы инвазии определяют способность возбудителя к внедрению в собственную пластинку и лимфоидные образования кишечника, далее сальмонеллы могут проникать в брыжеечные лимфоузлы, грудной лимфатический проток и в кровоток, оттуда – во внутренние органы с формированием гнойных очагов.

Морфологические изменения кишечника характеризуются катаральными, реже – эрозивными и язвенно-некротическими процессами в слизистой, характерна гиперплазия лимфоидных фолликулов тонкого кишечника. При генерализованных формах сальмонеллёза наблюдаются дистрофические изменения в почках, надпочечниках и миокарде.

Клиника

Инкубационный период – от 6 до 48 часов.

Классификация сальмонеллёза

Клинические формы:

– локализованные формы:

- гастритическая, энтеритическая, гастроэнтеритическая, гастроэнтероколитическая, мезаденит, аппендицит;
- генерализованные формы:
 - тифоподобная и септическая;
- субклиническая форма;
- бактерионосительство (острое – до 1 месяца, затяжное – 1-3 месяца, хроническое – более трех месяцев);
- сальмонеллёзный нозопаразитизм.

В клинике *локализованных форм* преобладает тошнота, рвота, жидкий водянистый стул темно-зеленого цвета (по виду напоминает болотную тину). Характерна болезненность в области сальмонеллёзного треугольника (в эпигастрии, околопупочной и илеоцекальной областях). Температура тела находится в пределах 38-39°C, лихорадка длится обычно в течение трех суток. Симптомы гастроэнтерита разрешаются через 3-7 дней. При присоединении колита в стуле появляются примеси слизи и крови. У части пациентов наблюдается гепатоспленомегалия.

Генерализованная форма может протекать в двух формах.

Тифоподобная форма имеет сходства с течением брюшного тифа. Манифестирует чаще с появления синдрома гастроэнтерита, после чего развивается синдром лихорадки, могут быть нарушения сознания, розеолезная сыпь на коже живота и груди, гепатолиенальный синдром.

Септическая форма в некоторых случаях начинается с явлений гастроэнтерита, характеризуется длительной ремиттирующей лихорадкой, миалгиями, гепатоспленомегалией, вторичными гнойными очагами во внутренних органах.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с выраженной иммуносупрессией сальмонеллёз может протекать как рецидивирующая сальмонеллёзная бактериемия, которая включена в четвертую клиническую стадию ВИЧ-инфекции.

Сальмонеллёз может осложняться развитием гиповолемического и септического шока с резким снижением артериального давления, тахикардией, выраженной дегидратацией, нарушением сознания в виде оглушенности и

сопора. Прогноз благоприятный, летальность наблюдается при генерализованных формах (0,1-0,3%).

Сальмонеллёзный нозопаразитизм – свойство сальмонеллёза присоединяться к другим остroteкущим (дизентерия, эшерихиозы и др.) и хроническим заболеваниям (неспецифический язвенный колит, вирусный гепатит, сахарный диабет, туберкулез и др.), осложняя течение этих заболеваний, вызывая их обострения. При таком наслоении сальмонеллёза на текущую болезнь возможны даже летальные исходы. Нозопаразитизм как биологическое явление впервые был описан Г. А. Ивашенцевым в 1922 г. на примере присоединения сальмонеллёза к возвратному тифу. В последующем эта форма обстоятельно изучалась А. Ф. Билибиным, Е. С. Гуревичем и другими.

Госпитализацию в инфекционный стационар при сальмонеллёзе проводят при тяжелом течении, наличии осложнений, а также по эпидпоказаниям (нахождение пациента в доме-интернате, в стационарных организациях неинфекционного профиля, госпитализация детей из учреждений с круглосуточным пребыванием).

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями, сопровождающимися развитием диарейного синдрома: шигеллезами, эшерихиозами, холерой, вирусными диарейными инфекциями, отравлениями грибами, фосфорорганическими соединениями и др. Кроме того, в некоторых случаях возникает необходимость в срочной дифференциальной диагностике сальмонеллёза от инфаркта миокарда, острого аппендицита, приступа желчекаменной болезни, тромбоза мезентериальных сосудов.

Диагностика. Важное значение в диагностике сальмонеллёза имеют указания на употребление инфицированных продуктов или контакт с заболевшими, наличие у пациентов синдрома гастроэнтерита в совокупности с интоксикационным синдромом.

Таблица 6. – Методы лабораторной диагностики сальмонеллёза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Бактериологическое исследование кала (мазка из прямой кишки), промывных вод желудка, рвотных масс, мочи	Выделение <i>Salmonella</i> spp.
Бактериологическое исследование крови, желчи, ликвора, синовиальной жидкости (при генерализованной форме)	Выделение <i>Salmonella</i> spp.
ПЦР кала	Выделение ДНК <i>Salmonella</i> spp.
РИФ, ИФА, РЛА	Выявление антигенов сальмонелл в кале
РНГА, ИФА, РИФ	Выявление специфических антител в периферической крови и их нарастание в динамике с помощью ИФА, РНГА (диагностический титр антител – 1:200)
Общий анализ крови	Умеренный лейкоцитоз, повышение содержания гемоглобина, гематокрита и количества тромбоцитов, ускорение СОЭ. При генерализованной форме – выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ

В общем анализе мочи отмечается увеличение относительной плотности мочи, микропротеинурия, микрогематурия, цилиндрурия, протеинурия, бактериурия. В копрограмме – примеси слизи и крови, лейкоциты, непереваренные частицы клетчатки, крахмальные зерна.

Кисотно-щелочное равновесие характеризуется снижением рН крови, увеличением рСО₂, снижением стандартного бикарбоната крови при эксикозе, интоксикации.

Гемостазиограмма характеризуется удлинением АЧТВ, ПВ, увеличением МНО, снижением уровня фибриногена.

Уровень прокальцитонина увеличен при генерализованной форме.

В редких случаях генерализованного сальмонеллёза с развитием менингита ликворограмма носит гнойный характер с нетрофильным плеоцитозом, уровень белка до 3 г/л, снижение уровня глюкозы.

На электрокардиограмме может быть депрессия сегмента ST, депрессия зубца Т и повышение амплитуды зубца U. В зависимости от развившегося осложнения (признаки сердечной недостаточности, поражения клапанного аппарата сердца и т. д.).

При ректороманоскопии, фиброколоноскопии выявляются катаральные, эрозивные и язвенно-некротические процессы в слизистой кишечника.

Основным методом, подтверждающим диагноз при локализованных формах, служит бактериологическое исследование кала (или мазка из прямой кишки) на патогенную кишечную флору (ПКФ). Пациентам, относящимся к эпидзначимому контингенту, бактериологическое исследование выполняют трижды. После курса антибактериальной терапии проводят контрольное бактериологическое исследование кала (или мазка из прямой кишки) на ПКФ (для эпидзначимого контингента – двукратно).

Кроме кала, исследуют промывные воды желудка, рвотные массы, мочу (со второй недели болезни). При генерализованных формах выполняют бактериологическое исследование крови, желчи, ликвора, синовиальной жидкости. Для эпидемиологического контроля вспышек сальмонеллёза проводят бактериологический анализ остатков инфицированной пищи, а также смывов с посуды.

Материал, собранный в стерильную пластиковую или стеклянную посуду, вместе с направлением доставляется в лабораторию в течение двух часов после сбора. При отсутствии возможности своевременной доставки материала в лабораторию используется транспортная среда или консервант.

Для выделения сальмонелл из стерильного материала в нормальных условиях (кровь, ликвор и т. д.) пригодны обычные среды. Для посева фекалий используются селективные среды, подавляющие рост сопутствующей флоры.

К средам с низкой селективностью относится среда МакКонки, Плоскирева, среда Левина, дезоксихолатный агар, к умеренно селективным средам – агар «сальмонелла-шигелла», ксилозолизин-дезоксихолатный агар, среда Хектон для энтеробактерий, высокоселективной средой для сальмонелл служит висмут-сульфитный агар.

Лечение. Рекомендуются соблюдение диеты П.

В случае короткого инкубационного периода проводят промывание желудка. При наличии дегидратации первой степени осуществляют пероральную регидратацию в объеме до двух литров в сутки. В случае выраженного обезвоживания дополнительно осуществляется внутривенная инфузия глюкозо-солевых растворов (1/3-1/2 объема внутривенно капельно, 2/3-1/2 объема перорально); объем определяется степенью обезвоженности. Для регидратации используют следующие растворы: нормогидрон, регидрон, ацесоль, квартосоль, хлосоль. В случае гиповолемического шока растворы вводят подогретыми со скоростью 60-80 мл/мин, объемом 4-10 л. При инфекционно-токсическом шоке показано введение 60-90 мг преднизолона внутривенно струйно с последующим переходом на капельное введение (до 300 мг в сутки). Для коррекции выраженного метаболического ацидоза рекомендуется внутривенная инфузия 4% раствора бикарбоната натрия.

С целью дезинтоксикации назначаются энтеросорбенты: активированный уголь, полифепам – 3-4 раза в сутки. В качестве адсорбирующего и антидиарейного средства используют диосмектит до 9 г в сутки, адиарин.

Показание для назначения антибиотиков: инвазивный характер диареи, подозрение на генерализованную форму, тяжелое течение, пожилой возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии. Антибактериальный препарат выбора – ципрофлоксацин – 500 мг внутрь 2 раза в сутки; возможно использование цефтриаксона – 1 г 2 раза в сутки внутримышечно или внутривенно (в том числе в комбинации с ципрофлоксацином); применяют азитромицин по 500 мг в сутки. Длительность антибактериальной терапии при локализованных формах – 5-7 дней, при генерализованных формах: бактериемия –

7-14 дней, эндокардит или артериит – 42 дня, менингит – 14-21 день, другие локализации – 14-28 дней.

При длительной антибактериальной терапии назначают эубиотики.

Профилактика. Неспецифическая профилактика заключается в ликвидации инфекции у животных, санитарном надзоре за организациями общественного питания и водоснабжением, соблюдении условий хранения и правильной термической обработке продуктов питания.

В качестве специфической профилактики возможно использование сальмонеллёзного бактериофага ежедневно в возрастной разовой дозе.

2.1.7 Холера

Холера – особо опасная кишечная инфекция, вызываемая *Vibrio cholerae* с преимущественно водным путем передачи, характеризующаяся наличием обильной секреторной диареи и выраженного обезвоживания, которая при отсутствии лечения может через несколько часов закончиться летальным исходом.

Коды по МКБ-10:

A00 – Холера.

A00.0 – Холера, вызванная холерным вибрионом 01, биовар *cholerae*.

A00.1 – Холера, вызванная холерным вибрионом 01, биовар *eltor*.

A00.9 – Холера неуточненная.

Этиология. *V. cholerae* – короткая изогнутая подвижная аэробная грамотрицательная бактерия, имеющая антигенную структуру из жгутикового Н-антигена и соматического О-антигена. Существует много серогрупп *V. cholerae*, но наиболее опасны и распространены две из них – O1 и O139. Штамм *V. cholerae* O1 – причина всех вспышек холеры, регистрирующихся в последнее время. Штамм *V. cholerae* O139, впервые выявленный в Бангладеш в 1992 г., вызывал вспышки в прошлом, но сейчас выявляется только в спорадических случаях. Холерные вибрионы неO1/неO139 серогрупп (НАГ-вибрионы) широко известны как естественные

обитатели открытых водоемов и как возбудители острых кишечных инфекций разной степени тяжести. На фоне текущего стремительного распространения новых высоковирулентных штаммов *V. cholerae* Эль Тор моральный и экономический ущерб, наносимый НАГ-вибрионами, не столь заметен, но, тем не менее, также реален и достаточно значителен.

Эпидемиология. С 1817 г. зарегистрировано 7 пандемий холеры. Пандемии возникали из эндемичного резервуара холеры на Индийском субконтиненте. Первые 6 произошли в 1817-1923 гг. и, вероятно, были вызваны *V. cholerae* O1 классического биотипа. Из этих 6 пандемий 5 затронули Европу и 4 достигли США, в результате чего в 1832 г. погибли более 150 000 чел., в 1866 г. – 50 000 человек.

Седьмая пандемия холеры и первая в XX веке началась в 1961 г.; к 1991 г. она затронула 5 континентов. Пандемия продолжается и сегодня. Эта седьмая пандемия была вызвана новым биотипом Эль Тор *V. cholerae* O1. Пандемия возникла на островах Целебес в Индонезии и затронула больше стран и континентов, чем предыдущие 6 пандемий.

Холера может протекать как эндемичная инфекция, эпидемия и пандемия. У холеры есть 2 основных резервуара: человек и вода. Животные не играют роли в передаче болезни.

Механизм передачи – фекально-оральный. Заражение чаще происходит при нахождении на инфицированных холерными вибрионами водоемах и употреблении неочищенной воды. Риск заражения способствует сезонное увеличение численности микроорганизмов, которое связано с изменениями температуры воды и цветением водорослей.

Передача инфекции может происходить как через воду, так и контактно – от человека к человеку либо через пищу. Такое распространение происходит в домашних хозяйствах и клиниках, где лечат пациентов с холерой. Вспышки инфекции чаще наблюдаются в регионах, где распространено употребление воды из открытых источников, а уровень личной и общественной гигиены низок.

Патогенез. *V. cholerae* продуцирует энтеротоксин, который вызывает секрецию жидкости и электролитов в просвет тонкой кишки. Энтеротоксин активирует аденилатциклазу, что приводит к накоплению циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), блокированию абсорбции натрия и хлоридов микроворсинками, в конечном итоге – к усилению секреции хлоридов и воды клетками крипт. Потеря жидкости происходит в 12-перстной кишке и верхних отделах тощей кишки; подвздошная кишка поражается меньше. Толстая кишка обычно находится в состоянии абсорбции, она относительно нечувствительна к токсину. Однако большой объем жидкости, вырабатываемой в верхних отделах кишечника, превышает всасывательную способность нижних отделов кишечника, что приводит к обильной водянистой диарее. Если потерянная жидкость и электролиты не восполняются должным образом, у инфицированного человека развивается гиповолемический шок от выраженного обезвоживания и метаболический ацидоз из-за потери бикарбоната.

Энтеротоксин действует локально и не проникает в стенку кишечника, воспалительный процесс в кишечнике не развивается. Присоединение рвоты при холере объясняется угнетением перистальтики кишечника и возникновением антиперистальтических волн под действием нейраминидазы возбудителя, которая блокирует серотониновые рецепторы.

Применение антацидов, блокаторов гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонной помпы увеличивает риск заражения холерой и предрасполагает пациентов к более тяжелому заболеванию в результате снижения кислотности желудочного сока.

Клиника

После 24-48-часового *инкубационного периода* симптомы начинаются с внезапного появления безболезненной водянистой диареи, которая быстро становится обильной и часто сопровождается рвотой. Лихорадка обычно отсутствует, не характерен болевой синдром. Боли спастического характера

могут иногда присутствовать из-за растяжения петель тонкой кишки в результате большого объема кишечного секрета.

Однако чаще холера протекает бессимптомно, а диарея легкой и средней степени тяжести, вызванная холерным вибрионом, может быть клинически неотличима от других причин гастроэнтерита. По статистике только у 5% инфицированных пациентов развивается тяжелая форма болезни, включающая обильную водянистую диарею, рвоту и обезвоживание.

Классификация

Клинические формы холеры (Покровский В. И., Малеев В. В., 1978):

- 1) типичные формы:
 - легкая (I степень обезвоживания, потеря жидкости – до 3% массы тела);
 - среднетяжелая (II степень обезвоживания, потеря жидкости – 4-6% массы тела);
 - тяжелая (III степень обезвоживания, потеря жидкости – 7-9% массы тела);
 - очень тяжелая (IV степень обезвоживания, алгид, потеря жидкости составляет 10% массы тела и более).

2) атипичные формы: молниеносная; стертая; сухая.

Объем стула при холере больше, чем при любой другой инфекционной диарее. У пациентов с тяжелой формой заболевания объем стула может превышать 250 мл/кг массы тела в течение 24 часов, дефекация может принять неконтролируемый характер. Стул имеет каловый характер на ранних стадиях заболевания, затем принимает вид «рисового отвара» – мутной белой жидкости без запаха либо с запахом рыбы или «тертого» картофеля.

Рвоты не наблюдается при легких формах холеры, при тяжелых формах появляется позже диареи, иногда через несколько дней после начала болезни. В начале болезни рвота обусловлена снижением моторики желудка и кишечника; в более позднем периоде возникает в результате ацидемии.

При отсутствии лечения диарея и рвота приводят к изотонической дегидратации, острому канальцевому некрозу и

почечной недостаточности. У пациентов с тяжелым заболеванием развивается гипотермия, сосудистый коллапс, шок (алгид) и смерть. У пациентов в состоянии алгида наблюдаются характерные симптомы: симптом «руки прачки» – морщинистая, холодная кожа, кожная складка не расправляется; симптом «темных очков» – синюшность вокруг глаз, черты лица заострены; симптом «заходящего солнца» – запавшие повернутые кверху глазные яблоки. Обезвоживание прогрессирует с поразительной быстротой, в течение нескольких часов после появления симптомов.

При холере *дифференциальную диагностику* проводят в первую очередь с острыми кишечными инфекциями, имеющими секреторный и осмотический механизм диареи (энтеропатогенные и энтеротоксигенные эшерихиозы, вирусные диареи, сальмонеллез, кампилобактериоз, лямблиоз, криптоспоридиоз и т.д.). После выявления первого случая холеры на данной территории каждый больной с дисфункцией кишечника должен рассматриваться как потенциальный больной холерой.

Диагностика. Согласно определению ВОЗ, подозрительные на холеру случаи:

- 1) в регионе, не эндемичном по холере, у пациента в возрасте 2 лет и старше развивается тяжелое обезвоживание или он умирает от острой водянистой диареи;
- 2) в эндемичном по холере регионе у пациента любого возраста развивается острая водянистая диарея с рвотой или без таковой.

Для диагностики холеры используются пробы фекалий (жидкий стул или мазок из прямой кишки). Сбор проб фекалий должен осуществляться на ранней стадии развития заболевания, когда патогенные микроорганизмы, как правило, присутствуют в стуле в большом количестве (в идеале в первые четыре дня от начала заболевания и до начала лечения антибиотиками). Не следует откладывать регидратационную терапию пациента в связи с необходимостью получения диагностической пробы. Сбор проб можно проводить после регидратации.

Транспортировка материала осуществляется в контейнерах при комнатной температуре в течение двух часов. При более длительных сроках транспортировки пропитанный фекалиями тампон помещают в среду Кэри-Блэра при комнатной температуре. Не следует хранить пробы диагностического материала в холодильнике (при 2-8°C), не допускать высыхания материала (можно добавлять в материал физраствор), так как в таких условиях популяция холерных вибрионов заметно сокращается.

С целью быстрой идентификации холерного вибриона проводится микроскопическое исследование стула. *Vibrio cholerae* – грамотрицательная изогнутая палочка, подвижная за счет имеющегося жгутика. Подвижность холерного вибриона не может быть установлена при использовании метода окраски по Граму, но ее легко заметить с помощью прямого исследования стула в темном поле. Экспресс-методом также служит реакция коаггуляции с моноклональными антителами к *V. cholerae* серогруппы O1, при этом возбудитель может быть выявлен в образцах фекалий уже через 5 минут. Уточнить серогруппу возбудителя (O1 или O139) можно с помощью специфических антисывороток в реакции иммобилизации, при постановке которой вибрионы утрачивают характерную подвижность по типу «падающей звезды». Разработан одношаговый полосочный тест (dipstik) для быстрого определения *V. cholerae* O1 или O139.

Таблица 7. – Методы лабораторной диагностики холеры

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Бактериоскопия кала	Грамотрицательная изогнутая палочка, подвижная за счет имеющегося жгутика
Бактериологическое исследование кала, промывных вод желудка и рвотных масс	Выделение <i>Vibrio cholerae</i>
ПЦР кала	Выделение ДНК токсигенных штаммов <i>Vibrio cholerae</i>
РНГА крови – токсиннейтрализующие антитела с 5-6 дня болезни	Диагностический титр антител – не менее 1:160.

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
	Нарастание титра антител в динамике в 4 раза и более
РА, РНГА с холерным эритроцитарным диагностикумом, РН с иммуноглобулиновым эритроцитарным диагностикумом	Нарастание титра антител в парных сыворотках в 4 раза и более. Используются для эпидемиологической диагностики

Посев стула – «золотой стандарт» диагностики холеры, для бактериологического исследования используются следующие среды:

- жидкие питательные среды (1% щелочная пептонная вода, 1% таурохолаттеллуритная вода, среда Monsur и др.);
- твердые питательные среды (1% щелочной пептонный агар, среды Hottinger, Dienudonne, Krigler, тиосульфат-цитрат-желчносолевой-сахарозный агар и др.);
- среды-консерванты (Cary-Blair и др.).

Результат бактериологического исследования с определением возбудителя и оценкой его морфологических, культуральных, биохимических и антигенных свойств может быть получен не ранее чем через 36 часов.

ПЦР кала может использоваться вместо посева для выявления токсигенных штаммов *Vibrio cholerae*. Однако, обладая высокой чувствительностью и специфичностью в отношении данной бактерии, такая реакция не может дать информации о чувствительности ее к антибиотикам.

Лечение. Регидратация – первоочередная задача при лечении холеры. Регидратация проводится в 2 этапа: восполнение уже имеющихся потерь воды и электролитов и компенсация продолжающихся потерь.

Первая фаза регидратации должна занять не более 4 часов. Скорость внутривенной инфузии у пациентов с тяжелым обезвоживанием устанавливается на уровне 50-100 мл/кг/час. Рингер-Лактат предпочтительнее изотонического раствора хлорида натрия, поскольку физиологический раствор не корректирует метаболический ацидоз. У пациентов с легкими и среднетяжелыми формами болезни (при отсутствии рвоты) на

первом этапе регидратации водно-солевые растворы назначают per os.

Пероральный путь предпочтителен во второй фазе регидратации. Рекомендуется использование раствора Оралит со скоростью 500-1000 мл/час.

В зависимости от степени выраженности электролитного дисбаланса используются другие солевые растворы: трисоль (раствор Phillips R. A., № 1 или раствор 5-4-1), дисоль, ацесоль, хлосоль, лактасоль, квартасоль (при его применении достигается наиболее адекватное замещение теряемых ионов и оптимальная коррекция нарушений гомеостаза). Детям в возрасте младше 5 лет следует дополнительно вводить препараты цинка.

Для подсчета объема жидкости, необходимого для первичной регидратации в течение первых 3-4 ч, используется следующая формула: $V = P \times \% \times 10$, где P – масса тела пациента, $\%$ – степень дегидратации. Рекомендовано в первый час ввести 50% необходимого объема жидкости.

Антибактериальная терапия включает прием доксициклина – 300 мг внутрь однократно или тетрациклина – 500 мг внутрь каждые 6 часов в течение трех дней; при беременности назначается азитромицин – 500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение трех дней. Альтернатива – применение ципрофлоксацина – 1000 мг однократно внутрь.

Выписку реконвалесцентов из стационара осуществляют после полного клинического выздоровления, окончания курса лечения и получения отрицательных результатов контрольного бактериологического обследования, проводимого через 24-36 ч после курса этиотропной терапии в течение трех дней подряд.

Противоэпидемические мероприятия и профилактика. Основные противоэпидемические мероприятия по локализации и ликвидации очага холеры включают: ограничительные меры и карантин; выявление и изоляцию лиц, контактирующих с больными и носителями (изоляция сроком 5 дней); лечение пациентов с холерой и вибрионосителей; профилактическое лечение контактных лиц (курс экстренной профилактики

антибиотиками с трехкратным отрицательным бакпосевом); текущую и заключительную дезинфекцию.

В настоящее время в неблагополучных по заболеванию регионах возможно применение оральной холерной вакцины, существуют три оральные вакцины против холеры, прошедшие преквалификацию ВОЗ: Dukoral, Shanchol и Euvichol-Plus. Для обеспечения полной защиты от болезни все три упомянутые вакцины должны предоставляться в двухдозовом режиме. Dukoral можно назначать всем лицам старше двух лет. Интервал между приемами каждой дозы должен составлять как минимум семь дней, но не более шести недель. Дети в возрасте от двух до пяти лет должны получать третью дозу. Dukoral в основном используется людьми, совершающими поездки. Две дозы Dukoral обеспечивают защиту от холеры в течение двух лет.

2.1.8 Пищевые токсикоинфекции

Пищевые токсикоинфекции (ПТИ) – острые неконтагиозные инфекционные заболевания, вызываемые условно-патогенными бактериями, продуцирующими экзотоксины в пищевых продуктах, характеризующиеся кратковременными проявлениями гастроэнтерита и интоксикацией.

Коды по МКБ-10:

A05.8 – Другие уточненные бактериальные пищевые отравления.

A04 – Другие бактериальные кишечные инфекции.

A05 – Другие бактериальные пищевые отравления, не классифицированные в других рубриках.

Этиология. К условно-патогенным микроорганизмам, способным вызывать пищевые токсикоинфекции, относят: *Proteus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* (в т. ч. вид *P. aeruginosa*), *Aeromonas*, *Edwardsiella*, *Campylobacter*, *Hafnia*, *Erwinia*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Bacillus* (в т. ч. *B. cereus*), Энтерококк, *Vibrio parahaemolyticus*; а также ассоциации сальмонеллы и протей, стафилококка и клебсиеллы, эшерихии и клебсиеллы, *Cl. Botulinum* с эшерихиями, клебсиеллами и стафилококками. Большинство из

этих микроорганизмов обитает в кишечнике здоровых людей в качестве сапрофитов.

Эпидемиология. Определяющее свойство возможного возбудителя ПТИ – попадание микроорганизма в пищевые продукты, его способность к размножению и накоплению в них. Пищевая токсикоинфекция – истинная токсикоинфекция, поскольку вызывается возбудителями, содержащими токсические липополисахариды – эндотоксины и токсические белки – энтеротоксические экзотоксины. Размножаясь в пищевой массе, микроорганизмы могут существенно не изменять органолептические свойства продукта. Для развития заболевания требуется массивное обсеменение продукта (10^5 - 10^8 живых клеток в 1 г или 1 мл пищи). Спорадическая заболеваемость ПТИ за счет приобретения в торговле пищевых изделий – всегда результат несоблюдения условий хранения пищевых продуктов: отсутствие температурного режима либо удлинение сроков хранения.

Источник инфекции – разные животные и люди. Наиболее часто это лица, страдающие гнойничковыми инфекциями (панарициями, фурункулёзом и др.); среди животных – коровы и овцы, болеющие маститами. Механизм передачи – фекально-оральный, путь передачи – только пищевой. Чаще всего ПТИ связаны с контаминацией молока, молочных продуктов, кондитерских изделий, содержащих крем, а также мясных, рыбных и овощных блюд. Разные продукты питания служат субстратами для разных микроорганизмов. Золотистые стафилококки хорошо размножаются в средах, содержащих углеводы (сахар) и белки (молоко, мясо рубленое, отварное, фарш). Среди продуктов, являющихся субстратом для рода *Proteus* (*Pr. vulgaris* и *Pr. mirabilis*), выделяют мясные (фарш, кровяные и ливерные колбасы, студни, мясные салаты), рыбные и овощные (особенно картофельные) блюда. Пищевые отравления, вызываемые представителями галофильных вибрионов *Vibrio parahaemolyticus*, связаны с массивным обсеменением рыбы и морепродуктов (устрицы, мидии, гребешки, крабы, креветки). Наиболее часто факторами

передачи *Cl. perfringens* становятся мясо, мясопродукты и мясные подливы.

ПТИ имеют ряд характерных эпидемиологических особенностей: протекают в виде вспышек – с внезапным развитием заболевания при очень коротком инкубационном периоде (4-24 ч); носят групповой характер – почти одновременно заболевают все лица, употребившие эпидемически опасный продукт; отсутствует контагиозность – лица, болеющие ПТИ, не заразны.

Патогенез. В зависимости от типов токсинов они могут вызывать гиперсекрецию жидкости в просвет кишечника, клинические проявления гастроэнтерита и системные проявления заболевания в виде синдрома интоксикации. Токсины бактерий реализуют свое действие через выработку эндогенных медиаторов (цАМФ, простагландинов, интерлейкинов, гистамина и др.), непосредственно регулирующих структурно-функциональные изменения органов и систем, выявляемые у пациентов с ПТИ. Цитотоксины повреждают мембраны эпителиальных клеток и нарушают в них белково-синтетические процессы, что приводит к увеличению проницаемости кишечной стенки, способствует развитию интоксикации, нарушению микроциркуляции и местным воспалительным изменениям слизистой оболочки кишки.

Интенсивное и избыточное накопление токсинов может привести к развитию инфекционно-токсического шока, причем уже в первые часы болезни. Для него характерны системные и регионарные (органные) нарушения микроциркуляции с преимущественным поражением сосудов почек, легких, головного мозга. По скорости развития шок при ПТИ сопоставим с генерализованной формой менингококковой инфекции – менингококкемией. В редких случаях развивается отек головного мозга и легких.

Клиника. Инкубационный период составляет, как правило, 4-6 часов, в отдельных случаях может укорачиваться до 30 минут или удлиняться до 24 часов.

Клиническая картина ПТИ складывается из разного сочетания симптомов острого гастроэнтерита, реже – энтероколита, признаков общей интоксикации, свойственных острому инфекционному заболеванию, и развивающегося в части случаев обезвоживания.

ПТИ свойственно острое начало, заболевание начинается с появления схваткообразных болей в эпигастрии и параумбиликальной области, реже – разлитого характера. Рвота возникает в среднем у 80% пациентов, обильная вначале (рвота фонтаном), после 3-5 раз становится скудной и мучительной, при этом отходят преимущественно слизь и желчь. При неукротимой рвоте в рвотных массах возможно появление примеси крови. Вслед за рвотой, а нередко одновременно с ней почти у всех пациентов возникает диарея. Стул обильный, водянистый, реже – кашицеобразный. Иногда в испражнениях определяется примесь крови, что свидетельствует о присоединении колита. Частота стула отражает тяжесть заболевания и выраженность интоксикации. Характер испражнений зависит от вида возбудителя, вызвавшего заболевание.

Лихорадка может носить как субфебрильный, так и фебрильный характер, повышаясь в некоторых случаях до 39°C. Гипертермия при прогрессирующем обезвоживании может сменяться гипотермией. Пациенты жалуются на озноб, головную боль, общую слабость, недомогание. При осмотре у пациентов отмечают бледность кожных покровов, иногда периферический цианоз, снижение тургора кожи, похолодание конечностей, болезненность при пальпации в эпигастральной и околопупочной областях, изменения частоты пульса и снижение АД. Важная особенность – короткая продолжительность заболевания, составляющая от 1 до 3 суток. В зависимости от возбудителя клиническая картина заболевания может иметь особенности: стафилококковые ПТИ имеют короткий инкубационный период, в клинике преобладают явления гастрита; *Clostridium perfringens* ассоциированные ПТИ часто характеризуются развитием

колита (имеются примеси крови в стуле) на фоне нормотермии, при протейных ПТИ стул приобретает зловонный характер.

Тяжелые формы болезни сопровождаются развитием гиповолемического шока, преренальной острой почечной недостаточности с олигоанурией, азотемией, гиперкалиемией и метаболического ацидоза, острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Дифференциальную диагностику ПТИ проводят с острыми диарейными инфекциями, отравлениями химическими веществами, ядами и грибами, острыми заболеваниями органов брюшной полости (аппендицит, тромбоз мезентериальных сосудов), инфарктом миокарда и другими.

Диагностика. Чаще основывается на клинико-эпидемиологических данных: групповой и взрывной характер инфекционного процесса, короткая продолжительность заболевания с выраженными симптомами гастроэнтерита.

Специфическая диагностика включает бактериологическое исследование кала (или мазка из прямой кишки) на патогенную кишечную флору, бактериологическое исследование рвотных масс или промывных вод желудка на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы. Материалом для исследования служат также остатки пищи.

При ПТИ выделенный у пациента микроорганизм еще не позволяет считать его возбудителем болезни. Необходимо доказать его идентичность со штаммами, выделенными у других одновременно заболевших лиц, а также с микроорганизмами, полученными из инфицированного продукта.

В настоящее время применяются экспресс-методы идентификации стафилококкового энтеротоксина в пище, основанные на использовании моноклональных антител в иммуноферментном анализе.

Лечение. В большинстве случаев пациенты могут лечиться амбулаторно. Показания для госпитализации: тяжелая и среднетяжелая форма ПТИ, резко ослабленные лица и пациенты с отягощенной сопутствующей патологией,

декретированные группы: работники общественного питания и водоснабжения, торговли.

При установлении клинико-эпидемиологического диагноза ПТИ необходимо провести тщательное и многократное промывание желудка (до получения чистых промывных вод). Промывание проводят 2-4% раствором натрия гидрокарбоната или 0,1% раствором калия перманганата. Объем растворов, применяемых для промывания, составляет для взрослых 3-5 л. Если промывание желудка выполнено своевременно и правильно, тошнота и рвота прекращаются, пациент отмечает облегчение. Если же после промывания желудка спустя несколько часов тошнота и рвота сохраняются, необходимо еще раз убедиться в достоверности диагноза ПТИ.

Пероральная регидратация начинается после промывания желудка и прекращения рвоты. Объем вводимых оральных регидратационных растворов зависит от степени обезвоживания и массы тела пациента.

При дегидратации 1 степени проводится пероральная регидратация в минимальном объеме до 2,0 л/сут, по 75-100 мл каждые 15-30 минут. Выполняют оценку продолжающихся потерь жидкости (перспирация, рвота, диарея и т. д.) в динамике для определения объема дополнительной регидратации (ориентировочно по 200 мл жидкости дополнительно на каждый акт дефекации). При дегидратации 2 степени назначают комбинацию в/в и пероральной регидратации в объеме 50-100 мл/кг ($1/3$ - $1/2$ объема в/в капельно; $2/3$ - $1/2$ объема перорально). При дегидратации 3 степени пациента госпитализируют в отделение анестезиологии и реанимации больничной организации здравоохранения. Проводится регидратация растворами электролитов для в/в введения через две периферические или центральную вены из расчета: первый час – 50 мл/кг; второй час – 25 мл/кг; третий час – 25 мл/кг. Для регидратации используют растворы «оралит», «трисоль», «квартасоль», «лактасоль», «ацесоль» и другие.

При выраженной диарее назначаются активированный уголь или другие адсорбенты (полифепан, карбонат кальция,

смекта). При нарушении пищеварения показаны ферментные препараты (панкреатин). Для купирования болевого синдрома назначается дротаверин, мебеверин. Антибактериальная терапия при ПТИ не показана, за исключением бактериальных осложнений (например, обусловленный клостридиями сепсис).

Профилактика. В основе профилактики ПТИ лежит соблюдение санитарно-гигиенического и технологического режима, норм и правил заготовки, приготовления, хранения и реализации пищевых продуктов. Для предупреждения стафилококковых отравлений проводят мероприятия, направленные на уменьшение носительства стафилококков у работников пищевых предприятий (санация носителей стафилококка).

2.1.8 Ботулизм

Ботулизм – острое инфекционное заболевание, обусловленное поражением экзотоксинами *Clostridium botulinum* нервной системы с развитием вялых параличей поперечнополосатой и гладкой мускулатуры.

Код по МКБ-10:

A05.1 – Ботулизм.

Этиология. Возбудитель – подвижная грамположительная, анаэробная спорообразующая бактерия *Clostridium botulinum*. Споры, вырабатываемые *Clostridium botulinum*, устойчивы к высоким температурам и широко распространены в окружающей среде. При отсутствии кислорода эти споры прорастают, вегетативные формы развиваются и начинают выделять токсины. Существует 7 разных форм ботулотоксина – типы А, В, С, D, ЕF, G. Четыре из них (типы А, В, Е и в редких случаях F) вызывают ботулизм человека. Типы С, D и Е вызывают болезнь у млекопитающих, птиц и рыб.

Эпидемиология. Ботулизм относится к группе сапрозоонозов. Возбудители ботулизма широко распространены в природе, в почве, в иле озер и прудов, гниющих останках животных и растений, обитают в кишечнике коров, лошадей, свиней, кроликов, крыс, норок, кур, диких водоплавающих птиц и многих других представителей животного мира, которые являются резервуарами *Clostridium botulinum*. Носительство

возбудителей ботулизма обычно не причиняет животным видимого вреда. Больной ботулизмом человек не представляет эпидемиологической опасности для окружающих лиц. Из организма заражённых животных (или человека) бактерии выделяются с фекалиями и попадают в почву, воду, корм скота и т. п. Заболевание человека может возникнуть только при употреблении продуктов, содержащих ботулотоксин, который продуцируется вегетативными формами возбудителя в анаэробных условиях. По способам поступления ботулотоксина в организм человека выделяют три формы ботулизма. Наиболее часто встречается пищевой ботулизм как результат употребления в пищу продуктов, в которых уже накопился токсин. Это продукты домашнего консервирования, наиболее часто – овощи и грибы, а также колбаса, ветчина, копченая и соленая рыба, контаминированная клостридиями. Исторически название «ботулизм» идет от латинского «botulus» (колбаса – лат.) – продукта, который прежде наиболее часто вызывал ботулизм и откуда впервые был выделен возбудитель.

Раневой ботулизм обусловлен токсином, который образуется в анаэробных условиях в разможенных, некротизированных тканях, лишенных доступа кислорода, контаминированных спорами *C. botulinum*.

Ботулизм новорожденных (дети до 12 месяцев) – результат продукции и всасывания токсина при прорастании спор *C. botulinum* в кишечнике детей, находящихся на искусственном вскармливании питательными смесями, содержащими мед. Предполагают, что споры *Cl. botulinum* заносятся с пылью в нектар, перерабатываемый пчелами в мед, который впоследствии используют в питательных смесях.

Ботулизм регистрируют в виде спорадических и групповых заболеваний; часто случаи заболевания имеют семейный характер.

Патогенез. Начальное звено патогенеза пищевого ботулизма – всасывание токсина из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Диффундируя через обкладочные клетки кишечника, токсины гематогенным путем попадают в синапсы. Токсин является релизинг-фактором,

влияющим на процессы, которые препятствуют освобождению медиатора (ацетилхолина) из ацетилхолинсодержащих пузырьков и, как следствие, вызывают возникновение парезов и параличей за счет нарушения нейромышечной передачи. Ботулотоксин оказывает воздействие на парасимпатическую нервную систему, угнетая ее активность, что проявляется мидриазом, сухостью слизистых оболочек и запорами.

В патогенезе ботулизма большую роль играет гипоксия – гипоксическая, гистотоксическая, гемическая и циркуляторная (обусловлена угнетением больших мотонейронов, иннервирующих дыхательную мускулатуру, ингибированием ферментов пентозофосфатного шунта и К-На насоса).

Хорошая всасываемость токсинов обуславливает их наибольшую концентрацию в крови уже в первые сутки. При этом ни ботулинический токсин, ни сами возбудители через гематоэнцефалический барьер не проникают. Дозы токсина, не успевшие связаться с нервной тканью, к третьим-четвертым суткам полностью выводятся из организма с мочой.

Возникающая функциональная денервация мышц способствует активации синтеза нейротрофических факторов и развитию дополнительных отростков аксона, которые впоследствии формируют новые нервно-мышечные синапсы. Процесс реиннервации занимает несколько месяцев, чем и объясняется срок непосредственного действия ботулотоксина и восстановления после болезни.

Клиника. Инкубационный период, как правило, короткий, составляет 4-6 часов, в редких случаях удлиняется до 8 дней. Выделяют три формы заболевания – пищевой ботулизм, ботулизм новорожденных, раневой ботулизм. Пищевой ботулизм составляет более 99% всех случаев заболевания, вызывается токсином, содержащимся в употребляемых пищевых продуктах, в то время как при раневом ботулизме токсин продуцируется микроорганизмом в инфицированных тканях, а при ботулизме новорожденных – в желудочно-кишечном тракте.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ выделяют ботулизм в результате вдыхания (аэрозольное заражение не

происходит в естественных условиях, а связано со случайными или преднамеренными событиями, например с биотерроризмом); а также ботулизм неутонченной природы.

Опорные клинические признаки ботулизма: отсутствие лихорадки (если нет другой инфекции); симметричность неврологической симптоматики; сохранность сознания (если не присоединилась тяжелая дыхательная недостаточность); отсутствие чувствительных расстройств.

Ранние симптомы ботулизма: сильная утомляемость, слабость и головокружение, за которыми обычно следуют затуманенное зрение, сухость во рту, а также затрудненное глотание и речь. В начале заболевания могут также иметь место рвота, диарея, которые сменяются запором и вздутием живота, связанные с парезом кишечника. По мере прогрессирования болезни может появляться слабость в шее и руках, после чего поражаются дыхательные мышцы и мышцы нижней части тела. Температура не повышается и потери сознания не происходит.

При развитии офтальмоплегического синдрома можно наблюдать двусторонний блефароптоз, стойкий мидриаз, диплопию, нарушения движения глазных яблок (чаще сходящийся стробизм), вертикальный нистагм.

Одновременно у пациента возникает синдром нарушения глотания, выражающийся в затруднении проглатывания сначала твердой, а затем и жидкой пищи (при попытке выпить воду она выливается у пациента через нос). Появляются осиплость голоса или снижение его тембра, затем развивается дизартрия, объясняемая нарушением подвижности языка («каша во рту»), вслед за этим может возникнуть гнусавость голоса (парез или паралич небной занавески) и, наконец, наступает полная афония.

В разгар заболевания пациенты жалуются на сильнейшую мышечную слабость; их походка становится неустойчивой («пьяная» походка).

Наиболее опасный вариант ботулизма – форма с молниеносным развитием острой дыхательной недостаточности (одышка, цианоз, тахикардия, патологические типы дыхания). Смерть пациента может развиваться через 3-4 часа.

Дифференциальную диагностику ботулизма необходимо проводить с пищевыми токсикоинфекциями другой этиологии, отравлением (ядовитыми грибами, атропином), полиомиелитом, энцефалитами, острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), синдромом Гийена-Барре и др.

Диагностика. Диагностика ботулизма, как правило, основывается на эпидемиологических и клинических данных. Приблизительно в 50% случаев диагноз ботулизма ставится при отрицательных анализах на наличие в крови токсина, а также при отсутствии *Cl. botulinum* в подозрительной пище и материале, полученном от больного (выделение бактериальной культуры и/или исследование на токсин-продуцирующие клостридии методом ПЦР).

Забор материала для лабораторных исследований осуществляется при первом подозрении на ботулизм до введения пациенту противоботулинической сыворотки.

Специфическая лабораторная диагностика ботулизма представлена в таблице 8.

Таблица 8. – Методы лабораторной диагностики ботулизма

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Бактериологическое исследование кала, промывных вод желудка и рвотных масс, пищевых продуктов при раневом ботулизме, – кусочки отторгаемых тканей и мазки-отпечатки с поверхности раны	Посев на среду Китта – Тароцци, казеиново-грибную, бульон Хоттингера и др. Выделение из продуктов <i>C. botulinum</i> – еще не подтверждение диагноза
Реакция нейтрализации с биопробой на белых мышах, которым вводят кровь пациента, экстракты испражнений или пищевых продуктов, фильтрат микробиологической культуры, отделяемое из раны, контрольным мышам вводят противоботулиническую сыворотку типов А, В и Е	Выживает животное, получившее антисыворотку, нейтрализовавшую токсин соответствующего типа, что служит абсолютным подтверждением диагноза

Иммунодиагностика ботулизма, основанная на выявлении антитоксинов (антител) в крови заболевших, не может быть осуществлена по той причине, что необходимое для индукции образования антител количество токсина является одновременно и летальным. Поэтому антитела к токсину в течение болезни не образуются. В стадии разработки и внедрения – реакция твердофазного иммуноферментного анализа, полимеразная цепная реакция для определения *Clostridia spp* и бактериальной ДНК, кодирующей токсин, и другие методики.

Обычные лабораторные данные при отсутствии вторичных бактериальных осложнений малоинформативны. В общем анализе крови – незначительный лейкоцитоз, лимфопения (интоксикационного генеза), ускорение СОЭ. В общем анализе мочи – снижение удельные веса, единичные эритроциты и лейкоциты. Возможно появление гиалиновых и зернистых цилиндров. Ликвор интактен.

Лечение. Терапия при ботулизме во всех случаях должна быть неотложной.

Всем пациентам, если прошло не более 72 ч от момента поглощения токсина с пищей, уже на догоспитальном этапе показано промывание желудка. Его проводят вначале кипяченой водой, чтобы получить материал для лабораторного исследования, а затем 2-5% раствором натрия гидрокарбоната с целью одновременной нейтрализации токсина. При поступлении пациента в приемном отделении больницы ему выполняют постановку сифонной клизмы с 5% раствором гидрокарбоната натрия.

После постановки клинического диагноза необходимо как можно скорее ввести антитоксическую противоботулиническую сыворотку. Раннее введение антитоксина эффективно снижает показатели смертности. При неизвестном типе токсина вводят смесь моновалентных сывороток или поливалентную сыворотку (10 тыс. МЕ анатоксина типов А и Е и 5 тыс. МЕ типа В). Перед введением сыворотки проводят внутрикожную пробу для определения чувствительности к гетерогенному белку – внутрикожно вводят

0,1 мл разведенной 1:100 сыворотки. При отсутствии аллергической реакции, отрицательной внутрикожной пробе (диаметр папулы не превышает 0,9 см) через 20 минут сыворотку вводят внутривенно или внутримышечно после предварительной десенсибилизации (метод Безредки): подкожно вводят 0,1 мл неразведенной противоботулинической сыворотки, при отсутствии реакции через 30 минут вводят всю лечебную дозу.

При положительной внутрикожной пробе антитоксическую сыворотку вводят по жизненным показаниям после десенсибилизации (по Урбаху) путем подкожного введения разведенной лошадиной сыворотки с интервалами в 20 минут в дозах 0,5-2,0-5,0 мл и под прикрытием десенсибилизирующих средств (глюкокортикоиды, антигистаминные препараты).

Одновременно с введением противоботулинической сыворотки проводят массивную дезинтоксикационную терапию, включающую внутривенное капельное введение инфузионных растворов. Желательно применение соединений на основе поливинилпирролидона (гемодез, реополиглюкин и др.), хорошо адсорбирующих свободно циркулирующий ботулотоксин и выводящих его через почки с мочой. С целью неспецифической дезинтоксикации назначают внутрь энтеросорбенты (полифепан, энтеродез, микрокристаллическая целлюлоза и др.).

Если пациент не может глотать, его кормление осуществляют через тонкий зонд. В случае тяжелого ботулизма требуется поддерживающая терапия, в частности искусственная вентиляция легких, которая может требоваться в течение нескольких недель и даже месяцев.

При раневом ботулизме назначают антибактериальную терапию (продолжительность терапии – до клинического улучшения и отсутствия температуры тела в течение 48-72 часов): пенициллины (ампициллин 1 г в/м 4 раза/сут или бензилпенициллин 1 млн ЕД в/м 4 раза/сут).

Профилактика. Профилактика ботулизма основана на строгом соблюдении правил приготовления и хранения рыбных

и мясных полуфабрикатов, консервированных продуктов, копченостей и т. п. При установлении факта употребления инфицированных продуктов питания проводится специфическая профилактика – введение внутримышечно противоботулинической сыворотки в дозах 1000-2000 МЕ каждого типа сыворотки (А, В, Е) однократно.

2.1.10 Вирусные гастроэнтериты

Вирусные гастроэнтериты – группа инфекционных заболеваний семейств Reoviridae, Caliciviridae и Astroviridae с фекально-оральным механизмом передачи, поражающих ЖКТ преимущественно у детей.

Коды по МКБ-10:

A08.0 – Ротавирусный энтерит.

A08.1 – Острая гастроэнтеропатия, вызванная Норовирусом. Норовирусный энтерит.

A08.2 – Аденовирусный энтерит.

A08.3 – Другие вирусные энтериты.

A08.4 – Вирусная кишечная инфекция неуточненная.

Этиология. Возбудители кишечных вирусных инфекций представлены тремя семействами РНК-содержащих вирусов:

1. Семейство реовирусов (Reoviridae) включает 2 подсемейства (Sedoreovirinae и Spinareovirinae) и 15 вирусных родов, среди которых в популяции наиболее распространен род Rotavirus (относится к подсемейству Sedoreovirinae).

2. Семейство калицивирусов (Caliciviridae) включает 5 вирусных родов, два из которых – Norovirus (содержит единственный вид – вирус Норфолк) и Sapovirus (также представлен единственным видом – вирус Саппоро) вызывают заболевания у людей.

3. Семейство астровирусов (Astroviridae) включает 2 рода – Mamastrovirus и Avastrovirus. Вирусы, патогенные для человека, относятся к роду Mamastrovirus и содержат 8 основных серотипов.

Эпидемиология. Ротавирусы – ведущие возбудители вирусных диарей у детей в возрасте до 5 лет. К двухлетнему возрасту почти каждый ребенок хотя бы один раз переносит

ротавирусную инфекцию и более 2/3 детей заболевают повторно. Саповирусы также встречаются преимущественно в детском возрасте, при этом заболевание протекают чаще субклинически. Астровирусы и норовирусы имеют глобальное распространение среди всех возрастных групп населения. Считается, что в течение жизни у человека возникает от 3 до 8 эпизодов норовирусной инфекции, причем первый эпизод развивается в возрасте до 5 лет.

Сезонность для всех кишечных вирусных инфекций – осень-зима, реже – весна. Источник инфекции – больной человек. Механизм передачи – фекально-оральный. Пути передачи: основной – контактно-бытовой (от человека к человеку при контакте с инфицированными лицами), алиментарный, водный. Контактный путь передачи способствует быстрому распространению инфекции. Нередко заболевания проявляются групповыми вспышками при внутрибольничном заражении в родильных домах и детских медицинских стационарах разного профиля. Наряду с основным фекально-оральным механизмом передачи рвота может играть роль фактора передачи в реализации аэрозольного механизма распространения инфекции.

Инфицирующая доза вирусов невелика (до 100 вирусных частиц при ротавирусной инфекции, от 10 до 1000 вирусных частиц при норовирусной и саповирусной инфекции).

Патогенез. После прохождения через желудок ротавирусы поступают в тонкий кишечник и проникают в клетки реснитчатого эпителия. Их репликация происходит в цитоплазме энтероцитов. Под действием вирусного энтеротоксина NSP4 повреждается цитоскелет микроворсинок, нарушается синтез пищеварительных ферментов, усиливается секреция хлоридов, развивается локальное воспаление стенки кишечника. Активное размножение ротавирусов приводит к разрушению эпителиальных клеток. Нарушается всасывание воды и электролитов, усиливается перистальтика, развивается осмотическая водянистая диарея, обусловленная в первую очередь ферментативной дисфункцией, возникновением дисахаридазной недостаточности. *Факторы, влияющие на*

развитие ротавирусной инфекции: состояние pH желудочного сока (кислая среда губительна для ротавируса); наличие ингибитора трипсина (трипсин – активатор репродукции вируса); количество функционально незрелых энтероцитов.

Патогенез норовирусной, сапровирусной и астровирусной инфекций аналогичен таковому при ротавирусной инфекции. В процесс обычно вовлекаются проксимальные отделы тонкого кишечника.

Клиника. Инкубационный период при ротавирусной инфекции составляет от 12 часов до 3-5 дней (чаще 1-2 дня), при норовирусной инфекции продолжается от нескольких часов до 1-3 суток, чаще 12-24 часа.

Большинство случаев ротавирусной инфекции начинается остро с повышения температуры до фебрильных цифр или даже гипертермии, однако длительность лихорадки, несмотря на ее выраженность, редко превышает 2-4 дня. Лихорадка сопровождается симптомами интоксикации: слабостью, вялостью, снижением аппетита. Поражение ЖКТ протекает по типу гастроэнтерита или (реже) энтерита. Одно из первых, а нередко и ведущих проявлений ротавирусной инфекции – рвота. Она может возникать одновременно с диареей или предшествовать ей, носить повторный или многократный характер на протяжении 1-2 дней. Стул обильный, водянистый, пенистый, желтого цвета, без видимых патологических примесей или с небольшим количеством прозрачной слизи, иногда отмечается характерный кислый запах испражнений. Частота стула в среднем не превышает 4-5 раз в сутки, но у детей младшего возраста может достигать 15-20 раз. Продолжительность диареи – от 3 до 7 дней. Для ротавирусной инфекции характерно сочетание диареи с явлениями метеоризма, которые наиболее выражены у детей первого года жизни. Абдоминальные боли разной степени выраженности могут носить разлитой характер или локализоваться в верхней половине живота. Степень эксикоза зависит не только от выраженности патологических потерь жидкости и электролитов до лечения, но и от адекватности проводимой регидратационной терапии.

У 60-70% пациентов при ротавирусной инфекции имеются катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей в виде умеренной гиперемии и зернистости задней стенки глотки, мягкого неба и небных дужек, заложенности носа, покашливания. Иногда они предшествуют дисфункции кишечника.

У детей раннего возраста в острый период ротавирусной инфекции на фоне фебрильной температуры возможно развитие судорожного синдрома. Судороги чаще тонико-клонические, носят генерализованный характер, сопровождаются потерей сознания и обусловлены развитием энцефалической реакции. Важная роль в генезе судорожного синдрома принадлежит метаболическим и электролитным нарушениям при тяжелом обезвоживании.

Для норовирусной инфекции характерно развитие заболевания по типу пищевой токсикоинфекции: острое начало, боли в животе, многократная рвота. Температура поднимается до 38-39°C, лихорадка часто непродолжительная. Поражение ЖКТ может протекать в виде синдрома гастрита, гастроэнтерита, энтерита. Длительность рвоты – 1-2 дня, диареи – от 1-2 до 3-4 дней. У половины пациентов диарейный синдром отсутствует или выражен минимально. В первые сутки болезни стул может быть оформленным, затем становится кашицеобразным или жидким, а на третий-четвертый день происходит нормализация его характера. У детей раннего возраста начало болезни, как правило, постепенное, преобладает энтерит, быстро развивается дегидратация. Тяжесть состояния ребенка обусловлена нарушениями микроциркуляции, водно-электролитного обмена.

Клиника саповирусной и астровирусной инфекций в целом сходна с инфекцией, вызванной норовирусами, тем не менее, для них характерны более мягкое течение и высокая частота асимптомных форм.

Дифференциальная диагностика острого вирусного гастроэнтерита включает другие причины (инфекционные и неинфекционные) острой диареи. Недавнее использование

антибиотиков или госпитализация могут вызвать диарею, возбудителем которой чаще всего является *Clostridium difficile*. ПТИ, вызванные, например, *Staphylococcus aureus*, отличаются коротким инкубационным периодом - 1-2 часа, что не характерно для вирусных заболеваний.

Диагностика. Поскольку все острые вирусные гастроэнтериты имеют сходные клинические проявления, решающая роль в диагностике принадлежит лабораторным методам.

Материал для исследования – фекалии, рвотные массы, смывы с предметов обихода. Любой нативный материал для лабораторного исследования собирают в стерильную пластиковую или стеклянную посуду. Срок доставки материала в лабораторию должен быть не позднее 2 часов после сбора. При невозможности своевременной доставки материала в лабораторию должны использоваться консервант или транспортная среда. В этом случае материал помещается в холодильник и направляется на исследование не позднее 12 часов после сбора. Норовирусы в стуле детектируются только в течение первых 24-48 ч после начала болезни и редко обнаруживаются через 72 часа после появления рвоты или диареи. Интенсивность выделения ротавируса снижается после 4-5 дней болезни (максимальный период выделения – 3 недели).

В лабораторной диагностике ротавирусной и норовирусной инфекции применяют иммунологические (определение антигенов вирусов) и молекулярно-генетические методы анализа. Для определения антигенов вирусов в фекалиях используют иммунохроматографический (экспресс-метод) и иммуноферментный анализ (ИФА). С целью прямого обнаружения вирусов в фекалиях возможно применение иммуноэлектронной микроскопии. Молекулярно-генетические методы превосходят по чувствительности методы иммунодиагностики. Основной молекулярно-генетический метод диагностики – ПЦР с обратной транскрипцией. С ее помощью определяют наличие вирусной РНК в фекалиях

и других материалах. Для дифференциальной диагностики разных вирусных кишечных инфекций между собой используют мультиплексную ПЦР с праймерами для наиболее часто встречающихся вирусных возбудителей (рота-, норо-, сапо-, астро- или аденовирусов). С целью эпидемиологического анализа проводят генотипирование вирусных штаммов. В качестве серодиагностики может быть использован ИФА с целью выявления антител в реакции с парными сыворотками.

Сложность изучения норо- и саповирусных инфекций заключается в том, что они не размножаются в культурах клеток или в организме лабораторных животных. Предложена пока единственная модель культивирования норовирусов на культуре В-лимфоцитов человека.

Лечение. Лечение вирусных гастроэнтеритов легкой и средней степени тяжести можно проводить в амбулаторных условиях. Госпитализации в инфекционные стационары подлежат дети возрастом до года, а также дети, находящиеся в детских учреждениях с круглосуточным режимом пребывания; при отсутствии эффекта от оральной регидратации; при появлении признаков обезвоживания 2-3 степени; при наличии сопутствующих тяжелых заболеваний.

Основа патогенетической терапии: диетотерапия, регидратация, включая оральную регидратацию и инфузионную терапию, дезинтоксикация, сорбенты (диосмектиты), пробиотики и пребиотики, ферменты (препараты панкреатина).

Оральная регидратация проводится в два этапа: I этап – в первые 6 часов после поступления пациента ликвидируют водно-солевой дефицит, возникающий до начала лечения. II этап – поддерживающая оральная регидратация, которую проводят весь последующий период болезни при наличии продолжающихся потерь жидкости и электролитов. К парентеральному введению жидкости прибегают при отсутствии эффекта от оральной регидратации, при развитии дегидратации II и II-III степени, при дегидратации I-II степени в сочетании с симптомами интоксикации.

Профилактика. Специфическая профилактика разработана только для ротавирусной инфекции. Применяют

живые пероральные вакцины. В России используют вакцину РотаТек, которая содержит 5 реассортантных штаммов человеческого и бычьего ротавирусов серотипов G1, G2, G3, G4 и P1A. В Республике Беларусь для профилактики ротавирусной инфекции зарегистрирована живая вакцина «Rotarix», содержащая аттенуированный ротавирус человека единственного генотипа G1P1A. Данная вакцина пока не входит в Национальный календарь профилактических прививок, иммунизация проводится на добровольной основе. Вакцинация детей проводится двукратно, перорально, начиная с возраста 6 недель. Второй прием вакцины должен быть выполнен до наступления возраста 24 недели.

2.1.11 Эшерихиозы

Эшерихиозы – группа острых инфекционных заболеваний, вызванных патогенными эшерихиями, с фекально-оральным механизмом передачи, протекающих с явлениями энтерита или энтероколита, в редких случаях – с внекишечными проявлениями в виде генерализованных форм.

Коды по МКБ-10:

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 представляют собой грамотрицательные палочки, аэробы, относящиеся к виду *Escherichia coli*, роду *Escherichia*, семейству *Enterobacteriaceae*. Кишечные палочки – основные факультативные обитатели толстого кишечника. Содержат соматические (O), капсульные (K) и жгутиковые (H) антигены. В настоящее время на основании клинических, биохимических и молекулярных или

генетических критериев различают 5 основных диареогенных сероваров:

- энтеротоксигенные кишечные палочки (ЭТКП), вызывается серотипами 06, 08, 015, 020, 027, 034 и другими;
- энтеропатогенные кишечные палочки (ЭПКП), серотипы 055, 0111, 0125, 0142 и другие;
- энтерогеморрагические кишечные палочки (ЭГКП), серотип 0157:H7 и др.
- энтероинвазивные кишечные палочки (ЭИКП), серотипы – 028, 032, 0124, 0136, 0144, 0151 и другие;
- энтероагрегативные кишечные палочки (ЭАКП).

Изучается роль диффузно-адгезивной кишечной палочки и ее связь с развитием диареи.

Эпидемиология. Эшерихиоз – антропоноз, основной источник инфекции – пациенты со стертыми формами заболевания; меньшую роль играют реконвалесценты и носители. Для эшерихиоза 0157:H7 источник инфекции – также животные (крупный рогатый скот, телята). Наиболее распространены эшерихиозы, обусловленные ЭПКП и ЭТКП.

Энтерогеморрагическая *E. coli* (ЕНЕС, включая *E. coli* O157:H7) чаще вызывает заболевание в развитых странах.

Почти все типы эшерихий вызывают заболевания у детей в развивающихся странах:

- Энтероагрегативная кишечная палочка (ЕАggЕС) вызывает водянистую диарею у детей младшего возраста и персистирующую диарею у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).
- Энтеротоксигенная кишечная палочка (ЕТЕС) вызывает диарею у детей первого года жизни и детей в развивающихся странах.
- Энтеропатогенная кишечная палочка (ЕРЕС) чаще вызывает острое заболевание у детей <2 лет и персистирующую диарею у детей.

Энтерогеморрагическая кишечная палочка (ЭГКП) вызывает гемоколит, который в 6-8% случаев приводит к гемолитико-уремическому синдрому.

Для заболевания характерна летне-осенняя сезонность.

Механизм передачи – фекально-оральный, осуществляется пищевым, реже – бытовым и водным путем. При этом заражение ЭИКП и ЭТКП чаще происходит пищевым путем, а ЭПКП – бытовым. Из продуктов питания факторами передачи служат молочные изделия, готовые мясные продукты, напитки (квас, компот и др.). В детских коллективах инфекция распространяется через игрушки, загрязненные предметы обихода, руки персонала. Иногда регистрируется водный путь передачи эшерихиозов.

Патогенез. Имеет различия в зависимости от серовара *E. coli*.

Энтеротоксигенные штаммы вырабатывают энтеротоксины, факторы адгезии и колонизации. Термолабильная фракция энтеротоксина активирует аденилатциклазу энтероцитов, что сопровождается усилением образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и, как следствие, гиперсекрецией воды и электролитов в просвет кишечника (секреторная диарея). Термостабильная фракция энтеротоксина активирует гуанилатциклазу с образованием гуанидинмонофосфата, который способствует нарушению обратного всасывания электролитов и воды, усугубляя тяжесть водно-электролитных нарушений.

ЭПКП прикрепляются к эпителию тонкой кишки и повреждают микроворсинки. Колонизируя слизистую оболочку, продуцируют эндотоксины, гистамин, ингибиторы холинэстеразы, ферменты (муциназа, лидаза, протеаза и пр.), вызывают слущивание эпителиоцитов. В результате развивается местный воспалительный процесс, нарушается как внутриполостное, так и мембранное пищеварение, всасывание пищевых ингредиентов, в том числе воды и электролитов.

ЭГКП, прикрепляясь к энтероцитам, выделяют шигоподобные токсины (веротоксин 1 и 2 типов), которые активируют аденилатциклазу, вызывают разрушение клеток эндотелия мелких кровеносных сосудов кишечной стенки проксимальных отделов толстой кишки, сопровождающееся ишемией кишечной стенки (вплоть до некроза) и кровавым

стулом. Наиболее тяжело протекают заболевания, вызванные штаммом 0157, – возможно развитие гемолитико-уремического синдрома (ГУС) с летальностью 3-7%. Причиной смерти может быть развитие генерализованных форм заболевания.

Патогенез энтероинвазивного эшерихиоза схож с патогенезом шигеллёза и включает этапы: проникновение в клетки; внутриклеточное размножение; внутриклеточное и межклеточное распространение; гибель клеток с катаральным или язвенно-катаральным воспалением слизистой оболочки стенки кишечника. Токсичные продукты и эндотоксины, выделяющиеся после гибели бактерий, вызывают умеренные признаки интоксикации в виде дизентериеподобного синдрома. У пациентов в испражнениях появляются слизь, кровь и полиморфноядерные лейкоциты.

Энтероагрегативные эшерихии адсорбируются на слизистой оболочке кишечника и выделяют несколько энтеротоксинов и цитотоксинов.

Клиника. Инкубационный период – от 6 часов (при энтероинвазивном эшерихиозе) до 12 суток (при энтерогеморрагическом эшерихиозе), в среднем 1-2 дня. Клиническая картина различается в зависимости от штамма, вызвавшего заболевание.

Энтеропатогенный эшерихиоз протекает у детей по типу гастроэнтерита или энтероколита, характеризуется постепенным началом – с появления только диареи, реже – диареи, рвоты и лихорадки. Температура тела субфебрильная. Рвота (срыгивание) носит упорный характер (не частая, но длительная). Стул обильный, водянистый, желтого цвета или бесцветный с умеренным количеством слизи. Частота стула обычно нарастает к 5-7 дню болезни. Болевой синдром не характерен. При тяжелых формах заболевания, особенно у детей первых месяцев жизни и новорожденных, может произойти генерализация инфекции. Септические и токсико-септические формы энтеропатогенного эшерихиоза проявляются частой рвотой или срыгиваниями, высокой лихорадкой с большими размахами температуры в течение суток, обильными, частыми испражнениями с небольшой

примесью слизи. Выявляются гнойные очаги инфекции: гнойный менингит, абсцессы, пневмония, отит, пиелонефрит, нефрит. Причиной летального исхода могут быть тяжелый токсикоз с эксикозом, наложение другой бактериальной или вирусной инфекции (шигеллёз, сальмонеллёз, клебсиеллёз, стафилококковая инфекция, грипп).

Клиника энтероинвазивного эшерихиоза имеет сходство с дизентерией: схваткообразные боли в животе (тенезмы), спазмированная и болезненная сигмовидная кишка, кратковременная водянистая диарея, сменяющаяся кровавым стулом, субфебрильная температура тела. Лихорадка длится от одного до четырех дней, стул нормализуется через 1-2 дня, спазмы и болезненность толстой кишки сохраняются в течение 5-7 дней. Восстановление слизистой оболочки толстой кишки наступает к 7-10 дню болезни.

Основные клинические признаки энтеротоксигенных эшерихиозов: острое начало, нормотермия, многократная рвота, частый, жидкий, водянистый стул без патологических примесей, болезненность в околопупочной области, быстрое развитие дегидратации. У маленьких детей эта форма болезни протекает в виде холероподобной диареи, у детей старшего возраста – по типу пищевых токсикоинфекций. Продолжительность болезни – 1-2 недели.

При эшерихиозе, вызванном энтерогеморрагическими штаммами, заболевание проявляется синдромом общей интоксикации и поражением проксимального отдела толстой кишки. В начале заболевания стул кашицеобразный или водянистый, без примесей, 3-5 раз в сутки, симптомы интоксикации выражены слабо или умеренно (вялость, снижение аппетита, субфебрилитет и др.). Рвота чаще отсутствует. На третий-пятый день болезни состояние ребенка может ухудшиться за счет нарастания вялости, слабости, присоединения рвоты. Характерны резкая бледность кожных покровов, появление в испражнениях крови в больших количествах, напоминающее кишечное кровотечение, снижение диуреза. При эндоскопическом исследовании выявляют катарально-геморрагический или фибринозно-

язвенный колит. Более выраженные патоморфологические изменения обнаруживают в слепой кишке. Клиническая картина заболевания в большинстве случаев купируется самостоятельно в течение 1 недели. Но у части пациентов (чаще у детей в возрасте до 5 лет) после прекращения диареи на седьмые-десятые сутки болезни появляются клинические и лабораторные признаки ГУСа (гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острая почечная недостаточность).

Особенности эшерихиоза, вызванного энтероагрегативными штаммами, изучены недостаточно. Заболевание регистрируется у пациентов с ослабленной иммунной системой. Чаще выявляются внекишечные формы – поражение мочевыводящих (пиелонефрит, цистит) и желчевыводящих (холецистит, холангит) путей. Возможны септические формы (коли-сепсис, менингит).

Дифференциальная диагностика эшерихиоза проводится с шигеллезом, локализованными формами сальмонеллеза и другими кишечными диарейными инфекциями. При эшерихиозе, вызванном ЭТКП, дифференциальная диагностика осуществляется с холерой. Решающее значение приобретают эпидемиологические данные и результаты бактериологических исследований.

Диагностика. Идентификация возбудителей проводится с использованием микробиологических, молекулярно-генетических методов диагностики и методов серологической диагностики.

«Золотым стандартом» диагностики признан бактериологический метод, который должен применяться в ранние сроки болезни, желательно до начала антимикробной терапии. Материалом для исследований служат фекалии. Могут забираться слизь из ротоглотки, рвотные массы, промывные воды желудка, при генерализованных формах заболевания – кровь, спинномозговая жидкость. Посевы производят на среды Эндо, Левина, Плоскирева, а также на среду обогащения Мюллера. Результаты бактериологического исследования получают на третьи-пятые сутки. Показанием для постановки диагноза считается выделение штаммов при условии их

массивного роста до 10^6 степени и выше микробных тел в 1 г испражнений и способности к продукции экзотоксина. Необходимо обязательное исследование чувствительности и резистентности эшерихий к разным антимикробным лекарственным средствам, результатами которого следует руководствоваться при назначении или коррекции этиотропной терапии.

К сожалению, из-за особенностей кишечной палочки обычные диагностические микробиологические лаборатории не могут отличить патогенную кишечную палочку от непатогенной, за исключением классических серотипов ЭПКП и ЭГКП, продуцирующих шига-токсин, включая O157: H7.

Молекулярно-генетическая диагностика (ПЦР) с обнаружением генетического материала возбудителей – перспективный вспомогательный метод, используется при необходимости как экспресс-диагностика. Еще один новый метод идентификации патогенов – микроматричный анализ с использованием генов *gyrB*. Возможно применение иммунологических методов диагностики: РА, РНГА в парных сыворотках. Но они неубедительны, так как возможны ложноположительные результаты из-за антигенного сходства с другими энтеробактериями. Эти методы используют для ретроспективной диагностики, особенно во время вспышек.

Лечение. Антибактериальные ЛС назначают только при наличии гемоколита и при тяжелых формах эшерихиозов.

Пациентам с энтероинвазивным эшерихиозом по показаниям назначают фторхинолоны (ципрофлоксацин – 500 мг 2 раза/сут внутрь или 400 мг 2 раза/сут в/в, или левофлоксацин – 750 мг/сут внутрь или в/в) курсом 7 дней, либо цефалоспорины III поколения (цефтриаксон 1-2 г 2 раза/сут в/в или цефотаксим 2 г 3-4 раза/сут) курсом 7 дней, либо макролиды (азитромицин – 500 мг/сут курсом 7 дней).

При обнаружении у пациента ЭГКП показаны рифаксимин – 200 мг внутрь 3 раза/сут курсом 3 дня либо карбапенемы (эртапенем в/в 1 г 1 раз/сут, или имипенем/циластатин – 250/250 мг 4 раза/сут, или меропенем – 500 мг 3 раза/сут) курсом 3-5 дней.

После приема антибактериальных препаратов при продолжающейся диарее используют эубиотики для коррекции дисбактериоза (бифидумбактерин форте, хилак-форте и др.) в течение 7-10 дней.

При наличии дегидратации выполняют коррекцию водно-солевого баланса глюкозо-солевыми растворами. По показаниям назначают спазмолитики (дротаверин), ферментные препараты (панкреатин), антидиарейные ЛС (смекта, кальция глюконат).

Профилактика. Основу профилактики эшерихиозов составляют мероприятия по соблюдению санитарно-гигиенических требований на объектах общественного питания, водоснабжения, предупреждение контактно-бытового пути заражения в детских учреждениях, родильных домах, стационарах.

Вопросы и задания к разделу «Острые кишечные инфекции»

1. Перечислите виды биологического материала пациентов с острыми кишечными инфекциями, которые используются для культурального метода. Каковы условия и правила забора материала?
2. Назовите типичные изменения в общеклинических лабораторных тестах у пациентов с брюшным тифом.
3. Назовите «прямые» методы верификации диагноза брюшного тифа.
4. Перечислите серологические методы диагностики брюшного тифа, оцените их клинико-диагностическое значение.
5. Перечислите исходы брюшного тифа.
6. Перечислите основные серогруппы шигелл.
7. Укажите типичные изменения, выявляемые при ректороманоскопии у пациента с острой дизентерией.
8. Принципы постановки и учета результатов пробы Цуверкалова.
9. Назовите основные серологические методы, используемые в диагностике дизентерии.
10. Укажите биологический материал пациента, из которого может быть выделена культура *Y. pseudotuberculosis* или *Y. Enterocolitica*.
11. Укажите серологические методы и их значение в диагностике кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза.
12. Назовите инфекционные и диагностические стадии жизненного цикла *Entamoeba histolytica*.
13. Назовите прямые лабораторные методы верификации амебиаза.

14. Назовите биологический материал пациента, который может быть использован для паразитоскопии при амебиазе.

15. Укажите инструментальные методы диагностики для верификации внекишечного амебиаза.

16. Назовите инфекционные и диагностические стадии жизненного цикла *Lamblia intestinalis*.

17. Перечислите «прямые» методы диагностики лямблиоза и их клинико-диагностическое значение.

18. Этиотропная терапия лямблиоза.

19. Перечислите биологический материал пациента, из которого может быть выделена культура *Salmonella spp.*

20. Какие серологические методы используются в диагностике сальмонеллёза?

21. Укажите, какие серогруппы *V. Cholerae* по соматическому О-антигену имеют наибольшее клинико-эпидемиологическое значение.

22. Опишите, как выглядит *V. Cholerae* при микроскопическом исследовании стула с окраской образцов по Граму.

23. Какие среды используются для посева образцов стула на холеру?

24. Укажите серологические тесты, используемые для верификации холеры, их клинико-диагностическое значение.

25. Принципы регидратационной терапии при острых кишечных инфекциях: расчет жидкости для первичной регидратации, этапы регидратации, используемые растворы.

26. Укажите условно-патогенные микроорганизмы, способные вызывать пищевые токсикоинфекции.

27. Перечислите характерные эпидемиологические особенности ПТИ.

28. Какие типы ботулотоксина вызывают заболевание ботулизмом у человека?

29. Как выполняется реакция нейтрализации ботулотоксина антитоксическими сыворотками с биопробой на мышах?

30. Какие среды используются для выделения культуры *C. botulinum* из содержимого желудка (рвотные массы и промывные воды), испражнений, подозрительных продуктов?

31. Назовите основных представителей возбудителей кишечных вирусных инфекций.

32. Перечислите методы лабораторной верификации вирусных диарей.

33. Перечислите основные группы диареегенных сероваров *Escherichia coli*.

34. Укажите бактериологические критерии постановки диагноза эшерихиоза.

35. Назовите серологические методы и их клинико-диагностическое значение при эшерихиозах.

36. У длительно лихорадящего пациента из крови выделена *Salm. typhi*. Интерпретируйте результат с учетом чувствительности и специфичности данного теста. Ваши действия в отношении пациента?

37. При плановом обследовании здорового пациента для устройства на работу поваром в кафе из кала выделена *Salm. typhi*. В прошлом пациент служил в Афганистане, переносил разные острые инфекционные заболевания, какие – не помнит. Ваше заключение? Какие обследования необходимо провести? Рекомендации пациенту?

38. У пациента, переносящего брюшной тиф, в конце второй недели заболевания отмечена резко выраженная анемия в общем анализе крови (Hb-70 mg/ml), при этом отмечено ухудшение общего состояния пациента. О каком осложнении можно думать, какие исследования необходимо провести?

2.2 Вирусные гепатиты с энтеральным и парентеральным механизмом передачи

2.2.1 Гепатит А

Гепатит А (ГА) – это воспалительное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита А (HAV), который распространяется преимущественно в результате употребления пищевых продуктов или воды, загрязненных фекалиями инфицированного человека.

Коды по МКБ-10:

B15.9 Гепатит А без печеночной комы.

B15 Острый гепатит А.

B15.0 Гепатит А с печеночной комой.

Этиология. Возбудитель гепатита А, HAV – небольшой (27-30 нм) симметричный кубический вирус, классифицируемый как энтеровирус 72 типа, относящийся к роду *Hepatovirus* семейства *Picornaviridae*. Геном вируса представлен однонитчатой РНК. Выделены несколько изолятов вируса (около 30), которые представлены 7 генными подтипами HAV. Вирус ГА устойчив во внешней среде, способен сохраняться в течение нескольких месяцев в температурном диапазоне от +4 до +20°C. Инактивация может осуществляться кипячением, автоклавированием (121°C, 20 минут),

сухожаровой обработкой. Высокоустойчив к изменениям pH (стабилен при pH 3,0-9,0). Уничтожается при воздействии дезинфицирующих средств: растворами хлорной извести и ДТС-ГК при концентрации остаточного хлора 2,0-2,5 мг/л в течение 15 минут, раствором формальдегида в течение 30 минут. Вирус высокочувствителен к УФО.

Эпидемиология. Источник инфекции – пациенты с любыми формами заболевания (желтушными, безжелтушными, субклиническими и инаппарантными) и реконвалесценты, при этом наиболее контагиозны пациенты в последние дни ИП и в период продрома, с появлением желтухи заразность пациента существенно уменьшается. Это заболевание тесно связано с некачественным водоснабжением или заражением продуктов питания, плохими санитарными условиями, несоблюдением правил личной гигиены и анально-оральным сексом.

Механизм передачи инфекции – фекально-оральный, при котором заражение вирусом происходит в результате употребления неинфицированным лицом продуктов питания или воды, загрязненных фекалиями зараженного человека. Заражение может иметь место в случаях, когда инфицированный человек не соблюдает правила гигиены рук при приготовлении пищи для других членов семьи. Вспышки заболеваний, передаваемых через воду, хотя и редки, обычно связаны с употреблением загрязненной сточными водами или недостаточно очищенной воды. Вирус также может передаваться при тесном физическом контакте (например, при анально-оральном сексе) с инфицированным лицом, при этом при обычных бытовых контактах вирус не передается.

В период циркуляции вируса в крови (далее – вирусемия) возможна реализация парентерального механизма заражения – через кровь.

Пути передачи инфекции: водный (основной); пищевой; контактно-бытовой. Факторы передачи вируса гепатита А: вода; пищевые продукты; бытовые изделия и предметы личного пользования; кровь инфицированных лиц в период вирусемии.

Гепатит А не вызывает хронических заболеваний печени, но может сопровождаться тяжелыми симптомами, иногда

протекать в фульминантной форме (с острой печеночной недостаточностью), заканчивающейся летальным исходом. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. гепатит А во всем мире унес жизни 7 134 чел. (что составляет 0,5% совокупной смертности от вирусного гепатита). Вирус гепатита А относится к числу наиболее распространенных инфекций пищевого происхождения. Эпидемии, обусловленные заражением продуктов питания или питьевой воды, могут иметь взрывной характер, как, например, эпидемия в Шанхае в 1988 г., которая затронула примерно 300 000 человек.

Районы распространения вируса гепатита А можно подразделить на районы с высокими, средними или низкими показателями инфицирования. При этом показатель инфицирования не является тождественным заболеваемости, поскольку у детей раннего возраста инфекция протекает со слабо выраженной симптоматикой.

В странах с низким и средним уровнем дохода, для которых характерны неудовлетворительные санитарные условия и низкий уровень соблюдения санитарно-гигиенических норм, инфекция имеет широкое распространение и большинство детей (90%) заражаются вирусом гепатита А до достижения возраста 10 лет, чаще всего с бессимптомным течением инфекции.

В странах с развитой экономикой, с хорошими санитарно-гигиеническими условиями показатели инфицированности низкие. Заболевание ГА встречается среди подростков и взрослых из групп высокого риска, таких как лица, употребляющие инъекционные наркотики, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, лица, выезжающие в районы с высокой эндемичностью по гепатиту А, а также среди изолированных групп населения, таких как закрытые религиозные группы. В Соединенных Штатах Америки крупные вспышки гепатита А отмечаются среди лиц без определенного места жительства.

В странах со средним уровнем дохода и районах с неоднородными санитарно-гигиеническими условиями большая доля населения не переносит инфекцию в раннем

детстве и достигает взрослого возраста без сформировавшегося иммунитета. Высокая восприимчивость представителей старших возрастных групп в таких районах может приводить к более высокому уровню заболеваемости и увеличивать вероятность возникновения крупных вспышек заболевания.

Для эпидемического процесса ГА типична осенне-зимняя сезонность.

Патогенез. Вирус появляется в крови и фекалиях в первые дни инкубационного периода. Наиболее массивное выделение вируса происходит в последние 7-10 дней инкубации и в преджелтушный период заболевания. С появлением желтухи у подавляющего большинства пациентов выделение вируса прекращается. В редких случаях выделение вируса затягивается до 2-3 недель. Вирусемия кратковременна и практического значения не имеет.

Первичное размножение вируса происходит в клетках эпителия кишечника. После кратковременной вирусемии HAV фиксируется в клетках печени, где внедряется в ретикулогистиоцитарные клетки Купфера и паренхиматозные клетки печени. Внедрение вируса в гепатоциты приводит к нарушению внутриклеточных метаболических процессов. Вирус гепатита А обладает высокой иммуногенностью и уже с первых дней болезни индуцирует специфическую сенсибилизацию лимфоцитов. Нарастание иммунитета ведет к освобождению организма от возбудителя. Для ГА не характерны хронизация процесса и формирование злокачественных форм. В результате перенесенного заболевания формируется стойкий естественный иммунитет, проявляющийся наличием в крови антител класса G (далее – анти-HAV IgG). Антитела класса M (далее – анти-HAV IgM) появляются в крови на 10-15-й день после инфицирования и могут сохраняться до 4-6 месяцев. У детей в течение первого года жизни сохраняются материнские антитела. Искусственный иммунитет формируется в результате вакцинации.

Клиника. ГА может протекать в клинически проявляющихся вариантах (желтушных и безжелтушных) и инаппарантном варианте (субклиническом), при котором клинические симптомы полностью отсутствуют.

Инкубационный период составляет от 7 до 50 дней, в среднем 15-30 дней.

Преджелтушный (продромальный) период. Продром – короткий, острый, его длительность составляет от 3 до 7 дней. Наиболее характерные симптомы – повышение температуры тела, чаще выше 38°C, озноб, головная боль, слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе. Отмечается чувство тяжести в правом подреберье. Наблюдаются запоры, иногда – поносы.

При обследовании органов пищеварения: обложенный язык, вздутый живот, увеличение печени и чувствительность при ее пальпации в правом подреберье. Другие органы и системы вовлекаются в процесс только по мере тяжести. Регистрируется брадикардия, снижение показателей АД.

В периферической крови у большей части пациентов наблюдается небольшая лейкопения без изменений в лейкоцитарной формуле и показателей СОЭ.

Активность аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) в сыворотке крови повышается за 5-7 дней до появления желтухи, нарушения пигментного обмена наступают лишь в конце преджелтушного периода.

К концу преджелтушного периода моча становится концентрированной, темной (цвета пива) из-за присутствия желчных пигментов. Наблюдается обесцвечивание кала, появляется субиктеричность склер, свидетельствующая о переходе болезни в желтушную стадию. У 2-5% пациентов желтуха – первый симптом заболевания.

Желтушный период. Желтуха нарастает быстро, как правило, достигая максимума в течение недели. С появлением желтухи ряд симптомов преджелтушного периода ослабевает и у значительной части пациентов исчезает, при этом дольше всего сохраняется слабость и снижение аппетита. Иногда сохраняется чувство тяжести в правом подреберье.

Интенсивность желтухи редко бывает значительной. В начале желтушного периода видна желтушная окраска склер и слизистых оболочек – прежде всего мягкого неба. По мере

нарастания желтухи окрашивается кожа лица, туловища, затем конечностей.

При пальпации живота отмечается умеренная болезненность в правом подреберье. Размеры печени увеличены, она имеет гладкую поверхность, несколько уплотненную консистенцию. Чем младше пациент, тем чаще наблюдается увеличение селезенки.

Фаза обратного развития желтухи знаменуется потемнением кала и появлением большого количества светлой мочи, посветлением склер и слизистых, постепенного исчезновения желтушного окрашивания кожи. Желтушный период длится обычно 7-15 дней.

Заболевание редко пролонгируется более 1 месяца, преобладают легкие формы заболевания, у детей первых пяти лет жизни – легкие желтушные, безжелтушные и инаппарантные формы ГА.

Тяжелые формы встречаются редко, однако возможны. Описано течение ГА по типу фульминантного гепатита и развитие апластической анемии.

При ГА так же, как и при других нозологических формах ВГ, принято выделять легкие, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания.

Важнейший и наиболее существенный клинический показатель тяжести течения болезни – выраженность интоксикации (слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, изменение сна, эмоциональная лабильность). Традиционно принято считать, что уровень гипербилирубинемии – важный критерий в определении формы тяжести заболевания. Так, уровень билирубина до 100 мкмоль/л характерен для легкого течения заболевания, от 100 до 200 мкмоль/л – среднетяжелое, свыше 200 мкмоль/л – тяжелое. Показатели цитолиза слабо коррелируют с тяжестью заболевания. Однако для объективной оценки тяжести течения заболевания следует оценивать как уровень билирубина, так и выраженность интоксикации в комплексе с другими клинико-лабораторными показателями пациента.

Легкая форма – уровень билирубина до 100 мкмоль/л, интоксикация практически отсутствует. Определяется гепатомегалия.

Среднетяжелая форма – уровень билирубина от 100 до 200 мкмоль/л, имеется умеренная интоксикация: слабость, снижение аппетита, отказ от еды, возможна рвота 1-2 раза в день. Определяется гепатомегалия. Кардиоваскулярная система характеризуется брадикардией, снижением показателей АД, возможна незначительная приглушенность сердечных тонов.

Тяжелая форма – уровень билирубина свыше 200 мкмоль/л, выражена интоксикация: слабость, снижение аппетита, тошнота, повторная рвота, головная боль, головокружение, нарушения сна, эмоциональная лабильность. Характерны тахикардия, снижение показателей АД, приглушенность сердечных тонов. Может иметь место геморрагический синдром, возможно повышение температуры в желтушном периоде. Гепатомегалия не выражена, иногда регистрируются нормальные размеры печени. Важный показатель тяжести – снижение показателя протромбина ниже 0,6. Интерпретация вспомогательных критериев тяжести представлена в разделе фульминантного гепатита.

Период реконвалесценции характеризуется быстрым исчезновением клинических и биохимических признаков гепатита. Из функциональных печеночных проб быстрее других нормализуются содержание билирубина в сыворотке крови, несколько позднее – показатели АлАт и АсАТ. В некоторых случаях, однако, отмечается затяжная реконвалесценция с повышением активности АлАТ в течение 1-2 месяцев после исчезновения всех клинических симптомов. Изменения показателя тимоловой пробы держатся долго, иногда до нескольких месяцев. Хронические формы не развиваются.

Атипичные варианты

Безжелтушный вариант имеет те же клинические (за исключением желтухи) и биохимические (за исключением синдрома внутripеченочного холестаза) признаки, с меньшей выраженностью интоксикации и меньшей продолжительностью заболевания.

Субклинический и инаппарантный варианты. В эпидемических очагах пациенты с данной формой инфекции составляют в среднем 30% от общего числа инфицированных. В детских дошкольных коллективах до 70% случаев ГА представлены бессимптомными вариантами. Существует обратно пропорциональная зависимость: чем младше пациент, тем чаще развиваются безжелтушные формы заболевания. Так, в возрасте до 2 лет 90% заболеваний представлено безжелтушными формами. Субклинический вариант характеризуется полным отсутствием клинических проявлений при наличии синдромов цитолиза и гаммапатии. Инаппарантный вариант характеризуется отсутствием как клинических проявлений, так и биохимических синдромов поражения печени. Диагноз можно установить только при специальном лабораторном обследовании с выявлением маркеров ГА.

ГА во время беременности или во время родов, как правило, не осложняет течение беременности и не вызывает заболевание у новорожденных.

Диагноз ГА устанавливается на основании клинических, лабораторных и эпидемиологических данных. Разграничительными эпидемиологическими признаками могут быть: молодой возраст (за исключением детей первого года жизни), эпидемический сезон или соответствующие анамнестические указания на контакт с пациентами с учетом длительности инкубационного периода.

Клинические особенности: сравнительно короткий преджелтушный период (3-7 дней) с острым лихорадочным началом, общетоксическими явлениями без артралгий и аллергических высыпаний, гепатолиенальный синдром, значительное повышение тимоловой пробы, нерезкая желтуха, с появлением которой быстро отмечается положительная динамика заболевания. Характерно для ГА быстрое снижение желтухи и короткий период гипербилирубинемии. Следует отметить, что в настоящее время в Европейском регионе отмечается повзросление инфекции, обусловленной ГА, с утяжелением течения заболевания.

Таблица 9. – Методы лабораторной диагностики ГА

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Анти-HAV антитела класса IgM методами иммунохимического анализа (ИФА либо ИХЛА)	Выявляются в крови через 2-3 недели от момента инфицирования. Наличие анти-HAV антител класса IgM – верификация текущего ГА
РНК HAV методом ПЦР и антигена HAV методом ИФА либо ИХЛА в кале	РНК вируса гепатита А и HAV АГ могут быть выявлены в фекалиях в инкубационный период вирусного гепатита А
Анти-HAV антитела класса IgG или суммарные антитела к HAV в сыворотке крови методами иммунохимического анализа (ИФА либо ИХЛА)	Свидетельствует о перенесенной ранее инфекции и применяется в основном в эпидемиологических исследованиях. Количественное выявление анти-HAV либо анти-HAV IgG применяется с целью оценки напряженности иммунитета. Данный тест может быть проведен с целью диагностики острого вирусного гепатита А, диагностически значимым будет увеличение титра специфических анти-HAV антител класса IgG в парных сыворотках не менее чем в 4 раза

Вирусологические методы исследования HAV с выделением вируса в культуре клеток в настоящее время в клинической практике не используются.

В периферической крови обнаруживается лейкопения, реже – нормальное количество лейкоцитов, характерен относительный лимфоцитоз, иногда моноцитоз, без изменений показателя СОЭ.

В желтушном периоде наибольшие изменения отмечены в биохимических показателях крови, свидетельствующих о нарушении функции печени. Характерно выявление всех основных синдромов поражения печени: цитолиза (значительное увеличение показателей АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназы) внутрипеченочного холестаза (увеличение уровня прямого билирубина, гамма-ГТП, ЩФ, холестерина), поликлональной гаммапатии (мезенхимально-воспалительного синдрома) и недостаточности белково-синтетической функции печени (диспротеинемия за счет увеличения гамма глобулинов, снижение содержания общего

белка, альбумина, протромбина и др.). Недостаточность белково-синтетической функции печени отмечается, как правило, при тяжелых формах заболевания.

Гипербилирубинемия обычно умеренная и непродолжительная. На второй неделе желтухи, как правило, отмечается снижение уровня билирубина с последующей его полной нормализацией. Наблюдается повышение индикаторных ферментов в сыворотке крови. Закономерно повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), коэффициент де Ритиса (отношение показателя АсАТ к АлАТ), как правило, меньше 1,0.

Из осадочных проб чаще других изменяется тимоловая, показатели которой повышены значительно (до 10-12 ед.).

Дифференциальная диагностика проводится с другими острыми вирусными гепатитами, прежде всего с гепатитом Е, медикаментозными гепатитами, острым ретровирусным синдромом при ВИЧ-инфекции, индуцированными применением лекарственных средств реакциями гиперчувствительности, синдромом Бадда — Киари, ЦМВ-инфекцией и др.

Лечение. Специфического лечения гепатита А не существует. Процесс выздоровления может быть медленным и занимать несколько недель или месяцев. Крайне важно воздерживаться от неоправданного назначения лекарственных препаратов. Пациентам с гепатитом А не следует назначать ацетаминофен (парацетамол) и противорвотные препараты. Лечение направлено на поддержание комфорта и сбалансированного питания, включая восполнение потерь жидкости, вызываемых рвотой и диареей.

Профилактика. Наиболее эффективные средства борьбы с гепатитом А – улучшение санитарных условий, повышение безопасности пищевых продуктов и расширение охвата населения вакцинацией.

Имеется несколько инъекционных инаktivированных цельновирioнных вакцин против гепатита А (Havrix, Avaxim). Все они обладают сопоставимой эффективностью в отношении защиты, имеют аналогичные побочные эффекты. Ни одна из вакцин не лицензирована для детей младше одного года.

В Китае применяется также аттенуированная живая вакцина. В течение месяца после введения одной дозы вакцины почти у 100% привитых людей вырабатываются защитные уровни антител к вирусу. Рекомендуется введение двух доз вакцины, что позволяет сформировать долгосрочный иммунитет на период примерно от 5 до 8 лет после вакцинации.

2.2.2 Гепатит Е

Гепатит Е (ГЕ) – вирусное инфекционное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением печени, желтухой и токсическими проявлениями.

Код по МКБ-10: В17.2 Острый гепатит Е

ГЕ отличается от ГА более тяжелым клиническим течением, особенно у беременных, нередко с летальным исходом. Обычно инфекция имеет доброкачественное течение и самопроизвольно излечивается в течение 2-6 недель. В некоторых случаях заболевание приобретает злокачественное течение по фульминантному типу (острая печеночная недостаточность) с риском летального исхода.

Этиология. Возбудитель ГЕ – РНК-содержащий вирус размером 27-37 нм, относится к семейству *Caliciviridae*. РНК вируса и антитела к вирусу гепатита Е (ВГЕ) выявляются у разных видов животных (диких кабанов, коров, овец, свиней, грызунов, птиц и других). Возможно перекрестное инфицирование вирусами человека и животных. Существует не менее 4 типов ВГЕ: генотипы 1, 2, 3 и 4. Генотипы 1 и 2 были обнаружены только у человека. Генотипы 3 и 4 циркулируют среди некоторых видов животных (включая свиней, кабанов и оленей), не вызывая у них заболевания; встречаются случаи заражения человека данными генотипами. Вирус передается в окружающую среду с калом инфицированных людей и попадает в организм человека энтерально, главным образом через загрязненную питьевую воду.

Эпидемиология. ВГЕ встречается во всех регионах мира. Данное заболевание широко распространено в странах с низким и средним уровнем дохода и ограниченным доступом к базовым услугам в области водоснабжения, санитарии, гигиены

и здравоохранения. Вспышки ВГЕ обычно бывают следствием фекального загрязнения питьевой воды и могут затрагивать от нескольких сотен до нескольких тысяч человек. Иногда вспышки гепатита Е развиваются в зонах конфликтов и чрезвычайных гуманитарных ситуаций, например, в районах военных действий, а также в лагерях беженцев или внутренне перемещенных лиц, где санитарно-бытовые условия и ситуация с водоснабжением особо напряженные. В районах с удовлетворительными санитарно-бытовыми условиями и водоснабжением гепатит Е встречается редко, проявляется только в виде единичных случаев. Большинство этих случаев вызваны генотипом 3 животного происхождения, заражение которым обычно происходит в результате употребления в пищу не прошедшего необходимую термическую обработку мяса животных (включая печень, особенно свиную) и не связано с контаминацией воды или других пищевых продуктов.

Наиболее высокий уровень серопревалентности (доля лиц с положительным результатом исследования на антитела к ВГЕ) характерен для стран Азии и Африки.

Источники инфекции – люди с острым или латентным течением заболевания, животные.

Основной *путь передачи вируса гепатита Е* – фекально-оральный, через зараженную питьевую воду. На долю этого механизма передачи приходится подавляющее большинство случаев заболевания. Факторы риска заражения гепатитом Е связаны с неудовлетворительными санитарно-бытовыми условиями, при которых вирус, выделяемый с калом инфицированных, попадает в систему питьевого водоснабжения.

К редким путям передачи ВГЕ относятся:

- употребление в пищу не прошедшего достаточную термическую обработку мяса или мясопродуктов, полученных от зараженных животных (например, свиной печени);
- переливание зараженных продуктов крови;
- вертикальная передача от беременной матери ребенку.

Выделение вируса с испражнениями начинается в последние дни инкубационного периода и достигает максимума

в продромальном периоде. После появления желтухи интенсивность выделения вируса гепатита Е существенно снижается. Подтверждением диагноза служит выявление специфических антител в крови, антигена — в крови или фекалиях. В Республике Беларусь ВГЕ регистрируется в виде единичных, преимущественно завозных случаев. Лабораторные методы исследования на маркеры ВГЕ применяются при обращении за медицинской помощью: пациентов, инфицированных вирусом гепатита неустановленной этиологии; лиц, которые в пределах инкубационного периода находились в эндемичных по ВГЕ странах; лиц, которые были в контакте с пациентом с установленным клиническим диагнозом «Вирусный гепатит Е».

Клиника. Продолжительность инкубационного периода после попадания вируса гепатита Е в организм составляет в среднем 5-6 недель и колеблется в пределах от 2 до 10 недель. Период выделения вируса начинается за несколько дней до развития признаков болезни и продолжается 3-4 недели.

В районах с высокой эндемичностью заболевания симптоматическое течение болезни чаще всего встречается среди людей в возрасте от 15 до 40 лет. В этих районах дети также могут заражаться гепатитом Е, однако у них инфекция, как правило, протекает либо бессимптомно, либо с легкими симптомами без желтухи и не диагностируется.

К типичным признакам и симптомам гепатита относятся:

- в начальном периоде отмечается легкое повышение температуры тела, отсутствие аппетита (анорексия), тошнота и рвота в течение нескольких дней; у некоторых пациентов могут возникать боли в области живота, зуд (без поражения кожи), кожная сыпь или боли в суставах;
- желтуха (желтушное окрашивание кожных покровов и склер), потемнение мочи и обесцвечивание кала;
- слегка увеличенная в размерах и чувствительная печень (гепатомегалия).

Эти симптомы, как правило, не отличаются от симптомов при других болезнях печени и обычно сохраняются в течение 1-6 недель.

В редких случаях острый гепатит Е может приобретать злокачественное течение и приводить к фульминантному гепатиту (острой печеночной недостаточности) с риском смертельного исхода. Чаще всего фульминантная форма гепатита Е развивается у женщин во время беременности. Беременные с гепатитом Е, особенно во втором и третьем триместрах беременности, подвержены повышенному риску развития острой печеночной недостаточности, гибели плода и летального исхода. При заражении гепатитом Е в третьем триместре беременности летальность при гепатите Е может достигать 20-25%.

Случаи *хронического гепатита Е* отмечены у лиц с ослабленным иммунитетом, особенно у реципиентов донорских органов, принимающих иммуносупрессивные препараты; в этих случаях возбудителем выступает ВГЕ 3 или 4 генотипа. Хроническая форма гепатита Е остается редким явлением.

Диагностика. По клинической картине гепатит Е не отличается от других типов острого вирусного гепатита. При этом подозрение на гепатит Е часто обоснованное, если болезнь протекает в более тяжелой форме у беременных или если исключен диагноз гепатита А на фоне неблагоприятной эпидемиологической обстановки, например, в случае выявления нескольких случаев инфекции в населенных пунктах, расположенных в эндемичных районах или в районах с риском заражения питьевой воды.

Вирусологические методы с выделением вируса в культуре клеток в настоящее время в клинической практике не используются.

Изменения в биохимическом анализе крови подобны таковым при гепатите А.

Таблица 10. – Методы лабораторной диагностики ГЕ

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Метод ИФА либо ИХЛА, экспресс-тесты – выявление анти-ВГЕ антител класса IgM в сыворотке крови	Выявляются в крови через 2-3 недели от начала заболевания. Наличие анти-ВГЕ антител класса IgM – верификация текущего ГЕ

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Определение РНК ВГЕ методом ПЦР в крови и/или в кале	Данный метод диагностики востребован в районах, где ГЕ встречается нечасто, а также в редких случаях хронической ВГЕ-инфекции

Дифференциальная диагностика проводится с другими острыми вирусными гепатитами, а также поражениями печени неинфекционной этиологии: лекарственными и токсическими гепатитами, алкогольной болезнью печени, аутоиммунными гепатитами, механической желтухой, поражениями печени бактериальной (лептоспироз) и паразитарной (описторхоз, амебиаз) этиологии.

Лечение. Специфического лечения, способного повлиять на течение острого гепатита Е, не существует. Заболевание обычно излечивается самопроизвольно. Важно избегать неоправданного медикаментозного лечения. Ацетаминофен/парацетамол и лекарства против рвоты следует назначать в малых дозах или исключить.

В случае возникновения фульминантного гепатита пациентов необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии и реанимации; особая настороженность должна проявляться в отношении беременных женщин с ВГЕ.

ВОЗ рекомендует пациентам с хроническим гепатитом Е на фоне иммуносупрессии проводить лечение рибавирином. В особых случаях эффективным может быть применение интерферона.

Профилактика. Риск распространения и заражения ВГЕ на общественном уровне можно сократить посредством соблюдения стандартов качества централизованного водоснабжения; создания надлежащих систем утилизации фекальных отходов человека.

На индивидуальном уровне риск заражения можно снизить посредством соблюдения правил гигиены; отказа от употребления питьевой воды и льда неизвестного качества.

Вакцинация. В 2011 г. в Китае зарегистрирована рекомбинантная субъединичная вакцина против гепатита Е. В 2015 г. стратегическая консультативная группа экспертов

ВОЗ по иммунизации рассмотрела имеющиеся данные о бремени гепатита Е, а также о безопасности, иммуногенности, клинической и экономической эффективности зарегистрированной вакцины против гепатита Е.

2.2.3 Гепатит С

Hepatitis C (ГС) – инфекционная болезнь человека вирусной этиологии с преимущественным поражением печени, характеризующаяся бессимптомным течением острой формы инфекции (70-90% случаев) и склонностью к развитию хронической формы (60-80% случаев) с возможным исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Коды по МКБ-10:

B17.1 Острый гепатит С.

B18.2 Хронический вирусный гепатит С.

Элиминация вируса из организма наблюдается у 20-40% инфицированных, у которых могут пожизненно выявляться иммуноглобулины класса G к вирусу гепатита С (anti-HCV IgG).

Этиология. Возбудитель ГС – РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus* и характеризующийся высокой генетической вариабельностью. В настоящее время выделяют 6 генотипов и более 90 субтипов вируса гепатита С (ВГС). Вариабельность генома вируса обуславливает изменения в строении антигенных детерминант, которые определяют выработку специфических антител, что препятствует элиминации вируса из организма и созданию эффективной вакцины против ВГС.

ВГС обладает сравнительно невысокой устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды. Полная инаktivация вируса наступает через 30 минут при температуре 60°C и через 2 минуты при температуре 100°C. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению и воздействию растворителей липидов.

Эпидемиология. По оценкам ВОЗ, во всем мире хроническим гепатитом С (ХГС) страдает 58 млн человек (ВОЗ, 2022).

ГС распространен во всех регионах мира. В странах Восточного Средиземноморья и в Европейском регионе ВОЗ ГС болеют 12 млн человек. В регионах Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана ХГС страдают примерно по 10 млн человек, а в Африканском регионе и странах Америки число пациентов с хроническим гепатитом С составляет 9 и 5 млн чел., соответственно.

Источник инфекции при ГС – лица, инфицированные ВГС, в том числе находящиеся в инкубационном периоде. Основное эпидемиологическое значение имеют невыявленные лица с бессимптомным течением острой или хронической формы инфекции.

ВГС относится к гемотрансмиссивным вирусам. Наиболее распространены следующие пути его передачи:

- повторное использование или недостаточная стерилизация медицинского оборудования, в частности шприцев и игл, в учреждениях здравоохранения, при выполнении процедур, связанных с нарушением целостности кожных покровов и слизистых;
- переливание крови и продуктов крови, не прошедших скрининг;
- совместное использование инъекционного инструмента при употреблении инъекционных наркотиков.

ВГС может передаваться также от инфицированной матери ребенку, при половых контактах, сопровождающихся контактом с кровью (например, у лиц с множеством половых партнеров или мужчин, вступающих в половые связи с мужчинами). Однако эти механизмы передачи инфекции менее распространены. Основной фактор передачи возбудителя – кровь или ее компоненты, в меньшей степени – другие биологические жидкости человека (сперма, вагинальный секрет, слезная жидкость, слюна и другие).

По оценкам ВОЗ, в 2019 г. во всем мире было зарегистрировано 1,5 млн новых случаев заражения ВГС.

Клиническая картина. Продолжительность инкубационного периода гепатита С составляет от двух недель до шести месяцев. В настоящее время выделяют две

клинические формы заболевания: острый гепатит С (ОГС) и хронический гепатит С (ХГС).

Приблизительно в 80% случаев первичная инфекция протекает бессимптомно. ОГС в клинически выраженных случаях (10-30% случаев) может проявляться общим недомоганием, повышенной утомляемостью, отсутствием аппетита, реже тошнотой, рвотой, желтухой (темная моча, обесцвеченный стул, пожелтение склер и кожных покровов) и сопровождается повышением активности aminотрансфераз сыворотки крови.

Примерно у 30% (15-45%) инфицированных в течение шести месяцев после заражения достигается спонтанное излечение. У остальных 70% (55-85%) инфицированных развивается хроническая инфекция. При ХГС риск развития цирроза печени в течение следующих 20 лет составляет от 15 до 30%. ХГС клинически может проявляться слабостью, общим недомоганием, снижением аппетита, чувством тяжести в правом подреберье, увеличением размеров печени, желтухой, повышением активности aminотрансфераз, однако в большинстве случаев симптомы заболевания слабо выражены, активность же aminотрансфераз может быть в пределах нормальных показателей.

Диагностика. Ввиду того, что первичная ВГС-инфекция чаще всего протекает бессимптомно, в первое время после заражения у большинства инфицированных она не диагностируется. У пациентов с хронической ВГС-инфекцией она также часто не диагностируется, поскольку болезнь протекает бессимптомно в течение десятилетий, вплоть до развития вторичных симптомов, связанных с серьезным поражением печени.

В случае диагностирования хронической ВГС-инфекции пациента необходимо обследовать для определения степени поражения печени (фиброз и цирроз печени).

Для этого проводится биопсия печени или диагностика неинвазивными методами – эластометрия печени, УЗИ гепатобилиарной системы, биохимические маркеры фиброза печени. С целью определения степени фиброза печени

используются как отдельные (самостоятельные) лабораторные показатели, так и комбинированные сывороточные тесты.

Из самостоятельных лабораторных показателей наиболее информативными *маркерами формирования фиброза печени* считаются проколлаген-III пептид (N-концевой пептид проколлагена III типа PIIINP), коллагены IV, VI, XVI типов, ферменты, участвующие в ремоделировании межклеточного матрикса – матриксные металлопротеиназы (ММП) 2 и 9 типа, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1), ламинин, гликопротеин YKL-40, гиалуроновая кислота – активатор фиброгенеза. Из комбинированных сывороточных тестов (фибротестов) наиболее популярны FibroTest® (α 2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТП, аполинопротеин (ApoA1), билирубин, пол, возраст); FibroSpect® (α 2-макроглобулин, гиалуроновая кислота и TIMP-1); Hepascore® (билирубин, ГГТП, гиалуроновая кислота, α 2-макроглобулин, возраст, пол); Fibrometer® (количество тромбоцитов, протромбиновый индекс (ПИ), АСТ, гиалуроновая кислота, α 2-макроглобулин, мочевины, возраст); AshTest® (ГГТП, АлАТ, общий билирубин, α 2-макроглобулин, ApoA1, гаптоглобин с уровнем АсАТ, возраст, пол); индекс PGAA (ПИ, ГГТП, ApoA1 и α 2-макроглобулин).

В биохимическом анализе крови определяют активность АсАт, АлАт, показатели щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы, общего билирубина и др.

Таблица 11. – Методы лабораторной диагностики ВГС-инфекции

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
<i>Скрининговый метод исследования</i>	
Суммарные антитела анти-HCV (классов IgM и IgG) в сыворотке крови методом ИФА либо ИХЛА, экспресс-тесты	Свидетельствует о факте инфицирования ВГС, однако не позволяет верифицировать текущую инфекцию от ремиссии заболевания. Необходимо использование подтверждающих тестов
<i>Подтверждающие тесты</i>	
Определение РНК ВГС методом ПЦР в крови	Наличие РНК ВГС* свидетельствует об активной ВГС-инфекции

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Определение ВГС core антигена в крови методами иммунологического анализа	Наличие ВГС core* антигена свидетельствует об активной ВГС-инфекции
<i>Дополнительные диагностические тесты</i>	
Определение вирусной нагрузки РНК ВГС в крови методом количественной ПЦР	Динамика уровня вирусной нагрузки на фоне противовирусной терапии позволяет оценивать эффективность лечения
Генотип ВГС в крови методом ПЦР	Знание генотипа ВГС важно для эпидемиологических исследований, для выбора схемы противовирусной терапии
Метод ИФА для определение авидности IgG анти-ВГС	Авидность антител к ВГС позволяет дифференцировать недавно приобретенную ВГС-инфекцию и длительно существующую
Секвенирование фрагментов генома ВГС для выявления мутаций вируса при резистентности ВГС к противовирусным препаратам	Выполняется при отсутствии эффекта противовирусной терапии – устойчивой ремиссии ВГС (отсутствие РНК ВГС в течение 6 месяцев после завершения курса лечения)

Примечание: * - анти-ВГС позитивные пациенты, у которых отсутствует ВГС РНК или ВГС core антиген, должны быть повторно обследованы на ВГС РНК через 12 и 24 недели для того, чтобы подтвердить спонтанную ремиссию ВГС.

На основе данных о степени поражения печени принимается решение относительно методов лечения и ведения пациента.

Ранняя диагностика ВГС-инфекции позволяет предотвратить развитие осложнений и дальнейшую передачу вируса. Рекомендуется проводить тестирование лиц в группах повышенного риска инфицирования.

Коинфекция ВГС и ВИЧ. Во всем мире около 2,3 млн человек (6,2%) из примерно 37,7 миллиона людей, живущих с ВИЧ, имеют серологические признаки текущей или перенесенной инфекции ВГС. В связи с этим хронические

заболевания печени – в числе основных причин заболеваемости и смертности среди людей, живущих с коинфекцией ВИЧ-ВГС.

Дифференциальная диагностика ВГС-инфекции проводится с другими острыми и хроническими вирусными гепатитами, а также поражениями печени неинфекционной этиологии: лекарственными, токсическими гепатитами, обменными нарушениями, аутоиммунными гепатитами, механической желтухой и другими.

Лечение. Первичная (острая) ВГС-инфекция не требует лечения, поскольку у части пациентов иммунная система сама успешно справляется с вирусом (спонтанная ремиссия). Однако лечение показано тем пациентам, у которых ГС приобретает затяжное течение (более 3 месяцев) или переходит в хроническую форму.

Противовирусное лечение должно назначаться всем лицам в возрасте от 12 лет с хронической ВГС-инфекцией с применением препаратов прямого противовирусного действия (ППВД).

В отношении детей младше 12 лет с ХГС ВОЗ рекомендует отложить лечение до достижения ребенком возраста 12 лет. В настоящее время не рекомендуется назначать курсы лечения ХГС на основе интерферона.

Противовирусные препараты позволяют полностью излечивать гепатит С в более чем 95% случаев, что снижает риск смерти от цирроза или рака печени.

По механизму действия все ППВД представляют собой ингибиторы разных протеаз вируса: NS3, NS4, NS5A, NS5B. Среди препаратов имеются пангенотипические, то есть эффективные для всех генотипов, и препараты, действующие только на определенные генотипы вируса (1a, 1b, 2a/b, 3a/b).

Софосбувир – ингибитор NS5B – принимается в дозе 400 мг (1 табл.) один раз в сутки только в комбинации с другими препаратами ППВД или с рибавирином. Софосбувир выводится в основном (60%) почками с мочой, поэтому назначение его требует осторожности у пациентов с заболеваниями почек. Эффективен для всех генотипов ВГС.

Ледипасвир – ингибитор NS5B – доступен в комбинации с софосбувиром (400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира). Доза для приема – 1 табл. в день (независимо от приема пищи).

Даклатасвир – ингибитор NS5A – применяется 1 табл. 60 мг в день в комбинации с другими препаратами ПППД, в том числе с софосбувиром или рибавирином. Многочисленные лекарственные взаимодействия даклатасвира требуют внимательного отношения при его назначении и соответствующего контроля при его применении. Эффективен для всех генотипов ВГС.

Викейра Пак – комплексный препарат, включающий 4 действующих вещества (ритонавир, усиливающий действие паритапревира, омбитасвир и дасабувир). Рекомендуемая доза – 1 раз в сутки во время еды, 2 табл. ритонавира/паритапревира/омбитасвира, а также дасабувир 2 раза в сутки. Используется для лечения 1 генотипа ВГС, включая пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

Велпатасвир – ингибитор NS5A, 1 раз в день 100 мг. Эффективен для всех генотипов вируса. Препарат применяется в комбинации с софосбувиром и воксилапревиром – ВОСЕВИ. Показана его эффективность при *перелечивании* пациентов с неудачной терапией и формированием мутаций вируса.

Мавирет – комбинация глекапревира (ингибитор NS3/4A) с прибрентасвиром (ингибитор NS5A) применяется у пациентов с любым генотипом, рекомендован также для *перелечивания*, так как мутации вируса не влияют на результат лечения.

Симепревир – ингибитор NS3/4A, 150 МГ 1 РАЗ В ДЕНЬ. Пациентам, принимающим симепревир, надо с осторожностью лечиться другими препаратами, в частности антиретровирусными.

Асунапревир – ингибитор NS3/4A протеазы, применяется 100 мг 2 раза в день. Препарат назначается в комбинации с даклатасвиром, а также в схемах с рибавирином. Используется для лечения 1 генотипа ВГС.

Нарлапревир – ингибитор NS3 протеазы, 200 мг в день, применяется в комбинации с рибавирином, с обязательным

включением в схему лечения ритонавира для лечения 1 генотипа ВГС. Противопоказание – цирроз печени класса В, С.

Выбор наиболее эффективной схемы для пациента проводится врачом-инфекционистом обязательно с учетом степени поражения печени (есть ограничения при классе цирроза С), генотипа вируса и сопутствующих хронических заболеваний, так как большинство препаратов имеет выраженные межлекарственные взаимодействия. Длительность терапии зависит от степени поражения печени и наличия компенсированного или декомпенсированного цирроза печени. Стандартный курс – 12 недель, при циррозе печени может быть увеличен до 24 недель.

Для лечения пациентов с генотипом 1 (1а и 1в) существуют рекомендованные схемы ПППД: Софосбувир + Ледипасвир; Софосбувир + Симепревир; Софосбувир + Даклатасвир; Софосбувир + Велпатасвир; Викеира Пак (генотип 1в – 12 недель, генотип 1а – 24 недели); Даклатасвир + Аунапревир – 24 недели.

Для лечения пациентов с генотипом 2 и 3 эффективны пангенотипические схемы: Софосбувир + даклатасвир, Софосбувир + велпатасвир.

Первичная профилактика ВГС-инфекции. В настоящее время эффективной вакцины против гепатита С не существует; поэтому профилактика инфекции заключается в снижении риска заражения в медицинских учреждениях, а также группах повышенного риска, например, среди потребителей инъекционных наркотиков и мужчин, вступающих в половые контакты с мужчинами, особенно ВИЧ-инфицированных или применяющих доконтактную профилактику ВИЧ-инфекции.

В отношении лиц, инфицированных вирусом гепатита С, ВОЗ дает следующие рекомендации:

- санитарное просвещение и консультирование с разъяснением существующих возможностей получения помощи и лечения;
- вакцинация от гепатита А и В для предотвращения коинфекции этими вирусами и защиты печени пациентов;

- раннее оказание медицинской помощи, в том числе назначение противовирусной терапии;
- регулярное наблюдение за пациентами в целях ранней диагностики хронических заболеваний печени.

2.2.4 Гепатит В

Гепатит В (ГВ) – инфекционное заболевание, возбудителем которого является вирус гепатита В (ВГВ), может протекать в острой или хронической форме, при которой имеется риск формирования цирроза и рака печени.

Коды по МКБ-10:

V16.9 Острый гепатит В без дельта-агента и без печеночной комы.

V18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента.

V16 Острый гепатит В.

V16.2 Острый гепатит В без дельта-агента с печеночной комой.

V18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента.

Этиология. Вирус гепатита В (ВГВ или HBV) относится к семейству гепаднавирусов. Вирусная частица (вирион) состоит из внешней липидной оболочки и ядра икосаэдрического нуклеокапсида, состоящего из ядра белка. Эти вирионы имеют диаметр 30-42 нм. Нуклеокапсид включает вирусную ДНК и ДНК-полимеразу, которая обладает активностью обратной транскриптазы. Внешняя оболочка содержит встроенные белки, которые участвуют в связывании вирусов и проникновении в чувствительные клетки. Вирионы размером 42 нм, которые способны инфицировать гепатоциты, называются «частицами Дейна». Помимо частиц Дейна, в сыворотке инфицированных людей можно обнаружить нитевидные и сферические тела без ядра. Эти частицы не являются инфекционными и состоят из липидов и белков, которые образуют часть поверхности вириона, называемого поверхностными антигенами (HBs-антиген), и вырабатываются в избытке в течение жизненного цикла вируса. Вирус делится на четыре основных серотипа (adr, adw, ayr, ayw) на основе антигенных эпитопов, представленных на его белках оболочки, и на восемь основных

генотипов (А – Н). Генотипы имеют четкое географическое распределение, используются для отслеживания эволюции и передачи вируса. Различия между генотипами влияют на тяжесть заболевания, течение и вероятность осложнений, а также реакцию на лечение и, возможно, вакцинацию.

Вирус отличается чрезвычайно высокой устойчивостью к разным физическим и химическим факторам: низким и высоким температурам (в том числе кипячению), многократному замораживанию и оттаиванию, длительному воздействию кислой среды. Во внешней среде при комнатной температуре вирус гепатита В может сохраняться до нескольких недель: в пятнах крови, на лезвии бритвы, конце иглы. В сыворотке крови при температуре +30°C инфекционность вируса сохраняется в течение 6 месяцев, при температуре –20°C – около 15 лет; в сухой плазме – 25 лет. Инактивируется при автоклавировании в течение 30 минут, стерилизации сухим жаром при температуре 160°C – в течение 60 минут, прогревании при 60°C – в течение 10 часов.

Эпидемиология. По оценкам ВОЗ, в 2019 г. в мире насчитывалось 296 млн чел., живущих с хроническим гепатитом В (ХГВ), от ГВ умерли 820 000 чел., главным образом в результате вызванных гепатитом цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени). ГВ наиболее распространен в Регионе Западной части Тихого океана и в Африканском регионе ВОЗ, где хроническим гепатитом В страдают, соответственно, 116 и 81 млн человек. По оценкам, в Регионе Восточного Средиземноморья с хроническим гепатитом В живут 60 млн человек. В Регионе Юго-Восточной Азии, Европейском регионе и Регионе стран Америки бремя инфекции ниже: там, по оценкам, ХГВ имеется у 18, 14 и 5 млн чел., соответственно.

Источники ВГВ – инфицированные лица с хроническими формами, «носители» вируса и пациенты с острым гепатитом В (ОГВ). Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют «носители» ВГВ (HBsAg+, особенно при наличии HBeAg в крови).

Заражение ВГВ от пациентов с острым гепатитом имеет место лишь в 4-6% случаев, в остальных же источники инфекции – пациенты с ХГВ, «носители» HBsAg. В крови инфицированного человека вирус появляется в инкубационном периоде до возникновения клинических симптомов и изменений в БАК. Кровь остается заразной в течение всего острого периода болезни, а также при хронических формах заболевания и носительстве, которые формируются в 5-10% случаев после перенесенного острого заболевания. ВГВ также может содержаться в разных выделениях организма (половых секретах, слюне и др.). Инфицирующая доза составляет 0,0000001 мл сыворотки, содержащей ВГВ.

Пути и факторы передачи ВГВ. Основные факторы передачи возбудителя – кровь, биологические секреты, сперма, вагинальное отделяемое, слюна, желчь и др. ВГВ может передаваться как естественными, так и искусственными путями. К естественным путям передачи ВГВ относятся:

- перинатальное инфицирование (пренатально, интранатально, постнатально) ребенка от матерей-носителей HBsAg или переносящих ОГВ в третьем триместре беременности, а чаще ХГВ, риск которого особенно велик при наличии HBeAg в крови, в подавляющем большинстве случаев заражение происходит при прохождении родовых путей матери (интранатально);
- инфицирование во время половых контактов;
- передача вируса в семьях, ближайшем окружении, организованных коллективах за счет реализации контактов в быту посредством контаминированных вирусом разных предметов гигиены (бритвенных и маникюрных принадлежностей, зубных щеток, полотенец, ножниц и т. д.).

Реализация искусственных путей передачи ГВ может происходить в лечебно-профилактических учреждениях во время проведения лечебно-диагностических парентеральных манипуляций через медицинский, лабораторный инструментарий и изделия медицинского назначения,

контаминированные ВГВ, при трансфузиях крови и/или ее компонентов при наличии в них ВГВ.

В передаче ВГВ значительное место занимают немедицинские инвазивные процедуры (парентеральное введение психоактивных препаратов, нанесение татуировок, выполнение ритуальных обрядов и других процедур – бритье, маникюр, педикюр, проколы мочки уха, косметические процедуры и другие).

Патогенез. В ходе естественного течения хронической ВГВ-инфекции выделяют несколько фаз, как правило, последовательно сменяющих друг друга:

- фаза иммунной толерантности (имунный ответ, клиника и гистологическая активность гепатита отсутствуют либо минимальны на фоне высокой вирусной нагрузки, длительно протекает у детей);
- фаза иммунной реактивности (присутствует клиника, гистологическая и биохимическая активность гепатита на фоне менее высокого по сравнению с фазой иммунной толерантности уровня виремии, длится годами);
- фаза неактивного носительства (сероконверсия от HBeAg к анти-HBe, низкий или неопределяемый уровень ДНК HBV в сыворотке и нормальная активность aminотрансфераз);
- поздняя иммуноактивная фаза (периодическая реактивация вируса с изменяющимся уровнем ДНК HBV и aminотрансфераз, а также активным гепатитом на фоне HBeAg-негативного статуса);
- HBsAg-негативная фаза (обычно ДНК HBV в сыворотке не обнаруживается, при этом выявляются анти-HBs и, возможно, анти-HBc, иммуносупрессия у таких пациентов может привести к реактивации HBV).

Клиника. Инкубационный период при гепатите В составляет 30-180 дней. В большинстве случаев первичная инфекция имеет бессимптомное течение.

Острый гепатит В (ОГВ) характеризуется симптомами острого поражения печени и интоксикации (с желтухой или без

таковой), отличается многообразием клинических проявлений и исходов заболевания.

Хронический гепатит В (ХГВ) – длительное воспалительное поражение печени, которое может переходить в более тяжелое заболевание – цирроз и первичный рак печени, оставаться без изменений или регрессировать под влиянием лечения или спонтанно. Основные критерии для причисления заболевания к хроническому гепатиту – сохранение диффузного воспаления печени на фоне виремии более 6 месяцев. Хронический гепатит В развивается менее чем у 5% людей, заразившихся во взрослом возрасте, и у порядка 95% инфицированных в младенчестве и раннем детстве. С наибольшей вероятностью хроническая инфекция развивается у детей, инфицированных вирусом гепатита В в возрасте до шести лет. У детей грудного возраста, инфицированных в первый год жизни, хроническая инфекция развивается в 80-90% случаев; у детей, инфицированных в возрасте до шести лет, хроническая инфекция развивается в 30-50% случаев. В случае развития хронической инфекции у 20-30% взрослых заболевание приводит к циррозу и/или раку печени.

Таблица 12. – Методы лабораторной диагностики ВГВ-инфекции

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в сыворотке крови методом ИФА либо ИХЛА, экспресс-тесты	Появляется в крови, начиная со второй-пятой недели от момента инфицирования, циркулирует при остром заболевании до 5-6 месяцев
Определение ДНК HBV методом ПЦР в крови	Наличие ДНК ВГВ в крови – признак активной ВГВ-инфекции. Длительное выявление ДНК ВГВ свидетельствует о хронизации воспалительного процесса
Выявление антител к ядерному антигену HBcAg класса иммуноглобулинов М (Анти-HBc) методом ИХЛА	Чувствительный маркер начинающейся ОГВ. Высокий титр анти-HBc IgM свидетельствует об остром вирусном гепатите В, персистенция анти-HBc IgM в низком титре – об обострении ХГВ

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Определение HBe-антигена ВГВ (HBeAg) в крови методом ИФА либо ИХЛА	Маркер высокого уровня репликации вируса, указывает на высокую контагиозность крови и биологических жидкостей
Генотип ВГВ методом ПЦР	Определение генотипа ВГВ важно для эпидемиологических исследований
<i>Лабораторные маркеры перенесенной ВГВ-инфекции (паст-инфекция)</i>	
HBsAg и HBeAg в крови отсутствуют, определяются антитела IgG к ядерному антигену HBc, антитела к HBsAg. ДНК ВГВ в крови отсутствует	
<i>Лабораторные маркеры вакцинации против ВГВ</i>	
HBsAg и HBeAg в крови отсутствуют, антитела к ядерному антигену HBc отсутствуют; ДНК ВГВ не определяется, в крови <i>определяются антитела к HBsAg</i> (защитный титр – 10 Ме/мл)	
<i>Лабораторные маркеры хронической ВГВ-инфекция</i>	
Персистенция HBsAg в крови в течение не менее шести месяцев (при одновременном наличии HBeAg или без такового); постоянное наличие HBsAg – главный маркер риска развития хронического заболевания печени и рака печени в течение жизни	

Коинфекция ВИЧ-ВГВ. Около 1% людей, живущих с ВГВ-инфекцией (2,7 млн чел.) инфицированы ВИЧ. При этом средняя распространенность ВГВ-инфекции среди ВИЧ-инфицированных составляет 7,4%. Пациентам с коинфекцией ВИЧ/ВГВ рекомендуется назначать антиретровирусные препараты, активные как против ВИЧ, так и против ВГВ. К таким препаратам относятся тенофовир, эмтрицитабин, которые входят в состав комбинированных курсов лечения, рекомендованных в качестве терапии первой линии при ВИЧ-инфекции.

Диагностика. На основе только клинической картины провести дифференциацию между гепатитом В и вирусными гепатитами других типов невозможно; поэтому крайне важно лабораторное подтверждение диагноза. Для диагностики и мониторинга пациентов с гепатитом В существует несколько методов лабораторного исследования крови (табл. 12). Их можно использовать для дифференциальной диагностики острых и хронических инфекций.

Для оценки биохимической активности гепатита, тяжести заболевания, оценки эффективности проводимой терапии используются неспецифические тесты, такие как АсАТ, АЛАТ, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, лактатдегидрогеназа, общий билирубин и фракции в биохимическом анализе крови, коагулограмма, методы визуализации (УЗИ, эластометрия печени и другие).

Для оценки активности воспалительного процесса и стадии фиброза печени при хронической HBV-инфекции используются методы, описанные в диагностике гепатита С.

Дифференциальная диагностика ВГВ-инфекции проводится с другими острыми и хроническими вирусными гепатитами, поражениями печени неинфекционной этиологии: лекарственными, токсическими гепатитами, обменными нарушениями, аутоиммунными гепатитами, механической желтухой и другими.

Лечение. Специфического лечения при остром гепатите В не существует. Поэтому медицинская помощь заключается в режиме и полноценном диетическом питании, включая восполнение потерь жидкости, вызванных рвотой и диареей. Важно избегать неоправданного медикаментозного лечения.

При тяжелом и затяжном течении острого гепатита В или ко-инфекции В и дельта показано назначение противовирусных препаратов из группы аналогов нуклеоз(т)идов.

При остром гепатите В или В и дельта после выписки пациента продолжают противовирусное лечение, начатое в условиях стационара (аналоги нуклеоз(т)идов (ламивудин 100 мг/сут внутрь или тенофовир 300 мг внутрь 1 раз/сут до достижения HBs-сероконверсии продолжительностью не менее 3 месяцев или HBe-сероконверсии продолжительностью не менее 12 месяцев).

При затяжном течении гепатита В или В и дельта назначают противовирусное лечение: аналоги нуклеоз(т)идов (ламивудин 100 мг/сут или тенофовир 300 мг внутрь 1 раз/сут внутрь до достижения HBs-сероконверсии продолжительностью не менее 3 месяцев или HBe-сероконверсии продолжительностью не менее 12 месяцев).

При *хроническом* гепатите В может проводиться медикаментозное лечение, в том числе показаны пероральные противовирусные препараты. Лечение позволяет замедлить процесс развития цирроза печени, снизить риск развития рака печени и повысить показатели долгосрочной выживаемости пациентов.

В настоящее время рекомендуется использовать пероральные противовирусные препараты тенофовир и энтекавир – наиболее эффективные средства для супрессии репликации вируса гепатита В. Их прием реже приводит к формированию лекарственной устойчивости, отличается простотой (1 табл. в сутки) и не сопровождается значительными побочными эффектами, в связи с чем нет необходимости в тщательном наблюдении за пациентами. Однако неизвестно, как долго надо принимать данные препараты, так как отмена их может приводить к рецидиву гепатита В.

У большинства пациентов медикаментозное лечение эффективно подавляет репликацию вируса, однако не позволяет добиться полного излечения гепатита В. Поэтому большинство пациентов, которые начинают лечение от гепатита В, должны продолжать его на протяжении всей жизни.

Среди исходов ХГВ наиболее неблагоприятные – цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Рак печени – быстро прогрессирующее заболевание с неблагоприятным исходом в большинстве случаев. Продолжительность жизни при раке печени может увеличиваться при ранней диагностике опухоли и выполнении радикальной операции – резекции пораженного участка печени. В связи с этим всем пациентам с хроническими вирусными гепатитами и циррозами печени показан скрининг очаговых поражений печени в виде выполнения УЗИ печени каждые 6 месяцев. В странах с высоким уровнем дохода некоторым пациентам с циррозом или раком печени проводится трансплантация печени, однако показатели успешности такого лечения отличаются неоднородностью.

Профилактика. Главный метод профилактики гепатита В – вакцинация. В РБ вакцинация проводится рекомбинантными вакцинами – Эувакс, Энджерикс В. ВОЗ рекомендует

прививать от гепатита В всех новорожденных в первые 24 часа жизни с последующим введением двух или трех доз вакцины с промежутком не менее четырех недель для полной вакцинации. Своевременная вакцинация детей сразу после рождения – эффективный способ сокращения числа случаев передачи гепатита В от матери ребенку.

Полный курс вакцинации приводит к формированию защитных титров антител у более чем 95% младенцев, детей и молодых взрослых. Приобретенный благодаря вакцинации иммунитет сохраняется на протяжении как минимум 20 лет и, вероятно, в течение всей жизни. В связи с этим ВОЗ не рекомендует проводить повторные прививки лицам, прошедшим трехдозовую вакцинацию.

В странах с низкой или средней эндемичностью по гепатиту В вакцинация показана всем непривитым детям и подросткам в возрасте до 18 лет. К группам риска, которым показана вакцинация от ВГВ-инфекции, относятся:

- лица, которым часто требуются кровь или продукты крови, пациенты, находящиеся на диализе, и реципиенты трансплантации солидных органов;
- заключенные в местах лишения свободы;
- потребители инъекционных наркотиков;
- лица, имеющие бытовые и половые контакты с людьми с хронической ВГВ-инфекцией;
- лица, имеющие несколько половых партнеров;
- медицинские работники и другие лица, которые могут иметь контакты с кровью и продуктами крови при исполнении служебных обязанностей;
- лица, совершающие международные поездки, не прошедшие полный курс вакцинации против ВГВ, и которым показана вакцинация перед отбытием в эндемичные по ВГВ районы.

Профилактика вертикальной передачи ВГВ-инфекции от матери ребенку. Беременным с высокой концентрацией ДНК ВГВ (высокой вирусной нагрузкой) и/или присутствием в крови HBeAg показан профилактический курс противовирусной терапии для профилактики перинатального

инфицирования ВГВ и защиты будущего новорожденного от заболевания. В роддоме проводится обязательная вакцинация новорожденного.

В дополнение к вакцинации детей грудного возраста и профилактике передачи инфекции от матери ребенку передачу ВГВ можно предотвратить посредством мер по обеспечению безопасности крови (качественный скрининг всей донорской крови и ее продуктов), безопасности инъекций, отказ от неоправданных инъекций и инъекций, выполняемых в небезопасных условиях.

Кроме того, одна из эффективных мер профилактики ВГВ-инфекции – повышение безопасности половых контактов, в том числе сведение к минимуму числа половых партнеров и использование барьерной контрацепции (презервативов).

2.2.5 Гепатит D

Гепатит D – это воспалительное поражение печени, вызванное вирусом гепатита D, которому для репликации необходимо присутствие вируса гепатита В. Без наличия у пациента гепатита В заражение гепатитом D невозможно.

Коды по МКБ-10:

B16.0 Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой.

B16.1 Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы.

B18.0 Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом.

Этиология. Вирус гепатита D – это РНК-содержащий вирус, для репликации которого требуется присутствие вируса гепатита В. Инфицирование вирусом гепатита D происходит либо одновременно с заражением вирусом гепатита В (коинфекция), либо после заражения вирусом гепатита В (суперинфекция). Этот небольшой содержащий РНК инфекционный агент – вирус-сателлит, поскольку для его размножения в клетках и развития инфекции необходимо, чтобы клетки были заражены вирусом гепатита В (он использует оболочечные белки вируса гепатита В (S-антигены) для упаковки своего генома). 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 у млекопитающих из числа неprimатов.

Эпидемиология. Вирусом гепатита D заражены во всем мире почти 5% людей, страдающих хроническим гепатитом B, и примерно каждый пятый случай болезни печени и рака печени у инфицированных гепатитом B связан с коинфекцией гепатитом D. Установлено несколько географических районов высокой распространенности гепатита D – Монголия, Республика Молдова и ряд стран Западной и Центральной Африки.

Источник инфекции – инфицированный вирусом гепатита D человек.

Механизмы передачи вируса гепатита D. По механизму передачи вирус гепатита D аналогичен вирусу гепатита B и передается в результате чрескожного контакта с инфицированной кровью или продуктами крови. Вертикальная передача инфекции также возможна, хотя и остается редким явлением. Вакцинация против гепатита B способствует профилактике коинфекции гепатитом D, в связи с чем расширение охвата детей прививками против гепатита B привело к снижению заболеваемости гепатитом D в мире. Лица, не имеющие иммунитета к гепатиту B (т. е. не перенесшие заболевание или не вакцинированные от гепатита B), подвержены риску заражения гепатитом B, что в свою очередь является фактором риска заражения гепатитом D.

К группам наиболее высокого риска коинфекции вирусами гепатита B и D относятся:

- представители коренных народов эндемичных регионов мира;
- ВИЧ-инфицированные;
- лица, употребляющие инъекционные наркотики;
- пациенты на гемодиализе;
- мужчины, вступающие в половые отношения с мужчинами;
- работники секс-индустрии.

Миграция из стран с высокой распространенностью гепатита D в районы с более низкой распространенностью данной инфекции может оказывать негативное влияние на эпидемиологическую обстановку по гепатиту D в принимающей стране.

Клинические проявления. Острый гепатит: одновременное инфицирование – *коинфекция* вирусами гепатита В и D может приводить к умеренным или тяжелым формам гепатита и в некоторых случаях – к фульминантному гепатиту, однако, как правило, за этим следует полное выздоровление, хроническая форма гепатита D развивается редко (менее чем в 5% случаев острого гепатита).

Суперинфекция: вирусом гепатита D может заразиться человек, уже имеющий хронический гепатит В. Суперинфекция гепатитом D на фоне хронического гепатита В приводит к ускоренному развитию более тяжелых форм болезни у 70-90% пациентов независимо от возраста. У пациентов с суперинфекцией гепатитом D цирроз печени развивается почти на 10 лет ранее, чем у пациентов, инфицированных только гепатитом В. Пациенты с циррозом, обусловленным вирусом гепатита D, подвержены повышенному риску развития гепатоклеточной карциномы.

Диагностика гепатита D осуществляется путем обнаружения серологических маркеров ВГD-инфекции – иммуноглобулинов G (IgG) и иммуноглобулинов M (IgM); РНК вируса гепатита D в сыворотке крови.

Таблица 13. – Лабораторная диагностика гепатита D

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Определение антител к вирусу гепатита D иммуноглобулинов M (IgM). Определение антител к вирусу гепатита D иммуноглобулинов G (IgG) в крови методом ИФА либо ИХЛА	Диагностика острого Г D. Диагностика хронического Г D
Определение РНК ВГD методом ПЦР в крови (качественная оценка)	Наличие РНК ВГD свидетельствует об активной ВГD-инфекции

Вирусная нагрузка РНК ВГД методом ПЦР (количественная оценка)	Динамика уровня вирусной нагрузки на фоне противовирусной терапии позволяет оценивать эффективность лечения

В реальной клинической практике тесты для лабораторной диагностики гепатита D часто отсутствуют, тесты на РНК вируса гепатита D, которые используются для мониторинга ответа на противовирусную терапию, не стандартизованы.

При отсутствии возможности выполнения количественного исследования на РНК вируса гепатита D для оценки эффективности противовирусной терапии ГД целесообразно проводить количественное исследование HBsAg. Снижение титра HBsAg или его исчезновение часто ассоциируется с клиренсом вируса гепатита D.

Лечение. В настоящее время в качестве противовирусной терапии ГД рекомендуется назначение пегилированного интерферона альфа с продолжительностью курса не менее 48 недель независимо от динамики ответа на лечение. Общий уровень устойчивого вирусологического ответа низкий, однако это лечение – независимый фактор, ассоциированный с меньшей вероятностью прогрессирования заболевания. В то же время лечение интерфероном ассоциируется со значительными побочными эффектами и противопоказано пациентам с декомпенсированным циррозом печени, психиатрическими заболеваниями в активной фазе и аутоиммунными заболеваниями (рекомендации ВОЗ).

При остром гепатите В и дельта (*коинфекция*), а также затяжном течении гепатита В и дельта назначают противовирусное лечение: аналоги нуклеоз(т)идов (ламивудин 100 мг/сут или тенофовир 300 мг внутрь 1 раз/сут внутрь до достижения HBs-сероконверсии продолжительностью не менее 3 месяцев или HBe-сероконверсии продолжительностью не менее 12 месяцев).

Профилактика. К контрольно-профилактическим мерам в отношении гепатита D относится профилактика заражения

гепатитом В путем вакцинации, обеспечения безопасности донорской крови, безопасности инъекций и оказания услуг по снижению вреда, связанного с потреблением инъекционных наркотиков. Иммунизация против гепатита В не защищает от гепатита D тех, кто уже инфицирован гепатитом В.

Вопросы и задания к разделу «Вирусные гепатиты»

1. Перечислите клинико-лабораторные критерии цитолитического синдрома.
2. Перечислите клинико-лабораторные критерии синдрома холестаза.
3. Перечислите клинико-лабораторные критерии мезенхимально-воспалительного синдрома.
4. Перечислите периоды острого вирусного гепатита.
5. Укажите основной серологический маркер для диагностики острого гепатита А.
6. Укажите, в каком биологическом материале пациента и в какие сроки заболевания возможно выделение РНК ВГА.
7. Перечислите этапы лабораторной верификации ВГС-инфекции.
8. Укажите «прямые» тесты для диагностики ВГС-инфекции.
9. Что такое генотипы ВГС-инфекции? Каково их клинико-диагностическое значение?
10. Перечислите показания для назначения противовирусной терапии ВГС-инфекции.
11. Что такое препараты прямого противовирусного действия для лечения ВГС-инфекции? Приведите примеры.
12. Что такое устойчивый вирусологический ответ на препараты прямого противовирусного действия?
13. У пациента с положительным результатом теста (ИФА) на антитела к ВГС получен отрицательный результат исследования плазмы крови на РНК ВГС методом ПЦР. Интерпретируйте полученные лабораторные данные.
14. У пациента с положительным результатом теста (ИФА) на антитела к ВГС тест на авидность выявил наличие низкоавидных антител IgG к ВГС. О чем свидетельствуют полученные результаты? Ваши рекомендации пациенту?
15. Укажите источники инфекции ВГЕ.
16. У какой категории пациентов ВГЕ имеет наиболее неблагоприятное течение?

17. Возможно ли формирование хронического гепатита Е, у какой категории пациентов?

18. Против каких вирусных гепатитов существует профилактическая вакцинация?

19. Укажите серологические маркеры острого гепатита В в период разгара заболевания.

20. Укажите серологические маркеры острого гепатита В с выздоровлением в период реконвалесценции.

21. Укажите маркеры перенесенной острой ВГС инфекции (паст-инфекции).

22. Укажите маркер эффективного поствакцинального иммунитета против вируса гепатита В.

23. Укажите серологические и молекулярно-генетические маркеры хронической ВГВ-инфекции.

24. Назовите противовирусные препараты, используемые в лечении ВГВ-инфекции.

25. Укажите меры профилактики передачи ВГВ от инфицированной беременной матери ребенку.

26. Назовите маркеры ко-инфекции ВГВ и ВГД.

27. Назовите маркеры суперинфекции ВГД и ВГВ.

2.3 Острые респираторные инфекции

2.3.1 Грипп

Грипп – острое инфекционное заболевание с воздушно-капельным механизмом передачи возбудителя, протекающее с симптомами общей интоксикации, высокой лихорадкой (выше 38°C), болями в горле, часто – с явлениями трахеита.

Коды по МКБ-10:

J11 Грипп, вирус не идентифицирован.

J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом сезонного гриппа.

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

J09 Грипп, вызванный выявленным вирусом зоонозного или пандемического гриппа.

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

J09-J18 Грипп и пневмония.

J11.0 Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован.

J11.8 Грипп с другими проявлениями, вирус не идентифицирован.

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

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

Этиология. Возбудители гриппа – пневмотропные РНК-содержащие вирусы трех антигенно обусловленных серологических вариантов: А (А1, А2), В и С, относящихся к семейству Orthomyxoviridae. Частицы вируса гриппа (вирионы) округлой формы, диаметром 80-100 нм, состоят из молекулы РНК, окруженной липогликопротеидной оболочкой (капсидом). Гемагглютинины вируса гриппа прочно соединяются с карбогидратам наружной мембраны эпителиальных клеток, подавляют действия реснитчатого эпителия. Вирионная (–) РНК фрагментирована и состоит из 7-8 фрагментов с суммарной молекулярной массой 6×10^6 NP, белки М1, М2, неструктурные белки NS1 и NS2 (NEP: nuclear export protein), PA, PB1 (polymerase basic 1), PB1-F2 и PB2 6 Да, кодирующих как структурные, так и неструктурные белки. Например, геном вируса гриппа А состоит, как правило, из 8 сегментов, кодирующих 10-13 белков: гемагглютинин (HA), нейраминидаза (NA) и др. Антигенные свойства внутренних белков вириона (М1 и NP) определяют принадлежность вируса гриппа к роду А, В или С.

Вирус гриппа А встречается как у людей, так и у животных, в то время как варианты В и С поражают преимущественно людей. Дальнейшее деление вирусов гриппа А проводится согласно подтипам (серотипам) поверхностных белков гемагглютинина (HA) и нейраминидазы (NA). В соответствии с антигенной специфичностью поверхностных гликопротеидов HA и NA в настоящее время известно 18 подтипов HA и 11 подтипов NA. В последние годы в мире циркулирует два подтипа вирусов гриппа типа А: А (H3N2) и А (H1N1) pdm 2009.

Вирусы гриппа типа В не делятся на подтипы, однако выделяют две разные генетические линии (Yamagata и

Victoria). С 80-х годов XX века по настоящее время циркулируют вирусы гриппа В обеих генетических линий.

Для вирусов гриппа С характерна значительно большая стабильность как антигенных, так и биологических свойств. Геном вирусов гриппа С представлен лишь 7 фрагментами, кодирующими 9 белков, причем функции гемагглютиниона (НА), нейраминидазы (НА) выполняет лишь один универсальный поверхностный гликопротеид НЕФ (haemagglutinin-esterase fusion). Вирус гриппа сохраняется в воздухе помещений в течение 2-9 часов, на бумаге, картоне, тканях – 8-12 часов, на коже рук – 5 минут, на металлических предметах и пластмассе – 24-48 часов, на поверхности стекла – до 10 дней. С падением относительной влажности воздуха срок выживания вируса увеличивается, а при повышении температуры воздуха до 32°C – сокращается до 1 часа.

Эпидемиология. Заболеваемость гриппом, вне редких пандемий, характеризуется ежегодными эпидемическими подъемами с выраженным сезонным характером. В странах Северного полушария эпидемии гриппа происходят, как правило, в зимний период. Однако спорадические случаи заболевания гриппом регистрируются также и в другие сезоны года. По данным ВОЗ, во всем мире ежегодные эпидемии гриппа приводят примерно к 3-5 млн случаев тяжелых форм заболевания и примерно к 250-500 тыс. случаев смерти. Большинство случаев смерти, связанных с гриппом, в промышленно развитых странах происходит среди людей 65 лет и старше. В некоторых тропических странах вирусы гриппа циркулируют круглый год, достигая одного или двух пиков во время дождливых сезонов.

Источник инфекции – пациент, человек в остром периоде заболевания (первые 5-7 дней болезни), в том числе с легкой или бессимптомной формой, реже – реконвалесцент, выделяющий вирус в течение двух недель от начала заболевания. Дети могут оставаться источником инфекции до 3 недель после появления первых симптомов заболевания.

Механизмы и пути передачи. Главный механизм передачи вируса гриппа – воздушно-капельный. Реализуется воздушно-

капельным, воздушно-пылевым, реже контактным путями передачи. Считается, что передача вируса возможна лишь при тесном контакте с пациентом (на расстоянии примерно 3 метров). Между тем имеются убедительные сведения, подтверждающие возможность инфицирования путем не прямых контактов, через контаминированные поверхности и руки. Описаны случаи передачи инфекции при проведении неинвазивной вентиляции легких.

Патогенез. Первичная адсорбция, внедрение и размножение вируса происходит в клетках бронхиолярного и альвеолярного эпителия, в эндотелии капилляров, что ведет к первичной вирусемии. С помощью нейраминидазы вирус растворяет оболочку и проникает внутрь клетки хозяина. РНК-полимераза активирует репродукцию вируса. Репродукция вируса в эпителиальных клетках бронхов и легких сопровождается их гибелью и высвобождением возбудителя, который заселяет эпителий бронхов и трахеи, что приводит к развитию острого бронхита и трахеита, – первых клинических признаков начала заболевания.

Вирус гриппа оказывает:

- цитопатическое (цитолитическое) действие на эпителий бронхов и трахеи, вызывает его дистрофию, некроз, десквамацию;
- вазопатическое (вазопаралитическое) действие (полнокровие, стазы, плазмо- и геморрагия);
- иммунодепрессивное действие: угнетение активности нейтрофилов (подавление фагоцитоза), моноцитарных фагоцитов (подавление хемотаксиса и фагоцитоза), иммунной системы (развитие аллергии, появление токсических иммунных комплексов).

Вазопатическое и иммунодепрессивное действие вируса гриппа определяет присоединение вторичной инфекции, характер местных (ринит, фарингит, трахеит, бронхит, пневмония) и общих (дисциркуляторные расстройства, дистрофия паренхиматозных элементов, воспаление) изменений. Внедрение вируса не всегда ведет к развитию острого инфекционного процесса. Возможны латентные

(бессимптомные) формы болезни, которые имеют большое значение, особенно в перинатальной патологии.

Клиническая картина. Инкубационный период от 10-12 ч до 4 суток, в среднем 2 дня. Клиническая картина гриппа зависит от возраста пациентов и состояния их иммунной системы; серотипа вируса, его вирулентности и т. д.

Выделяют:

- 1) типичный грипп;
- 2) атипичный (афебрильный, акатаральный и молниеносный).

По тяжести течения выделяют:

- 1) легкое течение;
- 2) средней тяжести;
- 3) тяжелое.

По наличию осложнений:

- 1) неосложненный грипп;
- 2) осложненный грипп.

Иногда выделяют молниеносное течение заболевания.

Тяжесть неосложненного гриппа определяется выраженностью и продолжительностью интоксикации.

Неосложненный грипп

Заболевание начинается остро и характеризуется резким повышением температуры тела до 38°C и выше, наличием выраженных симптомов интоксикации (озноб, головная боль, ломота в суставах, боль в мышцах и при движении глазных яблок) с последующим присоединением катарально-респираторных симптомов (сухость слизистых верхних дыхательных путей, першение в горле, саднение или боли за грудиной, сухой кашель, одышка).

Клиническая картина гриппа может существенно варьировать в зависимости от возраста пациентов, состояния иммунной системы, сопутствующих заболеваний, а также от серотипа вируса. В большинстве случаев грипп протекает доброкачественно в течение 7-10 дней, исход благоприятный, хотя кашель и общее недомогание могут сохраняться в течение более 2 недель.

По клиническому течению выделяют 3 формы гриппа:

Легкая форма гриппа характеризуется поражением слизистой оболочки верхних дыхательных путей и развитием острого катарального рино-ларинго-трахеобронхита. Слизистая оболочка гиперемирована, набухшая, отечная, с серозно-слизистым отделяемым.

Грипп средней тяжести протекает с вовлечением в патологический процесс слизистой оболочки не только верхних дыхательных путей, но и мелких бронхов, бронхиол, а также легочной паренхимы. В трахее и бронхах развивается серозно-геморрагическое воспаление, иногда с очагами некроза слизистой оболочки. Течение гриппа средней тяжести благоприятное: выздоровление наступает через 3-4 недели. У ослабленных людей, стариков, детей, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями пневмония может приобрести хроническое течение, стать причиной сердечно-легочной недостаточности и смерти.

Тяжелая форма гриппа имеет две разновидности:

- гриппозный токсикоз;
- грипп с преимущественными легочными осложнениями.

При тяжелом гриппозном токсикозе на первый план выступает выраженная общая интоксикация, обусловленная цито- и вазопатическим действием вируса. В трахее и бронхах возникает серозно-геморрагическое воспаление и некроз. В легких на фоне расстройств кровообращения и массивных кровоизлияний имеется множество мелких (ацинозных, дольковых) очагов серозно-геморрагической пневмонии, чередующихся с фокусами острой эмфиземы и ателектаза. В случаях молниеносного течения гриппа возможен токсический геморрагический отек легких. Мелкоточечные кровоизлияния выявляются в головном мозге, внутренних органах, серозных и слизистых оболочках, коже. Нередко такие пациенты погибают на 4-5 день заболевания от кровоизлияний в жизненно важные центры или от дыхательной недостаточности.

Осложненный грипп

Осложнения со стороны органов дыхания:

1. *Первичная вирусная (гриппозная) пневмония* – развивается в первые 24-72 часа от начала болезни (в первые-третьи сутки протекает как острый геморрагический токсический отек легких, с четвертого-шестого дня как полисегментарная, зачастую как двусторонняя пневмония, в основе которой лежит ОРДС).

Острое начало с ознобом, быстрым повышением температуры тела, нарастанием интоксикации и одышки. Кашель непродуктивный, иногда со скудным количеством мокроты и прожилками крови, усугубляет чувство одышки, сопровождается нарастающим цианозом.

Тяжесть течения обусловлена развитием острой дыхательной недостаточности (число дыхательных экскурсий превышает 30 и более в одну минуту у взрослых, в акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура грудной клетки и брюшного пресса, сатурация кислорода ниже 90%) и возможным присоединением полиорганной недостаточности.

2. *Поздняя вирусно-бактериальная пневмония*. Признаки вовлечения паренхимы легких появляются через 5-6 дней и позднее от дебюта клиники гриппа. Отмечается прогрессирующее течение гриппа либо ухудшение состояния на фоне первоначального улучшения («вторая волна»), повышенная температура тела, признаки интоксикации, кашель усиливается, становится мучительным, мокрота скудная, иногда с примесью крови, появляется одышка, могут быть плевральные боли, выражена тахикардия. Основные бактериальные патогены, вызывающие пневмонию на фоне гриппа: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*.

3. *Острый ларинготрахеит со стенозом гортани (синдром ложного крупа)* – быстро развивающееся (в течение часов или дней) затруднение дыхания, связанное с сужением просвета гортани. Характерны три ведущих симптома: изменение тембра голоса, грубый «лающий кашель», звучный затрудненный вдох (стенотическое дыхание).

Внелегочные осложнения гриппа:

1. Миозит – резкие мышечные боли, появляющиеся в разгар клиники гриппа; выраженный рабдомиолиз может привести к развитию почечной недостаточности. Необходимо дифференцировать гриппозный миозит с острыми мышечными болями при стафилококковом сепсисе.

2. Кардиальные осложнения – миокардит, реже перикардит: у пациентов с хронической сердечной патологией могут быть нарушения ритма и прогрессирование застойной сердечной недостаточности.

3. Острая токсическая энцефалопатия – наблюдается редко, чаще у детей, является результатом нарушений микроциркуляции в сосудах головного мозга с образованием множественных ишемических и геморрагических очагов поражения. Характеризуется высокой летальностью и формированием тяжелого неврологического дефицита у выживших.

4. Синдром Гийена-Барре – форма острой воспалительной полирадикулоневропатии, проявляющейся вялыми парезами, нарушениями чувствительности и вегетативными расстройствами. Развивается как осложнение самых разнообразных вирусных инфекций, в том числе гриппа, крайне редко – вакцинаций. В основе лежит развитие аутоиммунных процессов.

5. Синдром Рея (Рейо) – редко встречающаяся патология печени и ЦНС с высокой летальностью. Чаше всего синдром Рея развивается у детей и подростков на фоне гриппа и ветряной оспы при лечении ацетилсалициловой кислотой. В связи с этим для купирования лихорадки в данной возрастной группе не должны назначаться препараты, содержащие салицилаты.

6. Серозный либо серозно-геморрагический менингит, который может сочетаться с энцефалитом. Для гриппозного энцефалита характерны периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, нейроглиальные узелки, дистрофические изменения нервных клеток, множество мелких кровоизлияний. В головном мозге при тяжелой форме гриппа циркуляторные

расстройства ведут к острому набуханию его вещества, сопровождающемуся вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, и к смерти пациентов.

7. Острый средний отит, синусит, бронхит, возникающие на фоне переносимой острой респираторной вирусной инфекции. Этнологическими факторами выступают не только вирусы, но и многие бактериальные агенты *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, реже – хламидии и микоплазмы.

Диагностика. Общий анализ крови. При неосложненном течении гриппа характерны нормоцитоз или лейкопения, нейтропения, эозинопения, относительный лимфо- и моноцитоз. При бактериальных осложнениях (пневмония, синусит и т. д.) в крови нарастает лейкоцитоз, палочкоядерный нейтрофилез, увеличивается скорость оседания эритроцитов (СОЭ). При геморрагическом синдроме увеличивается время кровотечения. При интерстициальном вирусном поражении легких характерны лейкопения, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, анемия и тромбоцитопения.

Общий анализ мочи. При неосложненном течении гриппа патологических изменений нет; при выраженной лихорадке, интоксикационном синдроме – увеличение плотности мочи, невыраженные лейкоцитурия, протеинурия, цилиндрурия, носящие транзиторный характер, исчезают при нормализации температуры тела и при купировании проявлений общей инфекционной интоксикации.

Рекомендовано проведение биохимического анализа крови с определением уровней мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), билирубина, глюкозы.

Для лабораторного обследования в целях идентификации возбудителя гриппа используют смывы, мазки, отделяемое из полости носа и ротоглотки; аспираты из трахеи, бронхоальвеолярный лаваж и биоптаты легких (при возможности их забора); аутоптаты легких, трахеи и селезенки (у умерших).

Лицам с симптомами ОРВИ с целью дифференциальной диагностики рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования назо-фарингеальных смывов методом (ПЦР) на возбудителя COVID-19, ОРВИ-скрин – определение РНК (ДНК) микроорганизмов: респираторно-синцитиального вируса, мета-пневмовируса, вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, коронавирусов, риновирусов, аденовирусов групп В, С и Е и бокавируса.

Таблица 14. – Методы лабораторной диагностики гриппа

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Экспресс-тест (обнаружение АГ вирусов гриппа в мазках носо/ротоглотки методом иммунохроматографии)	Ранняя диагностика и скрининг гриппа на амбулаторном и стационарном этапах по клинико-эпидемиологическим показаниям. Низкая чувствительность (40-60% у взрослых) по сравнению с ПЦР
Метод ИФА, тесты на основе иммунофлуоресценции (РИФ и др.) для обнаружения в мазках из респираторного тракта антигенов вирусов гриппа А и В.	Тесты используются только в эпидемиологических целях для массового скрининга, поскольку их аналитические характеристики могут давать ложноотрицательные результаты
Молекулярно-генетическое исследование методом (ПЦР) для выделения РНК гриппа типа А и В	Рекомендовано лицам с симптомами ОРВИ с целью своевременного назначения этиотропной терапии. Позволяет обнаружить РНК вируса в среднем до 7 дней, и максимум – до 2 недель от начала заболевания
Определение антител к вирусу гриппа в стандартных серологических тестах (РТГА, ИФА и РСК) парных сывороток крови пациента (при условии соблюдения сроков сбора: первая – в день постановки диагноза, вторая – через 2-3 недели)	Рекомендован на стационарном этапе оказания помощи при невозможности проведения молекулярно-генетического исследования, для ретроспективной диагностики. Достоверность результата увеличивается при 4-кратном и более нарастании титра специфических антител в парных сыворотках. Метод ИФА уступает по чувствительности и специфичности РТГА

Бактериологическое исследование крови на стерильность, бактериологическое исследование мокроты выполняют для выявления бактериальных очагов, не определяемых клиническими методами, с выявлением возбудителей и их чувствительности к антибиотикам. Обязательное бактериологическое исследование мокроты и крови необходимо проводить перед началом антибактериальной терапии.

Лечение

1. Лечебное питание (диета М).

2. Этиотропное лечение: озельтамивир – 75 мг внутрь 2 раза/сут, 5 дней или занамивир по 2 ингаляции (10 мг) 2 раза/сут, 5 дней. Наиболее эффективно назначение противовирусных препаратов в первые дни заболевания.

К этиотропным противогриппозным препаратам относят также: ингибиторы трансмембранных ионных каналов (протеин М) – амантадин, ремантадин; ингибиторы слияния – умифеновир.

Ремантадин назначается в течение первых 24-48 часов от начала заболевания взрослым по схеме: 1-й день – 100 мг/3 раза в день, 2-3 дни – 100 мг/2 раза в день и 4-5 дни – 100 мг 1 раз в день. Для профилактики гриппа рекомендуется прием 50 мг препарата ежедневно в течение 30 дней. В настоящее время отмечено формирование резистентности вируса гриппа к данным препаратам. Умифеновир назначается в первые 3 дня заболевания гриппом в дозе 200 мг/4 раза в сутки – 5 дней.

3. НПВС: кеторолак – 40-120 мг/сут внутрь или в/м; метамизол – 500-2000 мг/сут внутрь или в/м; парацетамол – 500-2000 мг/сут внутрь.

4. Посиндромное лечение: коррекция синдрома интоксикации, дыхательной недостаточности, нарушений гемостаза, респираторного дистресс-синдрома.

5. Антибактериальная терапия показана при присоединении вторичных бактериальных инфекций.

Иммуномодулирующая терапия:

Интерферон гамма – интраназально, по 2 капли в каждый носовой ход, 5 раз в день (разовая доза – 4000 МЕ, суточная

доза – 20000 ME) до третьего дня болезни или в течение 5-7 дней в период реконвалесценции.

Профилактика

Специфическая профилактика. Рекомендовано проведение ежегодной вакцинации. В связи с постоянными антигенными изменениями вируса гриппа ВОЗ ежегодно обновляет свои рекомендации по составу вакцины для целенаправленной борьбы с вирусами, наиболее вероятная циркуляция которых ожидается в очередном предстоящем сезоне.

Тривалентные гриппозные вакцины содержат антигены трех штаммов вируса гриппа: 2 штамма гриппа А (H1N1 и H3N2) и один из генетических линий гриппа В (Виктория или Ямагата). В четырехвалентные гриппозные вакцины включены компоненты двух генетических линий гриппа В, что обеспечивает более надежную защиту от гриппа В обеих линий (Ямагата и Виктория). Эффективность тривалентных вакцин может быть снижена на 20-25% в случае антигенного несовпадения линий вируса гриппа В. С 2012 г. ВОЗ ежегодно рекомендует включать в состав сезонных гриппозных вакцин вирусы гриппа В обеих линий Ямагата и Виктория.

В настоящее время для профилактики применяют в основном инаktivированные вакцины – препараты, содержащие антигены вирусов актуальных штаммов, циркулирующих в данное время и вызывающих эпидемию. Используются 3 вида инаktivированных вакцин: цельновирионные, сплит-вакцины и субъединичные.

Цельновирионная вакцина содержит инаktivированные высокоочищенные неразрушенные (цельные) вирионы вируса.

Сплит-вакцина (Ваксигрип, Бегривак, Флюарикс) содержит разрушенные инаktivированные вирионы вируса гриппа – в ее состав входят все вирионные белки вируса, не только поверхностные, но и внутренние антигены.

Субъединичная (Инфлювак, Агриппал, Гриппол) вакцина состоит лишь из двух поверхностных вирусных белков – гемагглютинаина и нейраминидазы, которые наиболее важны для индукции иммунного ответа против инфекции.

ВОЗ рекомендует медицинским работникам и лицам, подверженным риску развития серьезных осложнений в связи с заболеванием гриппом, ежегодно перед началом сезона гриппа проходить вакцинацию. Приоритетные группы:

- беременные женщины;
- дети старше 6 месяцев и взрослые с определенными хроническими заболеваниями;
- пожилые люди;
- лица, проживающие в учреждениях для престарелых и инвалидов;
- медицинские работники.

Циркуляция вирусов гриппа во время продолжающейся пандемии COVID-19 в осенние и зимние месяцы может приводить к возникновению тяжелых форм заболевания и неблагоприятных исходов для групп риска. Вакцинация обеспечивает наилучшую защиту от гриппа в группах риска, также подверженных высокому риску тяжелого течения COVID-19, госпитализации и смерти.

2.3.2 Парагрипп

Парагрипп, или парагриппозная инфекция, – острое инфекционное заболевание, вызванное вирусом парагриппа, характеризующееся умеренно или слабо выраженной интоксикацией и преимущественным поражением слизистой носоглотки и гортани. У маленьких детей парагрипп может протекать тяжело, с развитием ложного крупа (острого стеноза гортани).

Коды по МКБ-10:

J00-J06. Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей.

Этиология. Возбудитель парагриппа относится к группе РНК-содержащих парамиксовирусов размерами 100-300 нм. Содержит нуклеокапсид спиральной формы, окруженный внешней оболочкой с шиповидными выступами, образованными двумя гликопротеидами. Крупный гликопротеид имеет свойства гемагглютиниана и нейраминидазы, мелкий – свойства

гемолизина и белка слияния. В настоящее время известны 5 типов (4 – Сендай, 5 – Ньюкастл) вирусов парагриппа, выделенных от человека. В основе деления на типы лежат антигенные различия гемагглютинирина и белка слияния. Им не свойственна, как вирусам гриппа, вариабельность антигенной структуры.

Вирусы нестойки во внешней среде, при комнатной температуре сохраняются не более 4 часов, а полная их инаktivация происходит после 30-минутного прогревания при температуре 50°C. Быстро теряют свою инфекционность под воздействием эфира, хлороформа, протеолитических ферментов, ультрафиолетовых лучей. В замороженном состоянии (-60, -70°C) сохраняются несколько месяцев и даже лет.

Эпидемиология. В структуре ОРВИ у детей парагрипп составляет 30%, у детей дошкольного возраста встречается даже чаще, чем вирусные инфекции другой этиологии.

Резервуар и источник инфекции – человек, пациент с клинически выраженной или стертой формой парагриппа. Инфекция передается воздушно-капельным путем. Вирусы типов 1, 2 и 3 распространены повсеместно и вызывают заболеваемость в любое время года, но эпидемические вспышки – в холодное время года (осенью и весной). Тип 3 парагриппа, кроме типичной клиники, может вызывать пневмонию и бронхиолит у детей до 5 лет. Тип 4 (два его серотипа) выделен только в США и протекает в виде спорадических случаев в осенне-зимний период. Иммуитет после перенесенного парагриппа слабый. У детей и взрослых, имеющих антитела, через 3-4 года возможна повторная инфекция с поражением верхних дыхательных путей.

Путь передачи. Инфекция передается воздушно-капельным и контактно-бытовым путями.

Патогенез. Ворота инфекции – слизистые оболочки респираторного тракта, особенно носа, глотки и гортани, где возникают выраженные воспалительные изменения. Глотка и трахея вовлекаются в процесс реже и в меньшей степени. Парагриппозные вирусы репродуцируются в клетках эпителия дыхательных путей, разрушая при этом сами клетки. Развиваются дистрофия и некроз мерцательного эпителия,

снижаются барьерные свойства слизистой оболочки. Размножившиеся вирусы и продукты распада эпителиальных клеток частично проникают в кровь, способствуя развитию лихорадки, умеренных симптомов интоксикации и поражению сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Вирусемия при парагриппе непродолжительная и неинтенсивная. Однако образовавшиеся иммунные комплексы могут оседать в капиллярах и вызывать иммунопатологические реакции. У детей из-за отека слизистой оболочки гортани и ее воспалительной инфильтрации может возникнуть синдром «крупы». С пятого-седьмого дня болезни отмечается нарастание титра специфических (вирус-нейтрализующих, комплемент-связывающих, антиген-агглютинирующих) антител в сыворотке крови и секретах верхних дыхательных путей, которые способствуют освобождению макроорганизма от возбудителя. В возникновении пневмоний при парагриппе существенную роль играет наслонившаяся бактериальная флора.

Классификация:

По типу:

1. Типичные;
2. Атипичные:
 - стертая форма,
 - бессимптомная форма.

По тяжести:

1. Легкая форма.
2. Среднетяжелая форма.
3. Тяжелая форма.

Критерии тяжести:

- выраженность симптомов интоксикации;
- выраженность местных изменений.

По течению (характеру):

- 1) гладкое,
- 2) негладкое:
 - с осложнениями (стенозирующий ларинготрахеит, обструктивный бронхит с дыхательной недостаточностью);

- с наложением вторичной инфекции (бронхит, пневмония, отит, ангина, синусит и другие, связанные с активацией стафилококковой, стрептококковой и другой микробной флоры);
- с обострением хронических заболеваний.

Клиника. Инкубационный период колеблется от 2 до 7 дней, чаще 3-4 дня. У большинства пациентов парагрипп протекает как кратковременное заболевание (не более 3-6 дней), без выраженной общей интоксикации. Заболевание возникает остро лишь у половины пациентов, у остальных оно начинается постепенно. Интоксикация при парагриппе выражена нерезко. Беспокоит субфебрильная температура тела, общая слабость, головная боль. В клинической картине катарального синдрома преобладают признаки поражения верхних отделов респираторного тракта (ринит, фарингит, ларингит, трахеит и их сочетание). Ринит характеризуется умеренным серозным отделяемым из носовых ходов. Фарингит проявляется легкой гиперемией слизистой оболочки задней стенки глотки, ее зернистостью, болью при глотании. Ларингит – наиболее типичная форма инфекции, характеризуется осиплостью голоса и грубым, «лающим» кашлем. Кроме того, у детей до 5-6 лет может возникнуть острый ларингит с синдромом стеноза гортани (25-50%). Ларингит и трахеит чаще встречается у детей до 5 лет (95%), у взрослых – значительно реже (14-20%). В этом случае течение заболевания более длительное, до 2-3 недель за счет длительного насморка и упорного кашля.

В крови пациентов с неосложненным парагриппом регистрируется нормоцитоз или умеренная лейкопения, СОЭ не увеличена.

Типичные формы:

Назофарингит (катар верхних дыхательных путей) начинается с катаральных явлений в виде ринита, сочетания ринита с фарингитом. Ринит характеризуется умеренным отеком слизистой носа, небольшим серозным отделяемым из носовых ходов. Фарингит проявляется легкой гиперемией слизистой оболочки задней стенки глотки, ее зернистостью, болью при глотании. У некоторых пациентов может отмечаться

небольшая отечность и умеренная гиперемия миндалин. Общетоксический синдром выражен умеренно. При сочетанном поражении лихорадка довольно продолжительная (5-7 дней и более), чаще субфебрильная.

Ларингит. Нередко первое проявление парагриппозной инфекции – синдром ларингита, который проявляется грубым «лающим» кашлем и осиплостью голоса. У детей до 3 лет может появиться шумное дыхание и развиваться стеноз гортани. Однако при парагриппе стеноз редко достигает II и еще реже – III степени. Особенность парагриппозного стеноза гортани (круп) – быстрое его исчезновение по мере ликвидации острых проявлений болезни.

Бронхит. Основным симптомом развития бронхита – упорный кашель. При остром (простом) бронхите на фоне общих признаков парагриппозной вирусной инфекции ребенка беспокоит навязчивый кашель, без мокроты. Частота дыхания при этом обычная, одышки нет. Аускультативно определяются жесткое дыхание, рассеянные влажные (крупно- и средне-пузырчатые) или сухие хрипы.

При обструктивном бронхите за счет выраженного спазма бронхов, отека слизистой, обильного выделения мокроты самочувствие ухудшается, появляется экспираторная одышка. Кашель сухой, приступообразный, частый, ребенку трудно сделать полноценный выдох. Он помогает себе дышать, поднимая и опуская плечи, при этом заметно втяжение надключичных ямок и межреберий, слышно свистящее дыхание. Аускультативно жесткое или бронхиальное дыхание (выдох удлинен), рассеянные свистящие хрипы. Кашель увлажняется обычно через неделю заболевания. Бронхит у детей первых двух лет жизни протекает особенно тяжело. Связано это с возрастными особенностями строения бронхов (у них очень узкий просвет) и со слабым кашлевым рефлексом в этом возрасте. У некоторых пациентов (чаще у детей первых месяцев жизни) вирусы парагриппа могут поражать самые мелкие бронхи – бронхиолы, в результате чего быстро развивается их обструкция выделяющейся мокротой и нарушается полноценное дыхание (бронхиолит). Отмечаются

умеренные симптомы интоксикации и субфебрилитет, выраженная одышка. Дыхание учащено иногда значительно (до 80-90 в минуту) и довольно поверхностное, при вдохе заметно раздувание крыльев носа, втяжение межреберных промежутков, периоральный и периорбитальный цианоз. Кашель сухой или влажный, частый, иногда сопровождается рвотой. У детей старше 1 года возможны локализованные симптомы бронхолита. Рентгенологически определяется повышение воздушности легких, усиление легочного рисунка, неструктурность корней. Длится бронхолит обычно около 2-3 (до 6 недель) недель.

Вирусная пневмония. Первичная вирусная (ранняя) пневмония развивается у пациентов с парагриппом в первые-вторые сутки гриппа и протекает с умеренно выраженными интоксикационным и катаральным синдромами. Основные симптомы – боли при дыхании, интоксикация, умеренная одышка, акроцианоз, небольшой кашель (вначале сухой, с третьего дня – с мокротой). Характерна локальная симптоматика – укорочение перкуторного тона, ослабление дыхания, появление мелкопузырчатых хрипов. При тяжелых формах вирусной пневмонии резко выражен интоксикационный синдром, пациента беспокоят боли в грудной клетке, протация, выраженная одышка с диффузным цианозом, кашель вначале сухой, потом (с третьего дня) с выделением большого количества кровавой мокроты.

Атипичные формы парагриппа чаще развиваются у детей старшего возраста и у взрослых при повторном инфицировании.

Стертая форма: температура тела нормальная, симптомы интоксикации отсутствуют. Катаральный синдром проявляется скудными серозными выделениями из носовых ходов, слабой гиперемией дужек, покашливанием.

Бессимптомная форма – характеризуется отсутствием клинических симптомов, диагностируется на основании нарастания титра антител к вирусу парагриппа в 4 раза и более.

Течение (по длительности) парагриппа острое. Длительность катарального синдрома при неосложненном течении составляет 7-14 дней.

По тяжести:

При легкой форме начало заболевания острое или постепенное, температура тела субфебрильная, иногда нормальная. Ребенок становится капризным. У детей старшего возраста самочувствие может не нарушаться. Катаральный синдром выражен слабо, проявляется ринитом с необильным серозным отделяемым из носовых ходов, неяркой гиперемией небных дужек и задней стенки глотки, иногда ее зернистостью; отмечается небольшая осиплость голоса и сухой кашель, быстро переходящий во влажный.

Среднетяжелая форма: характерно острое начало с умеренно выраженными симптомами интоксикации и катарального синдрома. Температура тела повышается до 38,6-39,5°C. У ребенка отмечаются слабость, вялость, снижение аппетита, нарушение сна. Наблюдаются выраженные проявления ларингита – осиплость голоса и сухой лающий кашель. Возможно развитие острого стенозирующего ларинготрахеита.

Тяжелая форма парагриппа встречается редко. Характерны выраженная интоксикация, повышение температуры тела до 39,6-40,0°C, головная боль, повторная рвота, адинамия и анорексия. Иногда развивается менингеальный или энцефалитический синдром. Катаральный синдром характеризуется явлениями стенозирующего ларингита, ларинготрахеита, поражением нижних отделов дыхательных путей – бронхитом, бронхиолитом, вирусной пневмонией с дыхательной недостаточностью 2 и 3 степени.

Диагностика

Опорные клиничко-диагностические признаки парагриппа:

- характерный эпиданамнез, заболевание регистрируется круглый год, но с увеличением частоты в холодные сезоны года;
- чаще болеют дети в возрасте 6 месяцев – 5 лет;
- острое начало с одновременным развитием умеренно выраженных катарального и интоксикационного синдромов;
- температура тела субфебрильная или фебрильная;

- характерны: назофарингит, ларингит, синдром крупа (грубый лающий кашель, шумное стенотическое дыхание, осипший голос);
- наиболее типичный признак – синдром ларингита.

Таблица 15. – Методы лабораторной диагностики парагриппозной инфекции

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Прямой метод флюоресцирующих антител (МФА)	Определение АГ парагриппа в носоглоточных смывах у пациентов с клиническими симптомами инфекции для верификации возбудителя
Молекулярно-генетический метод (ПЦР)	Определение РНК парагриппа в носоглоточных смывах у пациентов с клиническими симптомами инфекции для верификации возбудителя
Серологические методы: ИФА (РСК, РТГА, РН)	Наращение титров специфических антител к вирусу парагриппа не менее чем в 4 раза в парных сыворотках у пациентов с клиническими симптомами парагриппозной инфекции

Вирусологический метод – выделение вируса парагриппа от инфицированного – используется редко.

Лечение. Выбор метода лечения пациентов с диагнозом «парагрипп» зависит от клинической формы заболевания, степени проявлений симптомов и может быть разным – от симптоматических средств до выполнения реанимационных мероприятий, и включает следующее:

1. Лечебное питание (диета М).
2. Этиотропное лечение не разработано.
3. НПВС: кеторолак – 40-120 мг/сут внутрь или в/м; метамизол – 500-2000 мг/сут внутрь или в/м; парацетамол – 500-2000 мг/сут внутрь.
4. Посиндромное лечение: коррекция синдрома интоксикации, дыхательной недостаточности, нарушений гемостаза, респираторного дистресс-синдрома

Иммуномодулирующая терапия: Препараты интерферона альфа-2b – интраназально по 3 капли в каждый носовой ход 5-6

раз в день (разовая доза – 3000 МЕ, суточная доза – 15000-18000 МЕ).

При *симптомах ларингита и острого стенозирующего ларинготрахеита* назначают:

- ингаляции 0,1% раствора адреналина (или 0,05-0,1% раствора нафтизина) в дозе 0,3-1,0 мл, разведенного на 3-5 мл физиологического раствора, повторять через 1-2 часа в палатке или через небулайзер, 1-4 дня (до купирования стеноза гортани);
- ингаляции 0,9% физиологического раствора;
- микроволновая терапия или УВЧ-терапия на гортань мощностью 30 Вт, слаботепловая или безтепловая доза, время в зависимости от возраста, ежедневно, на курс 5-7 процедур.

При *бронхообструктивном синдроме*:

- Ингаляция лазолвана, беротека, беродуала через небулайзер каждые два часа.
- Ингаляция с добавлением глюкокортикоидов, интерферона № 5 до исчезновения бронхообструкции.
- Электрофорез интерферона эндоназально, на курс 5-6 процедур.
- Электрофорез 3% CaCl на гортань номером 8-10 ежедневно.

Методы немедикаментозного лечения:

- физиотерапевтические методы лечения;
- физические методы снижения температуры;
- санация верхних дыхательных путей (носовых ходов);
- аэрация помещения;
- гигиенические мероприятия.

Профилактика. Профилактические мероприятия в очаге направлены на активное выявление и изоляцию пациентов до полного исчезновения симптомов. Экстренная профилактика в очаге инфекции контактными детям: гриппферон – капли в нос, два раза в сутки, анаферон детский по профилактической схеме, флореналевая мазь, индукторы интерферона, иммуностимуляторы (иммунал) согласно инструкции к препарату.

Вакцинопрофилактика не проводится.

2.3.3 Аденовирусная инфекция

Аденовирусная инфекция – острое инфекционное заболевание, которое вызывается разными серотипами аденовируса, передающееся воздушно-капельным путем, поражающее слизистые оболочки верхних дыхательных путей, конъюнктив глаз, кишечника, лимфоидной ткани, характеризующееся умеренной интоксикацией, лихорадкой, катаральным синдромом с выраженным экссудативным компонентом.

Коды по МКБ-10:

B34.0 Аденовирусная инфекция неуточненной локализации.

J12.0 Аденовирусная пневмония.

A08.2 Аденовирусный энтерит.

Этиология. Аденовирусы – ДНК-содержащие вирусы из семейства Adenoviridae, рода Mastadenovirus. Устойчивы в окружающей среде, сохраняются в течение нескольких недель в воде, лекарственных растворах, на предметах обихода, резистентны к эфиру. Разрушаются при 56°C в течение 30 минут, погибают под воздействием ультрафиолетового облучения и хлорсодержащих дезинфекционных препаратов. Известны 49 серотипов аденовируса. Аденовирусы по гемагглютинирующим характеристикам и патогенности для человека подразделяются на 7 подгрупп (А, В, С, D, Е, F, G). Антигенная структура аденовируса стабильна, представлена тремя растворимыми антигенами: А-антиген – групповой, общий для всех серотипов; В-антиген – токсический, обуславливающий цитопатическое действие в культуре ткани, подавляющий активность интерферона; С-антиген – типоспецифический. Основные свойства аденовирусов – эпителиотропность – поражение эпителия респираторного тракта, лимфоидной ткани, конъюнктивы и кишечника. Манифестные формы заболевания вызывают эпидемические серотипы (3, 4, 7, 14, 21) подгрупп В и Е. Серотипы 1, 2, 5, 6

подгруппы С вызывают латентное течение, способствуя формированию хронического тонзиллита, аденоидита.

Некоторые серотипы чаще выделяются при определенных клинических вариантах: 1, 7, 14, 21 – при острых респираторных заболеваниях; 1, 3, 4, 7 – при вирусных пневмониях; 3, 7, 10, 14, 19, 37 – при конъюнктивите; 8 – эпидемическом кератоконъюнктивите; 9, 11, 31 – при энтерите; 40, 41 – гастроэнтерите; 1, 2, 3, 5 – мезадените.

Важные свойства аденовирусов человека – эпителиотропность и токсичность; они поражают эпителий респираторного тракта, кишечника и конъюнктивы, лимфоидную ткань. Аденовирусы относительно устойчивы в окружающей среде, сохраняются в течение нескольких недель в воде, лекарственных растворах, на предметах обихода, резистентны к эфиру. Разрушаются при температуре 56°C в течение 30 минут, погибают под воздействием ультрафиолетового облучения и хлорсодержащих препаратов. Культивируются аденовирусы в культуре эпителиальных клеток человека с развитием характерных цитопатических изменений (округление клеток, отделение их от стекла) и образованием внутриядерных включений.

Характер эпидемического процесса во многом определяется сероваром аденовируса. Эпидемии, вызванные аденовирусами типов 1, 2, 5, наблюдаются редко, вызванные типами 3, 7 – постоянно. После перенесенной болезни формируется видоспецифический иммунитет.

Эпидемиология. Аденовирусная инфекция занимает одну треть всех респираторных вирусных инфекций и особенно часто встречается у детей младшего возраста. Дети до полугода жизни практически никогда не болеют аденовирусной инфекцией в силу наличия у них пассивного иммунитета, переданного им матерью в виде специфических антител. После шести месяцев иммунная защита ослабевает, ребенок становится восприимчив к вирусу. До 7-летнего возраста ребенок может неоднократно переболеть аденовирусной инфекцией с формированием естественного приобретенного

иммунитета. В последующие годы аденовирусной инфекцией болеют редко.

Заболевание встречается повсеместно, возможны вспышки аденовирусной инфекции, особенно в организованных детских коллективах. Наибольшее число заболевших приходится на зимний период.

Источник инфекции. Источник возбудителя инфекции – больной человек, который выделяет вирус в окружающую среду на протяжении всей болезни, реконвалесценты и здоровые вирусоносители. Максимальные сроки вирусовыделения составляют 40-50 дней.

Пути передачи. Основной путь передачи инфекции – воздушно-капельный, механизм распространения – аэрозольный. Возможен алиментарный путь передачи инфекции, заражение через конъюнктиву глаз в водоемах и плавательных бассейнах, контактно-бытовой путь. Возможно внутриутробное инфицирование плода.

Патогенез. Входные ворота – слизистые оболочки верхних дыхательных путей, конъюнктивы, иногда эпителий кишечника. Внедрение аденовирусов в эпителиальные клетки происходит путем пиноцитоза. Репликация вирусной ДНК в ядре достигает максимального уровня через сутки после заражения. Пораженная клетка разрушается, вирусные агенты распространяются на соседние клетки и регионарные лимфатические узлы, где продолжается их размножение. Непосредственно из очага или лимфогенным путем вирусы попадают в кровь. Вирусемия продолжается обычно более 10 суток. Аденовирусы поражают эндотелий сосудов, что обуславливает экссудативный тип воспаления слизистых оболочек и склонность к выпадению фибрина. Наиболее выраженные воспалительные изменения локализуются в месте входных ворот – носоглотке, миндалинах, конъюнктивах. Аденовирусы бронхогенным или гематогенным путем могут проникать в легкие и вызывать развитие пневмонии. Возбудитель из верхних дыхательных путей с заглатываемой слизью или гематогенно попадает в ЖКТ. В тонкой кишке происходит размножение аденовирусов, причем более

длительное, чем в эпителии дыхательных путей. Репликация аденовирусов в кишечнике отмечается не только у пациентов с диареей, но и у детей с другими проявлениями аденовирусной инфекции. При аденовирусной инфекции наблюдается склонность к лимфоаденопатии, происходит увеличение размеров миндалин и аденоидов. Мезадениты возникают в период максимального размножения вирусов в слизистой оболочке кишечника. В патологический процесс вовлекаются печень и селезенка.

Разрушение эпителиальных клеток, снижение активности клеточного и гуморального иммунитета способствует наслоению вторичной бактериальной микрофлоры. В то же время при нормальном функционировании иммунной системы происходит эффективное взаимодействие интерферона и других лимфокинов, макрофагов, лимфоцитов, специфических антител, приводящее к элиминации возбудителя из макроорганизма и к клиническому выздоровлению.

Классификация

По типу:

1. Типичные формы: фарингоконъюнктивальная лихорадка, тонзиллофарингит, катар ВДП, пневмония, кератоконъюнктивит, мезаденит, диарея.

2. Атипичные формы: стертая; бессимптомная.

По тяжести:

- 1) легкая форма;
- 2) среднетяжелая форма;
- 3) тяжелая форма;

Критерии тяжести:

- выраженность синдрома лихорадки
- выраженность синдрома интоксикации;
- выраженность местных изменений.

По течению:

1. Гладкое (7-10 суток).

2. Негладкое (10-14 суток):

- с осложнениями;
- с наслоением вторичной инфекции;
- с обострением хронических заболеваний

Клиника. Инкубационный период составляет 2-12 суток, чаще 5-7 дней.

Типичные формы аденовирусной инфекции протекают с синдромом интоксикации и преимущественным поражением носоглотки, конъюнктив, лимфоидной ткани. Аденовирусная инфекция характеризуется острым началом, многообразием клинических проявлений и последовательным вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек респираторного тракта, глаз, кишечника и лимфоидной ткани. При аденовирусной инфекции преобладает катаральный синдром с выраженным экссудативным компонентом воспаления. В зависимости от ведущего синдрома заболевания выделяют следующие клинические формы: катар верхних дыхательных путей, фарингоконъюнктивальную лихорадку, тонзиллофарингит, кератоконъюнктивит, диарею, мезаденит.

Катар верхних дыхательных путей – наиболее частая форма аденовирусной инфекции. Начинается остро, с синдрома интоксикации и катаральных явлений. Температура тела повышается до 38,0-39,0°C и сохраняется в течение 3-4 дней. Синдром интоксикации выражен умеренно: вялость, снижение аппетита, головная боль, иногда рвота, возможны мышечные и суставные боли. Наиболее типичные проявления катарального синдрома – ринит и фарингит с выраженным экссудативным компонентом воспаления. Возможно развитие ларинготрахеита с синдромом крупа, бронхита, иногда с обструктивным синдромом.

Фарингоконъюнктивальная лихорадка – наиболее типичный клинический вариант аденовирусной инфекции. Характеризуется выраженной (температура тела до 39°C и более) и длительной (7-14 дней) лихорадкой. Ярко выражен катаральный синдром с выраженным экссудативным компонентом, который развивается с первого дня болезни и сохраняется до 2-3 недель. «Гранулезный» фарингит характеризуется гиперемией и отеком слизистой оболочки задней стенки глотки, ее зернистостью за счет гиперплазии подслизистых лимфоидных фолликулов. Развивается тонзиллит, проявляющийся гипертрофией, отеком и умеренной гиперемией миндалин, а

также аденоидит. В ряде случаев на задней стенке глотки, небных миндалинах появляются нежные белесоватые налеты (пленчатый фарингит и тонзиллит).

Конъюнктивит – «визитная карточка» аденовирусной инфекции, обычно развивается на вторые-четвертые сутки от начала заболевания, иногда в первые сутки. Выделяют три формы конъюнктивита: катаральную, фолликулярную и пленчатую. Вначале развивается одностороннее поражение, через несколько дней в патологический процесс вовлекается другой глаз. Дети старшего возраста при катаральном конъюнктивите жалуются на жжение, резь, ощущение песка в глазах. Отмечается слезотечение. Лицо ребенка пастозное, веки отечные, кожа век гиперемирована, глазные щели сужены. У корней ресниц скапливается небольшое количество высохшего серозного экссудата, склеивающего по утрам веки. Конъюнктивы ярко гиперемированные и отечные, отделяемое скудное. Иногда появляются точечные кровоизлияния в конъюнктивы или склеры глазных яблок. При фолликулярной форме через двое-трое суток конъюнктивы становятся зернистыми вследствие выбухания фолликулов. При пленчатом конъюнктивите отек век резко выражен, часто пациент не может открыть глаза. Отечные веки всегда мягкие при пальпации. Через 4-6 суток на конъюнктивах хрящевых частей век и переходных складках появляются сероватого цвета пленки разной плотности (тонкие, поверхностные или плотные). У пациентов с аденовирусной инфекцией пленки не распространяются на глазные яблоки, самостоятельно отторгаются через 1-2 недели без дефекта слизистой оболочки. Конъюнктивит сохраняется длительно, отек тканей исчезает через 2-4 дня. Кровоизлияния в склеры рассасываются медленно, в течение 7-10 дней.

Кератоконъюнктивит вызывается 8 серотипом аденовируса, у детей встречается редко. Как правило, он не сопровождается поражением респираторного тракта. Начало заболевания острое, повышается температура тела, появляется головная боль, слабость, снижение аппетита. Вначале развивается конъюнктивит – катаральный или фолликулярный,

изредка пленчатый. Через неделю на фоне исчезающего воспалительного процесса в конъюнктиве возникает кератит. У пациента наблюдаются резкое снижение чувствительности роговой оболочки, субэпителиальные инфильтраты без склонности к изъязвлению. Заболевание протекает длительно, но имеет доброкачественный характер. Очаги помутнения роговой оболочки рассасываются обычно полностью через несколько месяцев, иногда в течение 1-2 лет (древовидный кератит – хроническое заболевание аденовирусной этиологии).

Тонзиллофарингит. Изменения в ротоглотке доминируют в клинической картине заболевания. Появляется боль в горле. Развивается фарингит и тонзиллит, проявляющийся гипертрофией, отеком и гиперемией миндалин. На небных миндалинах образуются наложения. Природа этих наложений имеет двойной генез: они возникают вследствие выраженного экссудативного компонента воспаления, обусловленного аденовирусом, и в результате активизации бактериальной инфекции. Увеличиваются регионарные лимфатические узлы.

Энтерит развивается у детей раннего возраста. В первые дни заболевания, часто на фоне катарального синдрома, появляется учащенный до 3-6 раз в сутки стул энтеритного характера. Стул нормализуется через 3-5 суток. У детей старшего возраста заболевание может протекать в виде острого гастроэнтерита без катарального синдрома.

Мезаденит проявляется остро возникающими сильными приступообразными болями в животе, как правило, в правой подвздошной области, лихорадкой, нечастой рвотой. Возможно появление слабовыраженных симптомов раздражения брюшины, симулирующих клиническую картину «острого живота». Для аденовирусной инфекции характерно сочетание мезаденита с катаром верхних дыхательных путей и другими проявлениями болезни. В случае хирургического вмешательства находят резко увеличенные в размерах, отечные и гиперемизированные мезентериальные лимфатические узлы.

Пневмония развивается, как правило, у детей раннего возраста. Патологический процесс в легких имеет мелкоочаговый, а при тяжелых формах – сливной характер.

Заболевание начинается с катара верхних дыхательных путей и повышения температуры тела до 38-39°C. Пневмония возникает в разные сроки, чаще на вторые-четвертые сутки болезни. Состояние ребенка резко ухудшается, характерна выраженная интоксикация – ребенок вялый, сонливый, отказывается от еды, появляются рвота и судороги. Кашель частый, непродуктивный, иногда коклюшеподобный. В легких на третьи-четвертые сутки болезни появляются обильные сухие, мелко- и среднепузырчатые влажные и крепитирующие хрипы; при перкуссии участки укорочения перкуторного звука чередуются с областями тимпанического звука. Выражены признаки дыхательной недостаточности. При альвеолитах аденовирусной природы развивается склерозирование промежуточной ткани, нарушается эластичность альвеол и ацинусов. Аденовирусная пневмония протекает тяжело и длительно (до 4-8 недель), может принимать рецидивирующее течение с развитием новых очагов поражения.

Атипичные формы аденовирусной инфекции развиваются в основном при повторных инфицированиях аденовирусом. При стертой форме синдром интоксикации отсутствует. Самочувствие и состояние ребенка не нарушены, симптомы ринофарингита выражены слабо. При бессимптомной форме клинические проявления заболевания отсутствуют, наблюдается нарастание титра специфических антител в 4 раза и более. При аденовирусной инфекции описаны серозные менингиты, коклюшеподобный синдром, геморрагический цистит и другие. Существует мнение о роли аденовирусов в формировании хронических тонзиллитов и аденоидитов.

По тяжести выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы аденовирусной инфекции.

При легкой форме температура тела нормальная или повышена до 38,0-38,5°C, синдром интоксикации слабый или отсутствует. Заболевание протекает в виде катара верхних дыхательных путей или острого фарингита, иногда в сочетании с катаральным или фолликулярным конъюнктивитом.

При среднетяжелой форме синдром интоксикации выражен умеренно, проявляется снижением аппетита,

слабостью, вялостью, сонливостью, иногда рвотой. Температура тела повышается до 39,0-39,5°C. Характерна фарингоконъюнктивальная лихорадка; выражен катаральный синдром, возможно развитие пневмонии. Отмечаются полиаденит и гепатоспленомегалия.

Тяжелая форма аденовирусной инфекции развивается в основном у детей раннего возраста. Температура тела выше 39,5°C, синдром интоксикации резко выражен. Отмечаются анорексия, адинамия, заторможенность, тонико-клонические судороги. Характерно сочетание выраженного катара верхних дыхательных путей с пневмонией, пленчатым конъюнктивитом.

Диагностика. Опорные диагностические признаки аденовирусной инфекции:

- характерный эпиданамнез;
- острое начало с последовательным развитием симптомов заболевания;
- полиморфизм клинических проявлений;
- наличие болезни с первого дня выраженного катарального синдрома, преобладающего над синдромом интоксикации;
- выраженный экссудативный характер воспаления;
- сочетание симптомов катара верхних дыхательных путей и конъюнктивита;
- синдром полиаденита;
- гепатоспленомегалия;
- волнообразное течение.

Лабораторная диагностика

Таблица 16. – Методы лабораторной диагностики аденовирусной инфекции

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Прямой метод флюоресцирующих антител (МФА)	Определение АГ аденовирусов у пациентов с клиническими симптомами аденовирусной инфекции для верификации возбудителя

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Молекулярно-генетический метод (ПЦР)	Определение ДНК аденовирусов у пациентов с клиническими симптомами аденовирусной инфекции для верификации возбудителя
Серологические методы (ИФА, РСК, РТГА, РН)	Выявление IgM к аденовирусу у пациентов с клиническими симптомами аденовирусной инфекции

Вирусологический метод (выделение вируса на культуре клеток) – продолжительный и трудоемкий. В анализе крови в первые дни болезни иногда наблюдают умеренный лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг формулы; на вторые-третьи сутки болезни отмечают лейкопению, лимфоцитоз.

Дифференциальную диагностику аденовирусной инфекции проводят прежде всего с гриппом и другими ОРВИ, инфекционным мононуклеозом, с корью (катаральный период), микоплазменной инфекцией, при развитии пленчатого конъюнктивита – с дифтерией глаза.

Лечение. На весь острый период назначают постельный режим. Диета полноценная, соответствующая возрасту, богатая витаминами.

Этиотропная терапия не разработана. Возможно назначение иммуномодулирующих препаратов: лейкоцитарный человеческий интерферон (капли в носовые ходы), гриппферон, анаферон детский, виферон, арбидол, человеческий нормальный иммуноглобулин. Для лечения конъюнктивитов и кератоконъюнктивитов используют 0,5% флореналевую или 0,25% оксолиновую мазь (закладывают за веки 3 раза в день), при ринитах смазывают этими средствами слизистую оболочку носа. Применяют 0,2% раствор дезоксирибонуклеазы (закапывают в конъюнктивальный мешок или носовые ходы 3-4 раза в день).

Патогенетическая и симптоматическая терапия. При ринитах в носовые ходы закапывают растворы галазолина, нафтизина; назначают УФО зева и носа. Показано использование местных антисептиков: стрепсилс, гексорал, гексализ, лизобакт. При малопродуктивном кашле применяют препараты с отхаркивающим/муколитическим действием: микстуры с

алтейным корнем, термопсисом, бромгексин, амброксол, коделак фито. Пациентам с конъюнктивитами и кератоконъюнктивитами в конъюнктивальный мешок закапывают 20% раствор сульфацил-натрия, 0,25% раствор левомецетина. Жаропонижающая терапия проводится по общим принципам. При развитии бактериальных осложнений, а также детям раннего возраста, с тяжелыми формами аденовирусной инфекции назначают антибактериальную терапию.

Профилактика. Профилактические мероприятия в очаге направлены на активное выявление и изоляцию пациентов. Пациента изолируют до полного исчезновения клинических симптомов. В помещениях проводят текущую и заключительную дезинфекцию. В период эпидемической вспышки не допускается прием или перевод детей из одной группы в другую. Разобщение осуществляют в течение 10 дней после изоляции последнего пациента. В очаге инфекции проводят экстренную профилактику: контактными детям назначают гриппферон (капли в нос), 2 раза в сутки, анаферон детский, лейкоцитарный человеческий интерферон, индукторы интерферона (циклоферон), адаптогены (экстракт элеутерококка, иммунал), поливитамины. С целью повышения неспецифической резистентности организма ребенка проводят сезонную профилактику (осенью и весной): оздоровительные мероприятия (закаливающие процедуры, УФО, витаминизация пищи) сочетают с назначением адаптогенов растительного происхождения (экстракты элеутерококка и аралии, иммунал) и поливитаминов.

2.3.4 Респираторно-синцитиальная инфекция (РС-инфекция)

Респираторно-синцитиальная инфекция (РС-инфекция) – острое инфекционное заболевание, вызываемое респираторно-синцитиальным вирусом, передающееся воздушно-капельным путем, характеризующееся преимущественным поражением нижних отделов дыхательных путей, проявляющееся слабовыраженной интоксикацией и катаральным синдромом.

Коды МКБ-10:

B97.4 Респираторно-синцитиальный вирус как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

Этиология. Возбудители РС-инфекции – РНК-содержащие вирусы, относящиеся к семейству Paramyxoviridae, роду Pneumovirus. Вирионы отличаются большой полиморфностью, чаще имеют округлую или нитевидную форму, величиной от 100-200 до 800 нм. Геном представлен однонитчатой «-РНК», кодирующей 10 белков. В состав липопротеидной оболочки входят два поверхностных гликопротеида – прикрепительный G (связывается с рецепторами клетки) и гликопротеин слияния F. На основании вариабельности G протеина выделяют А и В подтипы РС-вируса. Белок F обеспечивает слияние и образование синцития.

РС-вирусы характеризуются высокой антигенной стабильностью, обладают тропностью к эпителию дыхательных путей, локализуются преимущественно в бронхах и бронхиолах. Вирусы культивируются в культуре клеток с развитием цитопатогенного эффекта – образованием обширных полей синцития (слияние многих клеток) по всему пласту клеток. В названии вируса отражены место его размножения (респираторный тракт) и вызываемые характерные изменения в культуре клеток – образование синцитиальных полей.

РС-вирусы неустойчивы в окружающей среде, термолабильны – инактивируются при температуре 37°C в течение 7 ч, а при 55°C – мгновенно; погибают при действии эфира, кислотонеустойчивы. В каплях слизи сохраняются от 20 минут до 6 часов. Хорошо переносят низкие температуры.

Эпидемиология. Заболевания, вызываемые РС-вирусом, встречаются в разных странах, разных географических зонах. Вспышки заболеваний наблюдаются в разное время года, чаще осенью и зимой, нередко совпадают с эпидемией гриппа и тогда у детей можно диагностировать микст-инфекцию. Как и грипп, РС-инфекция увеличивает количество осложнений и летальность от бронхита и пневмонии.

Продолжительность эпидемического подъема заболеваемости ограничивается 3-5 месяцами. Такие вспышки,

как правило, имеют место ежегодно в одной и той же местности. В это время РС-вирус вызывает не только бронхолиты и пневмонии, но также и легкие заболевания верхних дыхательных путей у детей. Вспышки РС-инфекции могут протекать в виде ограниченных локальных эпидемий в учреждениях для детей первых двух лет жизни.

Иммунитет после перенесения РС-инфекции нестойкий.

Источник инфекции. Источник инфекции – человек (пациент и вирусоноситель). Пациент наиболее заразен в течение 3-6 суток от начала заболевания, выделение вируса возможно до 14-21 суток.

Механизмы и пути передачи. Механизм передачи – воздушно-капельный; заражение через предметы возможно, но происходит редко. Описан случай переноса вируса реципиенту вместе с трансплантированными органами.

Патогенез. Входные ворота – слизистая оболочка верхних дыхательных путей. РС-вирус размножается в цитоплазме эпителиальных клеток носоглотки. Возбудитель из места первичной локализации проникает в кровь. Стадия вирусемии продолжается не более 10 дней. РС-вирус может распространяться от клетки к клетке без выхода во внеклеточную среду.

У детей младшего возраста вирус бронхогенно и (или) гематогенно распространяется в нижние отделы респираторного тракта. Наибольшая выраженность патологического процесса наблюдается в эпителии бронхов среднего и мелкого калибра, бронхиолах, альвеолах. В процессе пролиферации в них появляются многоклеточные сосочкообразные разрастания эпителия. Просветы бронхов и альвеол заполняются слущенным эпителием, воспалительным экссудатом, что приводит к нарушению бронхиальной проходимости. Развиваются типичные для РС-инфекции бронхиты и бронхолиты с обструкцией дыхательных путей. В патогенезе заболевания большое значение имеет наслоение вторичной бактериальной микрофлоры.

Элиминация вируса из макроорганизма и клиническое выздоровление наступает вследствие образования

вирусоспецифических секреторных и сывороточных антител. У иммунокомпроментированных пациентов РС-инфекция может приобрести персистирующий характер. РС вирус способен специфически индуцировать продукцию цитокинов Т 2 типа и повышать риск аллергической сенсibilизации.

Классификация

По типу:

1. Типичные формы: ринит, ринофарингит, ларингит (в т. ч. со стенозом), бронхит, бронхиолит, пневмония, сегментарный отек легкого, отит.

2. Атипичные формы: стертая; бессимптомная.

По тяжести:

1. Легкая форма.

2. Среднетяжелая форма.

3. Тяжелая форма.

Критерии тяжести:

- выраженность синдрома интоксикации;
- выраженность синдрома дыхательной недостаточности;
- выраженность местных изменений.

По течению (по характеру):

1. Гладкое.

2. Негладкое (с бактериальными осложнениями – пневмонии, гнойные отиты, синуситы).

Клиника. В большинстве случаев у здоровых детей и взрослых РСВ инфекция протекает как заболевание верхних дыхательных путей в виде ринита, фарингита, ларингита. Бессимптомное течение инфекции не характерно. Инкубационный период длится от 3 до 5 дней. Общая продолжительность заболевания составляет от 5-7 дней до 3 недель.

У новорожденных и детей первого года жизни РСВ – наиболее частая причина поражения нижних дыхательных путей, при этом заболевание протекает, как правило, тяжело и может привести к летальному исходу. Клиническая картина РСВ бронхиолита складывается из нереспираторных (повышение температуры тела, возбудимость или сонливость,

отказ от еды, цианоз, остановка дыхания центрального генеза) и респираторных симптомов, включающих внезапно появляющееся свистящее дыхание, одышку, тахипноэ до 90 в минуту, симптомы ринита и кашель. Над легкими определяется коробочный характер звука за счет эмфизематозных изменений в легких.

При аускультации выявляются рассеянные влажные мелкопузырчатые и сухие свистящие хрипы, особенно типичны для бронхиолита крепитация и ослабление дыхания. Общая продолжительность РСВ бронхиолита обычно составляет 10-14 дней, у новорожденных его течение может затягиваться до 21 дня.

К осложнениям РСВ инфекции относятся гипоксемия, апноэ, дыхательная недостаточность, что может обусловить необходимость дополнительной оксигенации и/или искусственной вентиляции легких. Тяжесть бронхиолита в начале заболевания наиболее точно можно оценить по степени насыщения крови кислородом (сатурация, SpO_2) при дыхании атмосферным воздухом. Диагностическими критериями тяжести течения заболевания служат $SpO_2 < 95\%$, парциальное давление кислорода в альвеолярном газе (PaO_2) < 65 мм рт. ст., $PaCO_2 > 40$ мм рт. ст., частота дыхания > 70 в минуту. Тяжелому течению бронхиолита способствуют недоношенность в анамнезе, возраст младше 3 месяцев.

Выделяют несколько периодов развития РС-инфекции:

Начальный период. Начало заболевания постепенное. У большинства детей температура тела нормальная или субфебрильная. Катаральный синдром слабо выражен. Ринит проявляется затрудненным носовым дыханием и небольшим серозным отделяемым из носовых ходов. Задняя стенка глотки и небные дужки слабо гиперемированы. Отмечается редкий сухой кашель.

Период разгара. Наступает через 2-3 суток от начала заболевания. У детей младшего возраста развиваются симптомы дыхательной недостаточности вследствие вовлечения в патологический процесс нижних отделов респираторного тракта с преимущественным поражением

мелких бронхов, бронхиол и альвеол. Развиваются бронхиты (обструктивные) и бронхиолиты. У детей первого года жизни наиболее характерное проявление РС-инфекции – бронхиолит.

Характерно несоответствие тяжести поражения нижних отделов дыхательных путей (выражена дыхательная недостаточность) высоте интоксикации (слабая или умеренная, субфебрильная температура тела). Температура тела повышается до 38°C, у детей первых 6 месяцев жизни часто остается нормальной. Симптомы интоксикации выражены умеренно, в основном отмечается снижение аппетита и нарушение сна, самочувствие ребенка ухудшено незначительно. Кашель усиливается, становится коклюшеподобным – спазматическим, приступообразным, навязчивым, малопродуктивным.

Тяжесть состояния обусловлена бурно развивающейся дыхательной недостаточностью. Появляется выраженная экспираторная одышка до 60-80 в 1 минуту с втяжением межреберных промежутков и эпигастральной области, участием вспомогательной мускулатуры и раздуванием крыльев носа. Существенно выражены другие признаки дыхательной недостаточности – бледность и «мраморность» кожи, периоральный или общий цианоз, возбуждение или адинамия, тахикардия. Развивается гипоксемия, в тяжелых случаях – гиперкапния. Для бронхиолита характерно эмфизематозное вздутие грудной клетки. Отмечается коробочный оттенок перкуторного звука. Аускультативно над легкими на фоне удлиненного выдоха выслушиваются обильные рассеянные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы, иногда – свистящие сухие.

У детей, особенно старше 1 года, развивается острый бронхит, основным симптом которого – сухой, быстро переходящий во влажный, кашель. Одышка наблюдается редко. Аускультативно бронхит характеризуется рассеянными сухими, средне- и крупнопузырчатыми влажными хрипами, уменьшающимися или исчезающими после кашля. Тяжесть состояния, так же, как и при бронхиолитах, определяется выраженностью дыхательной недостаточности.

Атипичные формы. Развиваются в основном у детей старшего возраста и у взрослых.

Стертая форма характеризуется слабо выраженным катаральным синдромом, отсутствием лихорадки и интоксикации. Состояние ребенка удовлетворительное, самочувствие хорошее, сон и аппетит не нарушены. Выявляются симптомы ринофарингита – незначительное серозное отделяемое из носовых ходов и легкая гиперемия задней стенки глотки.

Бессимптомная форма клинически не проявляется. Она диагностируется по нарастанию титра специфических антител в 4 раза и более в динамике исследования.

Критерии тяжести РС-инфекции:

Легкая форма развивается чаще у детей старшего возраста. Она проявляется симптомами умеренно выраженного назофарингита. Дыхательная недостаточность отсутствует. Температура тела нормальная или субфебрильная. Симптомы интоксикации не выражены.

При *среднетяжелой форме* развиваются симптомы бронхиолита, острого бронхита, нередко с обструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью I-II степени. У пациента отмечаются одышка до 60 в 1 минуту с незначительным втяжением податливых мест грудной клетки при волнении, удлиненный и шумный выдох, периоральный цианоз, усиливающийся при беспокойстве и исчезающий при вдыхании кислорода. Ребенок беспокойный, возбужденный или вялый, сонливый. Возможно незначительное увеличение размеров печени и селезенки. Температура тела субфебрильная, иногда нормальная. Симптомы интоксикации выражены умеренно.

При *тяжелой форме* развивается бронхиолит, обструктивный бронхит с дыхательной недостаточностью II-III степени. У пациента отмечается выраженная одышка в покое с участием вспомогательной мускулатуры, напряжением грудино-ключично-сосцевидной мышцы, резким втяжением межреберных промежутков и эпигастральной области, стойкий периоральный цианоз и акроцианоз. Ребенок вялый,

адинамичный, дыхание шумное, свистящее на выдохе. При декомпенсации дыхательной недостаточности – одышка более 80 в 1 минуту, периодически отмечаются брадипноэ и апноэ, ослабление дыхания, разлитой цианоз, кома и судороги. Температура тела субфебрильная. Синдром интоксикации выражен. Возможно увеличение размеров печени и селезенки, развитие сердечно-сосудистой недостаточности.

РС-инфекция у взрослых пациентов характеризуется поражением ВДП и протекает в виде ринита, фарингита, ларингита. Ринит проявляется не обильными серозно-слизистыми выделениями из носа. В ротоглотке может наблюдаться умеренная гиперемия слизистой. Наиболее частый симптом – кашель, вначале непродуктивный, затем на третий-четвертый день болезни появляется мокрота. У взрослых РС-инфекции обычно протекает в стертой форме или проявляется как афебрильное заболевание ВДП, но может иметь и клиническую симптоматику гриппа. Считается, что РС-вирус служит причиной 15% обострений хронического бронхита.

Диагностика

Опорно-диагностические признаки РС-инфекции:

- заболевание часто встречается у детей первого года жизни;
- постепенное начало болезни;
- слабо выражен синдром интоксикации;
- температура тела субфебрильная;
- незначительный катаральный синдром;
- типично поражение нижних отделов респираторного тракта (бронхиолит, обструктивный бронхит);
- выраженная дыхательная недостаточность с быстрой обратной динамикой;
- несоответствие тяжести поражения нижних отделов дыхательных путей выраженности лихорадки.

Лабораторная диагностика – решающая при постановке диагноза РС-инфекции. Диагноз бронхиолита рекомендуется устанавливать на основании клинических данных. Данные гемограммы при бронхиолите типичны для вирусной инфекции: лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз; в первые 2

дня возможны нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитоз. Рентгенография органов грудной клетки у 10% детей не выявляет изменений, у 50% имеются признаки эмфизематозного вздутия, у 50-80% пациентов определяются перибронхиальная инфильтрация или признаки интерстициальной пневмонии, у 10-25% – уплотнение и инфильтративные изменения сегмента легкого.

Экспресс-диагностика РС-вируса включает иммунохроматографическое экспресс-исследование носоглоточного мазка, аспирата или смыва на респираторно-синцитиальный вирус, а также исследование методом ПЦР мазков со слизистой оболочки носоглотки на респираторно-синцитиальный вирус. Вирусологическая диагностика – выделение РС-вируса в культуре ткани в рутинной клинической практике не используется. В анализе крови отмечают нормоцитоз, иногда – умеренную лейкопению, лимфоцитоз, эозинофилию.

Дифференциальную диагностику РС-инфекции проводят с другими ОРВИ, а также с аллергическим бронхитом и бронхиальной астмой, коклюшем, хламидийной, микоплазменной инфекцией.

Лечение. Пациентам с РС-инфекцией постельный режим назначают на весь острый период. Госпитализации подлежат дети с тяжелой формой болезни, дети раннего возраста со среднетяжелой формой, а также при развитии осложнений.

Диета соответствует возрасту, пища механически и химически щадящая, богатая витаминами.

Эффективных методов лечения так же, как и препаратов *этиотропного* лечения РС-инфекции, до сих пор не разработано. Пациентам с РС-инфекцией назначают лейкоцитарный человеческий интерферон, гриппферон в виде капель в носовые ходы, анаферон, виферон. Пациентам с тяжелыми формами была показана эффективность рибавирина (вирозол) (ингаляционно с помощью небулайзера 10мг/кг в течение 18 часов в сутки 3-7 дней), нормального человеческого иммуноглобулина, иммуноглобулина с высоким титром

антител к РС-вирусу. С учетом токсичности виразол в настоящее время не используется.

Антибактериальную терапию назначают детям раннего возраста с тяжелыми формами болезни, при развитии бактериальных осложнений.

Патогенетическая и симптоматическая терапия. Препараты первого выбора для уменьшения острой бронхообструкции – бетта 2-агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол).

Назначают блокатор М-холиновых рецепторов (ипратропия бромид). Бронхолитический эффект ипратропия бромида развивается через 15-20 минут после ингаляции. Через спейсер с помощью ДАИ однократно ингалируют 2 дозы (40 мкг) препарата, через небулайзер – 8-20 капель (100-250 мкг) 3-4 раза в сутки.

Комбинацию фенотерол + ипратропия бромид применяют чаще через небулайзер, разовая доза у детей до 5 лет в среднем составляет 1 каплю на 1 кг массы тела 3-4 раза в сутки. В камере небулайзера препарат разбавляют 2-3 мл физиологического раствора.

Эуфиллин назначают в микстуре (в дозе 5-10 мг/кг/сут, разделенной на 4 приема), при тяжелой бронхообструкции – внутривенно капельно в суточной дозе до 16-18 мг/кг, разделенной на 4 введения. Внутримышечно эуфиллин детям вводить не рекомендуется, так как болезненные инъекции могут усилить бронхообструкцию.

Детям с навязчивым малопродуктивным кашлем, отсутствием мокроты назначают щелочное питье и муколитические препараты (бромгексин, амброксол).

Профилактика. Неспецифическая профилактика предусматривает раннее выявление и изоляцию болеющих (до полного клинического выздоровления). Во время вспышек РС-инфекции в детских коллективах и стационарах особое внимание обращают на санитарно-гигиенические мероприятия: ношение медицинскими работниками масок, регулярную смену спецодежды обслуживающим персоналом, систематическое мытье рук с использованием дезинфицирующих растворов.

Проводят влажную уборку мыльно-щелочными растворами, проветривание помещений и обработку воздуха бактерицидными лампами. Прекращают прием и перевод детей из одной группы или палаты в другую. С целью экстренной профилактики РС-инфекции в очаге назначают виферон, анаферон, индукторы эндогенного интерферона (циклоферон), иммунал.

Для пассивной иммунопрофилактики РС-инфекции предназначен *паливизумаб*, который является гуманизированным моноклональным антителом IgG1, воздействующим на эпитоп А антигена белка слияния F оболочки вируса. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) аминокислотных последовательностей. Он обладает выраженной нейтрализующей и ингибирующей слияние клеток активностью против РС-вирусов, как подтипа А, так и подтипа В. Пассивная иммунизация, осуществляется при помощи введения готовых антител, обеспечивает быструю компенсацию иммунологической незащищенности организма и не затрагивает иммунитет ребенка.

2.3.5 Хламидийная инфекция (*Chlamydia pneumoniae*-инфекция)

Инфекция, вызванная *Chlamydia pneumoniae*, (пневмохламидиоз) характеризуется широким спектром клинических симптомов, включая лихорадку, интоксикацию, поражение органов дыхания, в том числе лёгких.

Коды МКБ-10:

J16.0. Пневмония, вызванная хламидиями

Этиология. *C. pneumoniae* (ранее называвшаяся *Chlamydophila pneumoniae*), наряду с *Chlamydia psittaci* и *Chlamydia trachomatis*, относятся к семейству Chlamydiaceae. Семейство Chlamydiaceae имеет уникальный жизненный цикл, отличный от всех других бактерий. Малоустойчива во внешней среде.

Жизненный цикл *C. pneumoniae* состоит из последовательной смены двух форм бактерии: элементарных и сетчатых (ретикулярных) телец. Элементарные тельца – инфекционная стадия возбудителя, они инфицируют клетки человека, метаболически неактивные. Заражение происходит,

когда элементарные тельца поглощаются клетками хозяина посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза. Оказавшись внутри клетки, элементарные тельца дифференцируются в ретикулярные тельца, которые метаболически активны, но не обладают свойством инфицировать новые клетки. Метаболизм ретикулярных телец напрямую зависит от синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) клетками человека. Ретикулярные тельца размножаются путем бинарного деления и вызывают иммунный ответ хозяина. Через 48-72 часа ретикулярные тела реорганизуются и конденсируются, образуя новые элементарные тела, которые в дальнейшем покидают клетку хозяина, инфицируют новые клетки, тем самым начиная новый жизненный цикл возбудителя. Поскольку *S. pneumoniae* – внутриклеточный патоген, для культивирования бактерии требуется рост внутри эукариотических клеток, а не на бесклеточных культуральных средах.

Эпидемиология. Разнообразие клинических проявлений и отсутствие стандартизированных диагностических методов затрудняют диагностику и целенаправленное лечение пациентов. В связи с проблемами диагностики, особенно у амбулаторных пациентов, реальная заболеваемость пневмохламидиозом неизвестна. Первичное инфицирование *Chlamydia pneumoniae* происходит в основном в школьном или молодом возрасте, повторное заражение чаще всего встречается у пожилых людей. *S. pneumoniae* – внутриклеточный микроорганизм, не может существовать вне хозяина очень долго. По этой причине бактерии обычно передаются при близком контакте от человека к человеку воздушно-капельным путем. *S. pneumoniae* также может заразить людей, которые прикасаются к поверхностям, загрязненным выделениями из дыхательных путей инфицированных лиц, а затем прикасаются к слизистым носа или рта.

Источник инфекции *S. pneumoniae* – человек, болеющий пневмохламидиозом, реконвалесцент после перенесенного заболевания или «здоровый» носитель. Носительство *S. pneumoniae* может быть длительным – до 12 месяцев. Основной путь передачи инфекции – аэрозольный.

Заболеваемость носит спорадический или эпидемический характер, охватывая до 10% членов организованного коллектива.

Патогенез. Первичное место внедрения возбудителя – эпителий верхних и нижних дыхательных путей, иногда – придаточных пазух носа. В организме инфицированного человека хламидия может персистировать внутриклеточно, при этом функционирование инфицированных клеток не нарушается. При неблагоприятных условиях, снижении защитных сил организма персистирование сменяется интенсивным размножением хламидий, разрушением инвазированных ими клеток эпителия, приводя к воспалению слизистых респираторного тракта. Микроорганизм может проникать в кровь, вызывать интоксикацию, приводить к формированию осложнений.

За последние 20 лет появились сообщения о связи широкого спектра неинфекционных заболеваний человека с инфекцией *C. pneumoniae*, включая: атеросклеротический кардиосклероз, сердечно-сосудистые заболевания, рассеянный склероз, бронхиальную астму, болезнь Альцгеймера, синдром хронической усталости и другие. Однако полностью подтвердить причинно-следственную связь между данными заболеваниями и инфекцией *C. pneumoniae* пока не удалось.

Клиника. Инкубационный период при респираторном хламидиозе обычно составляет от 3 до 4 недель; иногда он может укорачиваться. В большинстве случаев инфекции респираторного тракта, вызванные *C. pneumoniae*, протекают бессимптомно или в легкой форме, хотя могут возникать тяжелые осложнения, требующие госпитализации. Редко заболевание может протекать тяжело, приводить к летальному исходу. Заболевания, вызванные *C. pneumoniae*, могут протекать как в острой, так и хронической формах. К клиническим формам острого заболевания относятся: бессимптомная (латентная), назофарингеальная, пневмоническая. Хронический пневмохламидиоз проявляется в легочной (бронхиальная астма, хронический астматический бронхит) и сердечно-сосудистой (коронарная болезнь, эндокардиты) формах.

Наиболее частые клинические проявления инфекции *C. pneumoniae*: кашель, лихорадка, головная боль, недомогание. Заболевание может протекать в виде ринита, ларингита, фарингита, пневмонии. Начало заболевания, как правило, постепенное, длительное. Пациенты жалуются на постоянный кашель и общее недомогание в течение нескольких недель или месяцев, несмотря на проводимую антибактериальную терапию.

При пневмонии отмечаются острое начало, быстрое повышение температуры тела до 38,5-40°C, выраженная интоксикация, слабость, мышечно-суставные боли. Сухой кашель постепенно становится влажным, беспокоят боли в грудной клетке, одышка. При аускультации в легких выслушиваются сухие и влажные хрипы. Рентгенологически выявляются признаки очагового поражения легких. В периферической крови регистрируется нейтрофильный лейкоцитоз (до $10-20 \times 10^9/\text{л}$).

Хронический пневмохламидиоз протекает в виде рецидивирующих бронхитов и бронхиолитов с явлениями бронхоспазма, приступами бронхиальной астмы.

К тяжелым осложнениям респираторного хламидиоза относятся: обострение бронхиальной астмы, энцефалит, миокардит.

Диагностика. Диагностические исследования на инфекцию *Chlamydia pneumoniae* проводятся с использованием культуральных, серологических или молекулярно-биологических методов.

Таблица 17. – Лабораторная диагностика респираторного хламидиоза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Бактериоскопический (цитологический, морфологический) метод (окраска по Романовскому-Гимза) при световой или электронной микроскопии	Выявление морфологических структур хламидий в пораженных эпителиальных клетках респираторного тракта (тельца Гальбедштедтера-Провачека), содержащие округлые или полукруглые крупные ретикулярные тельца сине-фиолетового цвета и мелкие элементарные тельца красно-фиолетового цвета

Метод исследования	Клинико-диагностическое значение
Прямой иммунофлюоресцентный метод (ПИФ) и непрямой иммунофлюоресцентный метод (НИФ)	Выявление антигенов хламидий в пораженных клетках эпителия и вне их
Культуральный метод – получение культуры <i>C. pneumoniae</i> на культивируемых клеточных линиях (L-929, McCoy, Hela229, Herp-2 и др.).	Выделенные изоляты идеально подходят для генотипирования и тестирования чувствительности к противомикробным препаратам. Низкая чувствительность. Выполняется в специализированных лабораториях
Молекулярно-биологический метод (ПЦР) в режиме реального времени	Выделение ДНК <i>Chlamydia pneumoniae</i> , предпочтительный метод для диагностики острой инфекции
Серологические тесты (РСК, РНГА, РНИФ, ИФА): парные сыворотки	Недостаточная специфичность. Не оптимальны для принятия решения о лечении

Дифференциальная диагностика проводится с поражением респираторного тракта другой этиологии. Пневмохламидиоз, протекающий в виде ринофарингита и ринофаринготрахеита, следует дифференцировать с гриппом и другими ОРЗ. Клиническая картина пневмонической формы пневмохламидиоза имеет большое сходство с пневмониями другой этиологии.

Лечение. Болезнь, вызванная *Chlamydia pneumoniae*, в большинстве случаев проходит самостоятельно, без обращения за медицинской помощью.

К препаратам, активным в отношении *Chlamydia pneumoniae*, относятся:

1. Макролиды (азитромицин).
2. Тетрациклины (тетрациклин и доксициклин).
3. Фторхинолоны.

Антибактериальные препараты назначаются в стандартных дозировках, курсом 10-14 дней. *C. pneumoniae* проявляет естественную резистентность *in vitro* к следующим

антибиотикам, лечение которыми не рекомендуется: пенициллин, ампициллин, сульфаниламидные препараты.

Для респираторного хламидиоза типично возникновение рецидивов заболевания после завершения курса антибактериальной терапии. Доказано, что рецидив инфекции после лечения связан с восстановлением жизнеспособности внутриклеточных бактерий *Chlamydia pneumoniae*. В такой ситуации рекомендуется повторный курс лечения.

Специфическая профилактика заболевания отсутствует.

2.3.6. Микоплазмоз респираторный (*Mycoplasma pneumoniae*)

Микоплазменная инфекция – это группа заболеваний, вызываемых микоплазмами и характеризующихся преимущественным поражением легких, мочеполовой системы, а также разных органов плода.

Коды МКБ-10:

J20.0 Острый бронхит, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*.

J15.7 Пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*.

A49.3 Инфекция, вызванная микоплазмой, неуточненной локализации.

B96.0 *Mycoplasma pneumoniae* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

Этиология

Mycoplasma pneumoniae относится к классу Mollicutes, порядку Mycoplasmatales, семейству Mycoplasmataceae и роду *Mycoplasma*, является мембрано-ассоциированным микроорганизмом, способным к саморепликации и длительной персистенции в восприимчивом организме. Эти микроорганизмы не имеют клеточной стенки, характеризуются полиморфизмом микроструктур и многообразием форм репродукции. Жизненный цикл микоплазм может включать длительное внутриклеточное пребывание, в связи с чем ранее считалось, что микоплазмы занимают промежуточное положение между вирусами и бактериями. Из 80 видов микоплазм, выделяемых от человека, животных, птиц и из внешней среды, в инфекционной патологии

человека наиболее значимы *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. fermentans* и *M. genitalium*.

Mycoplasma pneumoniae – грамотрицательная бактерия веретенообразной формы с простым строением, лишенная клеточной стенки. Она состоит из трехслойной клеточной мембраны, цитоплазмы, рибосом и нуклеоида, содержащего сверхмаленький геном, представленный двухцепочечной ДНК с 687 генами. Длина клетки в среднем равна 1-2 мкм, ширина – 0,1-0,2 мкм. Объем клетки составляет менее 5% от объема типичной бациллы. Маленький размер микоплазмы не позволяет ее обнаружить с помощью световой микроскопии.

Микоплазма размножается бинарным делением, цикл репликации длительный (занимает 6 ч). Микоплазма чувствительна к действию тепла, имеет период полужизни менее 2 минут при 50°C и теряет жизнеспособность в течение 1 недели при комнатной температуре, но может выживать в течение нескольких лет при -20°C, хотя оптимальное условие для длительного хранения – температура -70°C. Микоплазма чувствительна также к УФО, рентгеновским лучам, дезинфицирующим и моющим средствам, солям золота и антибиотикам, не угнетающим синтез клеточной стенки, но погибает при повторном замораживании.

Эпидемиология. Микоплазменные пневмонии, по данным ВОЗ, составляют 10-20% от общего числа пневмоний. Заболевания, вызванные данными возбудителями, не поддаются лечению антибактериальными препаратами широкого спектра действия. Летальность при микоплазменной пневмонии составляет 1,4%. Инфекция, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*, распространена повсеместно, как эндемически в крупных городских районах, так и эпидемически – с циклическими подъемами заболеваемости каждые 3-7 лет.

Источники инфекции:

- больной человек, в том числе с бессимптомными формами;
- здоровые носители;
- реконвалесценты, в том числе после курса антимикробной терапии.

Возможно длительное асимптомное носительство *Mycoplasma pneumoniae* у детей и взрослых, которое способствует распространению инфекции и сохранению ее в дыхательных путях в течение нескольких недель или месяцев, у иммуносупрессивных пациентов – в течение нескольких лет после первичной инфекции.

Механизм передачи может быть:

- аэрогенным (основной);
- контактным (возможен);
- гемоконтактным (возможен).

Пути передачи:

- возд ушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре);
- воздушно-пылевой (менее распространен, *Mycoplasma pneumoniae* быстро погибает в высушенном состоянии);
- контактно-бытовой (через загрязненные руки и предметы пациента);
- вертикальный (трансплацентарно и интранатально).

Для передачи инфекции нужны длительный близкий контакт и более продолжительное время по сравнению с другими респираторными возбудителями. Наиболее часто вспышки инфекции регистрируются в закрытых и полужакрытых скученных коллективах. Для микоплазменной инфекции характерно внутрисемейное распространение, когда первично заболевает ребенок дошкольного или школьного возраста. Заражение других членов семьи возникает в 75% случаев, частота передачи достигает 84% у детей и 41% у взрослых с интервалом в 2-4 недели между каждым эпизодом заболевания.

Инфицированный человек контагиозен за 2-8 дней до начала клинических проявлений, наиболее интенсивно он выделяет возбудителя в период активной симптоматической инфекции.

Индекс контагиозности в закрытом коллективе составляет в среднем 25-40%.

Сезонность: заболевание регистрируется круглогодично, с подъемом заболеваемости в осенне-зимний период, начиная с октября по март, достигая пика в ноябре.

Иммунитет – типоспецифический, перенесенное заболевание не приводит к формированию стойкого пожизненного иммунитета, возможны повторные случаи заболевания.

Патогенез. Заболевание начинается с попадания *M. pneumoniae* на слизистую респираторного тракта. Одним из основных факторов вирулентности *Mycoplasma pneumoniae* считается клеточная адгезия – прилипание микоплазмы к эпителию дыхательного тракта. Этот механизм защищает микоплазму от действия мукоцилиарного клиренса и считается началом болезни. Наиболее часто это происходит воздушно-капельным путем, через дыхательные пути. Уже через 24 часа после заражения начинается прилипание *M. pneumoniae* к эпителию респираторного тракта при помощи белка P1 – основной структурный компонент «органеллы прикрепления», который играет также большую роль в формировании иммунного ответа на патоген. Существование множественных вариаций белка P1 *M. pneumoniae* объясняет кратковременность постинфекционного иммунитета при данной инфекции. После прикрепления к рецепторам и мембране эпителиоцитов дыхательных путей липидные компоненты мембраны микоплазмы диффундируют в клеточную мембрану хозяина, а стеролы клетки хозяина поступают в мембрану микоплазмы. В момент прикрепления клетка вытягивается и располагается между ресничками эпителиальных клеток, что позволяет микоплазмам колебаться вместе с ресничками и не выноситься с отгоняемой ресничками слизью. Расположение микоплазмы в инвагинатах клеточной мембраны и окружение ресничками эпителия защищает микоплазму от действия антител хозяина. После проникновения в клетки реснитчатого эпителия микоплазма размножается в их цитоплазме, образуя микроколонии. В фагоцитирующих клетках микоплазма может длительное время персистировать и заноситься в разные органы.

Перекись водорода и супероксид, вырабатываемые *M. pneumoniae*, повреждают эпителий и приводят к воспалению. В последнее десятилетие исследования по

изучению патогенности *M. pneumoniae* позволили выделить уникальный для микроорганизмов специфический CARDS-токсин (community acquired respiratory distress syndrome toxin), который вызывает вакуолизацию клеток бронхиального эпителия и снижает двигательную активность ресничек. CARDS-токсин обладает прямым цитотоксическим действием на эпителий слизистой оболочки респираторного тракта и вызывает обширные зоны перибронхиального и периваскулярного воспаления. Была выявлена прямая зависимость между количеством CARDS-токсина, выделяемого *M. pneumoniae*, и тяжестью поражения легочной ткани. Анализ структуры указывает на то, что CARDS-токсин обладает сходством аминокислотной последовательности с экзотоксином *Bordetella* коклюша (коклюшный токсин). Цитотоксическое действие *M. pneumoniae* проявляется клинически сухостью в носу, першением в горле и сухим, отрывистым кашлем, что обычно ассоциируется с ранней микоплазменной инфекцией.

Клиника. Инкубационный период составляет 1-4 недели, чаще 14-21 день. Описаны вспышки микоплазменной инфекции с инкубационным периодом всего 4 дня и свыше 4 недель.

Микоплазменная инфекция имеет самые разнообразные клинические проявления: от асимптомной формы до фатальной пневмонии и широкого спектра внелегочных заболеваний. Чаще возбудитель вызывает поражение верхних и/или нижних дыхательных путей с развитием пневмонии средней степени тяжести.

Классификация микоплазменной инфекции:

1. Микоплазмоз респираторный, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*:

- 1) острое респираторное заболевание;
- 2) пневмония.

2. Микоплазмоз урогенитальный (негонококковый уретрит, уреаплазмоз, простатит, вагинит, кольпит, цервицит и др.).

Острое респираторное заболевание. Поражение верхних дыхательных путей при микоплазменной инфекции может проявляться разными синдромами. Чаще ведущий клинический

вариант инфекции – фарингит. Реже развиваются микоплазменные ринит, синусит, средний отит, мирингит (воспаление барабанной перегородки), который может быть буллезным, и ларингит. Следует отметить, что симптоматика поражения верхних дыхательных путей при микоплазменной инфекции имеет мало специфических черт и практически не отличается от таковых при аналогичных заболеваниях иной этиологии.

В педиатрической практике чаще наблюдается постепенное начало заболевания. В первые дни появляются жалобы на вялость, сонливость ребенка при нормальных цифрах температуры тела. Отмечаются катаральные явления: боль при глотании, заложенность носа и слизистое отделяемое из носа. Ребенка могут беспокоить болезненные ощущения в мышцах и области поясницы. Однако наиболее яркий клинический симптом при микоплазменной инфекции – сухой, приступообразный, интенсивный кашель. Нередко пациенты жалуются на боль за грудиной во время кашля и рвоту в конце приступа. Такое проявление респираторного микоплазмоза по типу острой респираторной инфекции может продолжаться 2-4 недели, а иногда и дольше.

Микоплазменная пневмония. При развитии пневмонии начало заболевания может быть постепенным, с нормальной или субфебрильной температурой тела и нарастанием симптомов в течение нескольких дней, или острым, с фебрильной лихорадкой и гриппоподобными симптомами. Микоплазменная пневмония в начале заболевания характеризуется общим недомоганием, слабостью, головной болью, миалгией, часто першением или болью в горле, могут быть боли в животе, тошнота, рвота и разжиженный стул. В ряде случаев отмечаются головная боль и другие симптомы интоксикации. Кашель сначала сухой, редкий, в виде покашливания, постепенно (в течение 3-5 дней) становится частым, назойливым, изнуряющим, непродуктивного характера, приводит к болям за грудиной и в эпигастральной области, может быть спазматическим, коклюшеподобным, заканчиваться рвотой, но без реприз. Кашель усиливается в

вечернее и ночное время, носит упорный характер. На второй неделе заболевания он становится малопродуктивным, наблюдается выделение слизистой или слизисто-гнойной мокроты, иногда с прожилками крови. Длительность кашля составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Симптомы интоксикации чаще отсутствуют или слабо выражены. Не характерно развитие дыхательной недостаточности.

В течение первой недели болезни аускультативные изменения в легких могут отсутствовать. Выслушиваются ослабленное или жесткое дыхание, рассеянные, сухие, локализованные, влажные хрипы в легких (могут быть разнокалиберные, но преимущественно мелко- и среднепузырчатые), крепитация. При плеврите отмечается шум трения плевры. У ряда пациентов хрипы в легких могут отсутствовать на протяжении всего заболевания. Пневмонии часто сопутствует бронхит. Возможны разные морфологические варианты микоплазменной пневмонии: очаговая, очагово-сливная, интерстициальная, сегментарная и долевая (редко). Чаще поражаются нижние доли, особенно правого легкого. Инфильтрация легочной ткани неомогенная, с нечеткими контурами, в большинстве случаев неинтенсивная, может быть двусторонней. Характерны перибронхиальная инфильтрация и усиление легочного рисунка. Возможно вовлечение в процесс плевры как в виде сухого плеврита, так и с появлением небольшого выпота, интерлобита. У трети пациентов наблюдается прикорневая лимфаденопатия. У взрослых в возрасте от 20 до 49 лет без сопутствующих заболеваний в 0,5-2% случаев микоплазменной инфекции развивается фульминантная пневмония. Среди детей она чаще встречается у подростков мужского пола на фоне табакокурения.

Внелегочные проявления микоплазменной инфекции. Примерно 25% инфицированных *Mycoplasma pneumoniae* лиц могут иметь внелегочные проявления в разные сроки от начала заболевания, даже при отсутствии респираторной инфекции. Поражения желудочно-кишечного тракта, которые проявляются тошнотой, рвотой, болью в животе и водянистой

диареей, отмечающейся до нескольких раз в сутки и не приводящей к обезвоживанию.

Поражения кожи и слизистых оболочек. Обычно это самокупирующиеся состояния, но в ряде случаев развиваются тяжелые формы в виде синдрома Стивенса-Джонсона, язвенного стоматита, буллезной экзантемы. При микоплазменной инфекции редко может развиваться erythema marginatum, напоминающая кольцевидную эритему при ревматической лихорадке, описаны случаи узловатой эритемы.

Неврологические заболевания у детей наиболее часто проявляются энцефалитами. Энцефалит с ранним началом, при котором неврологическая симптоматика появляется в первые 7 суток от начала лихорадки, и энцефалит с поздним началом и развитием симптоматики на 8-й день болезни и позднее. У пациентов с энцефалитом в большинстве случаев показатели цереброспинальной жидкости в норме. Реже наблюдается асептический менингит, который характеризуется мононуклеарным плеоцитозом до 200×10^6 клеток/л в спинномозговой жидкости (иногда до 900×10^6 клеток/л), повышенным уровнем белка до 0,7-0,8 г/л (иногда до 1,7 г/л и более).

Поражение суставов у детей с микоплазменной инфекцией наблюдается не часто, реже чем у взрослых. Как правило, протекает в виде моноартритов, полиартритов или мигрирующих артритов, напоминающих острую ревматическую лихорадку.

Сердечно-сосудистые проявления включают перикардит, эндокардит, миокардит и характеризуются болью в груди, нарушением ритма и проводимости, развитием застойной сердечной недостаточности. В странах Азии нередки случаи болезни Кавасаки, ассоциированной с микоплазменной инфекцией.

К редким внелегочным проявлениям относятся гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, мононуклеозоподобный синдром, ассоциированный с *Mycoplasma pneumoniae*.

Клинически он не отличается от инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр.

Редко микоплазменная инфекция у детей и взрослых приводит к фатальным случаям вследствие поражения разных органов и систем, развития полиорганной недостаточности, даже при отсутствии пневмонии.

Диагностика. Для лабораторной диагностики используется следующий биологический материал пациента – слизь из глотки, носоглотки, мокрота, аспираты трахеи, бронхоальвеолярный лаваж, плевральный выпот, биоптаты легочной ткани. Самый специфичный и чувствительный метод лабораторной диагностики микоплазменной пневмонии – микробиологическое исследование («золотой стандарт»). Однако выделение культуры *Mycoplasma pneumoniae* сопряжено с рядом трудностей. Во-первых, при микоплазменных пневмониях у половины пациентов отмечается сухой кашель. Во-вторых, для выделения *M. pneumoniae* из клинического материала (мокрота, плевральная жидкость, легочная ткань, смывы с задней стенки глотки) требуются исключительно богатые среды, способные обеспечить микоплазмы источниками энергии, удовлетворяющие их потребность в стеролах и фосфолипидах. В-третьих, даже несмотря на богатый состав сред, *M. pneumoniae* растет крайне медленно, требует 7-14 суток, а часто и гораздо более длительных сроков инкубации. И, наконец, с учетом способности *M. pneumoniae* к персистенции ее выделение не является 100% подтверждением острой микоплазменной инфекции.

Таблица 18. – Методы лабораторной диагностики микоплазменной инфекции

<i>Метод диагностики</i>	<i>Клинико-лабораторное значение</i>
Культуральный метод	Используются питательные среды, культуры клеток и куриных эмбрионов. Низкая чувствительность (40-60%). В рутинной клинической практике не используется

<i>Метод диагностики</i>	<i>Клинико-лабораторное значение</i>
Обнаружение ДНК возбудителя (ПЦР)	Позволяет верифицировать этиологию заболевания
Серологические тесты (ИФА), РСК, МИФ	Выявление АТ применяют для ретроспективной диагностики и ретроспективного анализа природы эпидемических вспышек

Для обнаружение специфических АТ к *M.pneumoniae* применяют ИФА (качественные, полуколичественные и количественные тесты), РСК, МИФ. При серологических исследованиях для определения антител наибольшую специфичность имеют количественные тесты с одновременным исследованием двух образцов крови, взятых в динамике с интервалом 3-4 недели (парные сыворотки). При первичном инфицировании сначала появляются антитела класса М, затем – G и в последнюю очередь – А. По мере угасания иммунного ответа происходит снижение концентрации (титра) антител каждого из классов. Иммунный ответ при повторном проникновении возбудителя характеризуется быстрым нарастанием титра антител классов G и А, практически полным отсутствием антител класса М. В результате адекватной терапии наблюдается 2-3-кратное снижение антител классов М или G и А, что указывает на ее успешное проведение. Если уровень IgA не падает после проведенного лечения, это указывает на хроническую инфекцию или персистирующую форму инфекции.

Применение двух взаимодополняющих методов – оптимальный подход для подтверждения диагноза инфекции. Так, выявление высокого уровня антител к *M. pneumoniae* в сыворотке крови в сочетании с выявлением ДНК возбудителя в отделяемом респираторного тракта методом ПЦР позволяет достоверно подтвердить диагноз *M. Pneumoniae*-инфекции.

Лечение. Наиболее эффективно этиотропное лечение, начатое в первые 3-4 дня заболевания.

К антибактериальным препаратам, активным в отношении *Mycoplasma pneumoniae*, относятся:

1. Макролиды (азитромицин – 500 мг в первый день, со второго по пятый день лечения – 250 мг, курс – 5 дней (I);

кларитромицин – 250-500 мг 2 раза в день, 7-14 дней; джозамицин – 500 мг 3 раза в сутки, 10-14 дней).

2. Тетрациклины (доксциклин – по 100 мг 1-2 раза в сутки, 7-10 дней).

3. Фторхинолоны: левофлоксацин – по 250-500 мг 1 раз в день, 7-14 дней; моксифлоксацин – 400 мг 1 раз в день, 7-14 дней.

Продолжительность терапии микоплазменной пневмонии зависит от степени тяжести и течения заболевания, т. е. выбирается индивидуально. Как правило, рекомендуется курс лечения на протяжении 10-14 дней. Доказано и общепризнано мировой практикой, что антибактериальная терапия пневмоний, вызванных внутриклеточными агентами, должна быть достаточно продолжительной, перекрывающей по времени не менее 2 циклов возможного внутриклеточного пребывания возбудителя. Поэтому при лечении микоплазменных пневмоний длительность применения антибиотика составляет 14 дней. При лечении осложненных пневмоний, генерализованных микоплазмозов, некоторых внелегочных поражений применяют и более продолжительные курсы антибактериальной терапии.

Патогенетическая терапия. При наличии интоксикационного синдрома и дегидратации назначается инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с целью дезинтоксикации и/или регидратации.

При упорном затяжном течении микоплазменной пневмонии с противовоспалительной целью показано назначение преднизолона из расчета 0,5-1 мг/кг/сутки внутрь (не более 60 мг/сутки) коротким курсом с быстрой отменой.

Симптоматическая терапия. При частом надсадном непродуктивном кашле необходимо использовать противокашлевые лекарственные средства, при влажном кашле с густой трудноотделяемой мокротой – муколитики: амброксол, ацетилцистеин (внутрь или ингаляционно). При развитии бронхообструктивного синдрома следует назначать бронхолитическую терапию.

Назначается лечебная физкультура, массаж грудной клетки и по показаниям физиотерапевтическое лечение.

Профилактика

Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика включает соблюдение режима дня, полноценный сон, прогулки на свежем воздухе (не менее 2 часов в день), рациональное питание с достаточным количеством свежих овощей и фруктов, полиненасыщенных жирных кислот. В очаге микоплазменной инфекции проводится влажная уборка и проветривание. Необходимо избегать скученности людей, исключить активное и пассивное табакокурение. Карантин в детском учреждении не накладывается. Пациент допускается в детский коллектив по выздоровлению. Химиопрофилактика заключается в назначении макролидов или доксициклина лицам из группы риска по развитию тяжелого заболевания, имевшим близкий контакт с заболевшим микоплазменной инфекцией, например детям с серповидно-клеточной анемией, асплениями.

2.3.7 COVID-19

COVID-19 – это острая вирусная инфекция, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2, которая характеризуется широким спектром клинических проявлений от бессимптомных форм до крайне тяжелого поражения органов дыхания с развитием тяжелых осложнений.

Коды по МКБ-10:

U07.2 COVID-19, вирус не идентифицирован.

U09.9 Состояние после COVID-19 неуточненное.

U08.9 Личный анамнез COVID-19 неуточненный.

B34.2 Коронавирусная инфекция неуточненной локализации.

U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован.

U12.9 Побочные эффекты при терапевтическом применении вакцины против COVID-19 неуточненные.

U10.9 Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19 неуточненный.

U08 Личный анамнез COVID-19.

U09 Состояние после COVID-19.

U11 Необходимость иммунизации против COVID-19.

U10 Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19.

U12 Побочные эффекты при терапевтическом применении вакцины против COVID-19.

Этиология. Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, принадлежит к семейству Coronaviridae, относится к линии Beta-CoV В. Как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV), вирус отнесен ко II группе патогенности.

Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79%.

Морфология вирионов коронавирусов. Оболочечные вирусные частицы имеют округлую плеоморфную форму. Булавовидные поверхностные пепломеры, формирующие «зубцы короны» длиной из тримеров гликопротеина S. Белок М – трансмембранный (рис. 3).

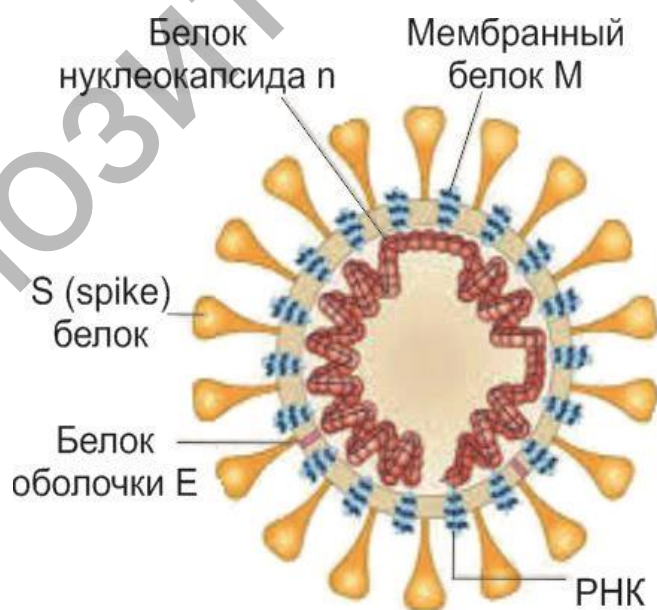


Рисунок 3. – Структура SARSCov-2

Пентамеры белка Е формируют ионные каналы и представляют собой важный фактор вирулентности коронавируса. Нуклеокапсид спиральной симметрии формируется фосфорилированным белком N в комплексе с геномной вирионной РНК.

При комнатной температуре (20-25°C) SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на разных объектах окружающей среды в высушенном виде до 3 суток, в жидкой среде – до 7 суток. Вирус остается стабильным в широком диапазоне значений pH (до 6 дней при значении pH от 5 до 9, до 2 дней при pH4 и pH11). При температуре +4°C стабильность вируса сохраняется более 14 дней. При нагревании до 37°C полная инаktivация вируса происходит в течение 1 дня, при 56°C – в течение 45 минут, при 70°C – в течение 5 минут. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению и действию разных дезинфицирующих средств в рабочей концентрации.

Структура генома SARS-CoV-2 со временем претерпевает изменения за счет мутаций. Большинство изменений не влияют или практически не влияют на свойства вируса. Однако некоторые изменения могут затрагивать важные биологические свойства вируса, например его способность к распространению, связанные с этим уровень контагиозности, снижать эффективность вакцин, терапевтических препаратов, средств диагностики или иных медико-санитарных и социальных мер.

ВОЗ совместно с партнерами, экспертными сетями, национальными органами, учреждениями и исследовательскими кругами проводит мониторинг и оценку эволюции вируса SARS-CoV-2 с января 2020 г. Появление в конце 2020 г. новых вариантов вируса, ставших источником повышенного риска для глобального общественного здравоохранения, подтолкнуло к выделению отдельных вариантов вируса, вызывающих интерес (ВВИ), и вариантов, вызывающих озабоченность (ВВО).

Варианты, вызывающие озабоченность (ВВО), приводят:

- к росту трансмиссивности или неблагоприятных изменений в эпидемиологии COVID-19; ИЛИ

- к росту вирулентности или изменений в клинических проявлениях заболевания; ИЛИ
- к снижению эффективности медико-санитарных и социальных мер или имеющихся средств диагностики, вакцин и терапевтических препаратов (ВОЗ).

Варианты вируса, классифицированные как вызывающие озабоченность: Альфа, Бета, Гамма, Дельта.

Вариант Альфа впервые появился в Соединенном Королевстве, в сентябре 2020 г., вариант Бета – в Южной Африке, в мае 2020 г., вариант Гамма – в Бразилии, в ноябре 2020 г., вариант Дельта – в Индии, в октябре 2020 г.

Новый вариант коронавируса B.1.1.529, названный «Омикрон», впервые обнаружен в Южной Африке в конце ноября 2021 г. Он классифицирован как вариант, вызывающий обеспокоенность в связи с выявлением в нем новых мутаций, способных привести к изменению биологических свойств вируса, таких как более высокая заразность и утяжеление течения COVID-19.

Текущее состояние знаний о варианте «Омикрон» находится на стадии накопления и анализа реальных клинических данных.

Эпидемиология. С декабря 2019 г. по март 2020 г. наиболее широкое распространение SARS-CoV-2 получил на территории КНР, где подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях. Наибольшее количество заболевших выявлено в Юго-Восточной части КНР с эпицентром в провинции Хубэй (84% от общего числа случаев в КНР).

С конца января 2020 г. во многих странах мира стали регистрироваться случаи заболевания COVID-19, преимущественно связанные с поездками в КНР. В конце февраля 2020 г. резко осложнилась эпидемиологическая обстановка по COVID-19 в Южной Корее, Иране и Италии, что в последующем привело к значительному росту числа случаев заболевания в других странах мира в связи с поездками в эти

страны. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19.

Основной *источник инфекции* – больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Наибольшую опасность для окружающих представляет человек в последние два дня инкубационного периода и первые дни болезни.

Передача инфекции осуществляется:

- воздушно-капельным путем;
- воздушно-пылевым путем;
- контактным путем.

Доминирующий путь передачи SARS-CoV-2 – воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 метров) расстоянии. Контактный путь передачи реализуется во время рукопожатий и при других видах непосредственного контакта с инфицированным человеком, а также через пищевые продукты, поверхности и предметы, контаминированные вирусом. По имеющимся научным данным, возможен фекально-оральный механизм передачи вируса. РНК SARS-CoV-2 обнаруживалась в образцах фекалий заболевших, как и при других инфекциях, вызванных высокопатогенными коронавирусами.

Установлена роль COVID-19 как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. Медицинские работники подвергаются самому высокому риску инфицирования, поскольку в процессе выполнения профессиональных обязанностей имеют длительный аэрозольный контакт.

Существует высокий риск формирования эпидемических очагов COVID-19 в организованных коллективах (образовательные учреждения, дома престарелых, психоневрологические диспансеры, общежития, медицинские организации, воинские коллективы) в случае нарушения санитарно-противоэпидемического режима.

Выделение вируса от инфицированного человека максимально первые 1-3 дня от начала болезни и может начинаться за 48 часов до начала заболевания. Выделение вируса обычно продолжается до 12 дней в легких/умеренных

случаях и в течение >2 недель в тяжелых случаях. У выздоровевших пациентов полимеразная цепная реакция (ПЦР) может быть положительной после исчезновения симптомов. Подавляющее большинство случаев заражения возникает при контакте с клинически манифестированными случаями (у 1-5% из 38 000 близких контактов развивается COVID-19). Чаще передача осуществляется в семейных кластерах (75-85% кластеров).

Восприимчивость высокая.

Сезонность. В ходе распространения инфекции не выявлено явной сезонности нарастания заболеваемости. Предполагается более интенсивное распространение инфекции в период сезонной скученности населения.

Распространенность. Заболевание встречается на всех заселенных континентах. Более интенсивное распространение отмечается в высокоурбанизированных странах.

Патогенез заболевания изучен не полностью. Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальный этап заражения – проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы. Однако основная и быстро достижимая мишень – альвеолярные клетки II типа легких, что определяет развитие пневмонии. Обсуждается также роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2. Поражение интерстициальной и альвеолярной ткани легких приводит к развитию дыхательной недостаточности вследствие нарушения газообмена.

Выделяют 3 стадии в течении COVID-19. Первая стадия болезни соответствует началу заболевания и представлена симптомами поражения верхних дыхательных путей. В случае адекватного ответа врожденного иммунитета данная стадия может закончиться полным выздоровлением пациента. Однако у части пациентов заболевание прогрессирует в развитие 2 стадии – пневмонии и диссеминированного воспаления.

В третьей стадии COVID-19 характеризуется возникновением «цитокинового шторма», сепсис-подобного синдрома, ОРДС, ДВС-синдрома, формированием полиорганной недостаточности. Развитие второй и третьей стадии заболевания свидетельствует о несостоятельности факторов врожденного и адаптивного иммунного ответа. Возникновение второй и третьей стадий заболевания всегда связано с риском наложения вторичной бактериальной инфекции. Нетяжелое поражения верхних отделов респираторного тракта появляется на первой неделе заболевания, пневмония возникает, как правило, на второй неделе заболевания, «цитокиновый шторм» и связанные с ним тяжелые проявления COVID-19 – сепсис, ОРДС, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность – возникают после формирования пневмонии в течение первого месяца от начала заболевания.

Инкубационный период COVID-19 составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5-7 суток. Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов ОРВИ:

- повышение t тела ($>90\%$);
- кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев;
- одышка (30%);
- утомляемость (40%);
- ощущение заложенности в грудной клетке ($>20\%$).

Могут отмечаться также боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита.

Среди первых симптомов могут быть миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (2-3%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела.

Формы клинического течения инфекции COVID-19 по степени тяжести:

1. *Бессимптомная форма* характеризуется отсутствием жалоб. При этом могут отмечаться признаки заболевания в виде рентгенологических изменений органов грудной клетки,

незначительные изменения показателей лабораторных исследований крови.

2. *Легкая форма.* Острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей) с температурой тела ниже 38,5°C, слабостью, аносмией, наличием лихорадочно-интоксикационного и катарального синдромов (кашель сухой или со скудной мокротой, заложенность носа или ринорея, боли в горле, конъюнктивит и т. д.) без признаков нарушения функции внутренних органов.

3. *Среднетяжелая форма.*

3.1 *Острая респираторная вирусная инфекция* с температурой тела выше 38,5°C, кашлем, выраженной слабостью и лихорадочно-интоксикационным синдромом.

3.2 *Нетяжелая пневмония без дыхательной недостаточности* и признаков нарушения функции внутренних органов, подтвержденная методами лучевой диагностики (рентгенография, компьютерная томография (далее – КТ), сохранением сознания, отсутствием заторможенности, ЧД не более 22 в минуту, ЧСС более 55 и менее 110 ударов в 1 минуту; отсутствием боли в грудной клетке и кровохарканья, процентом сатурации кислорода (далее – SaO₂) не менее 95% (по данным пульсоксиметрии); систолическим артериальным давлением выше 90 мм рт. ст.; содержанием лейкоцитов в общем анализе крови более 4,0×10⁹/л или менее 20,0×10⁹/л; лимфоцитов более 1,0×10⁹/л.

4. *Тяжелая форма.*

4.1 *Тяжелая пневмония, подтвержденная методами лучевой диагностики (рентгенография, КТ), с признаками дыхательной недостаточности, снижением уровня сознания, выраженной слабостью, одышкой, ЧД более 22/мин; spo₂<94%, индексом оксигенации (далее – PaO₂ /FiO₂)<300 мм рт. ст.; прогрессированием изменений в лёгких по данным КТ, рентгенографии; нестабильной гемодинамикой (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час); содержанием лактата артериальной крови >2 ммоль/л; риском развития органной недостаточности по шкале qSOFA >2 баллов.*

4.2 Острый респираторный дистресс-синдром (далее – ОРДС) – появление или усугубление дыхательной недостаточности в течение 5-7 дней от начала заболевания, двусторонние затемнения при рентгенологическом исследовании лёгких и снижение индекса оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст.):

- легкий ОРДС: $200 \text{ мм рт. ст.} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и ≤ 300 мм рт. ст.;
- умеренный ОРДС: $100 \text{ мм рт. ст.} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и ≤ 200 мм рт. ст.;
- тяжелый ОРДС: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ мм рт. ст.

Осложнения COVID-19: сепсис; септический шок; микозы (инвазивный аспергиллёз, инвазивный кандидоз); тромбоэмболия легочной артерии; повреждение миокарда; острый инфаркт миокарда; дыхательная (гипоксемия), сердечно-сосудистая, почечная, печеночная недостаточность, полиорганная недостаточность; тромбоцитопения; нарушение сознания и другие.

Прогноз. Прогноз заболевания серьезный. Заболевание мало предсказуемо. Летальность в разных регионах мира колеблется от 3,6 до 5,0%. При этом, согласно данным итальянских специалистов, летальность среди мужчин выше (6%) в сравнении с летальностью женщин (4,8%). Влияние сопутствующей патологии многократно увеличивает уровень летальности. Так, у пациентов с сопутствующей патологией летальность может достигать 19,5%, в то время как у пациентов без таковой – 1,6%.

Факторы, отягчающие течение пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19:

- возраст пациентов старше 55 лет;
- наличие хотя бы одного из перечисленных сопутствующих заболеваний:
- морбидное ожирение ($\text{ИМТ} \geq 40$);
- сахарный диабет;
- хроническая кардиоваскулярная патология с сердечной недостаточностью;

- хроническая патология легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз);
- злокачественные новообразования;
- заболевание, лечение которого осуществляется с использованием иммуносупрессивных, глюкокортикоидных лекарственных средств;
- трансплантация солидных органов или костного мозга;
- ВИЧ-инфекция вне зависимости от уровня CD4 Т-лимфоцитов;
- туберкулез, вирусные гепатиты;
- онкогематологические и системные заболевания соединительной ткани.

На соотношение форм тяжести влияет стратегия эпиднадзора, использование методов лечения и других вмешательств, региональные демографические различия, вакцинация и эволюция вариантов SARS Cov-2.

Клинические особенности инфекции COVID-19 у детей

По имеющимся данным, дети болеют реже, с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации; заболевание у них протекает легче, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения. Дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19. Заболевание регистрируется (в том числе) и у новорожденных.

Факторы риска развития тяжелого течения инфекции COVID-19 у детей: неблагоприятный преморбидный фон (сопутствующие заболевания дыхательной системы, болезни сердечно-сосудистой системы, неврологические заболевания и нарушения, включая нейромышечные заболевания, энцефалопатию, многократно оперированные в периоде новорожденности и возрасте до года; перенесшие сепсис новорожденных; имеющие факторы риска присоединения бактериальной инфекции); болезни кроветворения; дети, постоянно получающие ГКС; сахарный диабет 1-го типа; наследственные заболевания; злокачественные

новообразования и онкогематологические заболевания; первичные и вторичные иммунодефицитные состояния; новорожденные и дети грудного возраста; недоношенные; дети, ранее перенесшие болезнь Кавасаки.

Подавляющее большинство случаев заболевания у детей связаны с контактами с заболевшими взрослыми. Наиболее частые симптомы у детей – лихорадка, непродуктивный кашель, возможно появление признаков интоксикации (миалгия, тошнота, слабость), у некоторых отмечаются боль в горле, заложенность носа, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея, рвота), «ковидные» пальцы (внешне похожи на отмороженные). Диарея у детей на фоне инфекции COVID-19 отмечается чаще, чем у взрослых. Патогномоничный для COVID-19 у взрослых симптом гипосмии/аносмии и/или дисгевзии отмечается и у детей, однако активных жалоб они в силу возраста не предъявляют. Выздоровление обычно наступает в течение 1-2 недель. Не менее четверти детей переносят инфекцию бессимптомно. Госпитализации в стационар требуют до 10% детей. Тяжелое течение отмечается в 1% случаев инфекции COVID-19 у детей, чаще всего осложненные формы болезни развиваются у детей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Клинически выраженная инфекция COVID-19 у детей проявляется следующими формами:

- острая респираторная вирусная инфекция;
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- пневмония с острой дыхательной недостаточностью;
- острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
- мультисистемный воспалительный синдром у детей (MBS-Д).

Осложнения:

- сепсис;
- септический (инфекционно-токсический) шок.

Различают легкое, среднетяжелое и тяжелое течение инфекции COVID-19. В большинстве стран при оценке тяжести руководствуются наличием или отсутствием признаков дыхательной недостаточности, развитием пневмонии и ОРДС,

выделяя бессимптомные, легкие, среднетяжелые, тяжелые (тяжелая пневмония) и критические формы (ОРДС, септический шок, сепсис, мультисистемный воспалительный синдром (MBC).

Мультисистемный воспалительный синдром нередко развивается в поздние сроки болезни. ПЦР определяет РНК SARS-CoV-2 не у всех пациентов с этой формой заболевания, однако почти у всех можно выявить антитела к возбудителю COVID-19.

Клинические проявления мультисистемного воспалительного синдрома у детей

Персистирующая лихорадка и системное воспаление с вовлечением в патологический процесс разных органов и систем – системы крови, сердечно-сосудистой и нервной системы, ЖКТ, почек, кожи. Лихорадка, обычно фебрильная, в ряде случаев сохраняется в течение 1-2 недель после начала заболевания или возобновляется после «светлого» промежутка.

Характерно появление полиморфной сыпи (чаще пятнистой, пятнисто-папулезной), возможно развитие конъюнктивита, склерита, лимфаденопатии, отечности ладоней и стоп. У пациентов может отмечаться боль в области сердца, за грудиной, в эпигастрии, иррадиирующая в спину, левое плечо, шею, кашель; одышка, усиливающаяся в горизонтальном положении пациента, цианоз, отеки как симптомы развития кардиоваскулярных осложнений.

При мультисистемном воспалительном синдроме поражение легких и дыхательная недостаточность (включая ОРДС) развиваются почти у 50% пациентов и являются доминирующей причиной смертности. Вместе с тем в ряде случаев изменения в легких, по данным КТ, минимальны, ОРДС отсутствует.

Кардиоваскулярные осложнения включают: микроангиопатию с тромбозом, миокардит, коронарит, перикардит, расширение или аневризмы коронарных артерий, сердечную недостаточность, аритмию, острый коронарный синдром, внезапную смерть. Острое повреждение миокарда сопровождается повышением кардиальных биомаркеров (поэтому важно определять у пациентов уровни тропонина и NT-proBNP).

Гастроинтестинальные симптомы включают боль в животе, рвоту, тошноту, диарею, одинофагию (боль за грудиной при глотании); клиническая картина сходна с проявлениями острого вирусного гастроэнтерита.

Поражение печени развивается у подавляющего большинства пациентов с гемафагоцитарным синдромом, варьируя от бессимптомного течения с повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови до развития острого поражения печени, печеночной недостаточности, печеночной энцефалопатии, тяжелой гипокоагуляции, отечно-асцитического синдрома, возникновения веноокклюзионной болезни. Возможно развитие серозного перитонита.

Возможно развитие острой почечной недостаточности, в связи с чем необходимо определение уровня креатинина, электролитов в сыворотке.

У ряда пациентов могут отмечаться возбудимость, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания, развитие цереброваскулита, ишемического или геморрагического инсульта.

При неконтролируемом течении мультисистемный воспалительный синдром у детей может осложниться шоком, сепсисом, привести к полиорганной недостаточности и гибели пациента.

Дифференциальная диагностика COVID-19. Необходимо дифференцировать новую коронавирусную инфекцию с гриппом, острыми вирусными инфекциями, вызываемыми вирусами из группы ОРВИ (риновирус, аденовирус, РС-вирус, человеческие мета-пневмовирусы, MERS-CoV, парагрипп), вирусными гастроэнтеритами, бактериальными возбудителями респираторных инфекций.

Диагностика. Диагноз устанавливается на основании клинических данных, эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований.

Стандартное определение случая заболевания COVID-19

Подозрительный на COVID-19 случай.

Клинические проявления острой респираторной инфекции (ОРИ) (температура (t) тела выше 37,5°C и один или более из следующих признаков: кашель – сухой или со скудной

мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO_2) $\leq 95\%$, боль в горле, заложенность носа или умеренная ринорея, нарушение или потеря обоняния (гипосмия или аносмия), потеря вкуса (дисгевзия), конъюнктивит, слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) при отсутствии других известных причин.

Вероятный случай COVID-19

1. Клинические проявления ОРВИ (t тела $> 37,5^\circ\text{C}$ и один или более признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, $\text{SpO}_2 \leq 95\%$, боль в горле, заложенность носа или умеренная ринорея, нарушение или потеря обоняния (гипосмия или аносмия), потеря вкуса (дисгевзия), конъюнктивит, слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) при наличии хотя бы одного из эпидемиологических признаков:

- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, находящимся под наблюдением по COVID-19, и в последующем заболевшим, который в последующем заболел;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19;
- наличие профессиональных контактов с лицами, у которых выявлен подозрительный или подтвержденный случай заболевания COVID-19.

2. Наличие клинических проявлений, указанных в п. 1, в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии (КТ) вне зависимости от результатов однократного лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза.

3. Наличие клинических проявлений (указаны в п. 1), в сочетании с характерными изменениями в легких по данным лучевых исследований (указаны в п. 2) при невозможности проведения лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2.

Подтвержденный случай COVID-19

1. Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохромато-графического анализа вне зависимости от клинических проявлений.

2. Положительный результат на антитела класса IgA, IgM и/или IgG у пациентов с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19.

Основной вид биоматериала для лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 – материал, полученный при заборе мазка из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки.



Мазки со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки собираются в одну пробирку для большей концентрации вируса.



При признаках заболевания нижних дыхательных путей в случае получения отрицательного результата в мазках со слизистой носо- и ротоглотки дополнительно исследуются мокрота (при наличии) или промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират. У интубированных пациентов (у пациентов, находящихся на ИВЛ) с целью выявления SARS-CoV-2 рекомендуется получение и исследование аспирата содержимого трахеи.

При отрицательных результатах лабораторной верификации COVID-19 диагноз может быть установлен на основании типичной рентгенологической симптоматики (по данным КТ) в сочетании с клинической картиной инфекции COVID-19.

В качестве дополнительного материала для исследования могут использоваться биопсийный или аутопсийный материал легких, цельная кровь, сыворотка, фекалии.

Таблица 19. – Методы лабораторной диагностики COVID-19

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Метод ПЦР: выявление РНК SARSCoV-2 в назофарингеальном мазке, смывах из верхних и нижних дыхательных путей	Однократный положительный тест (после четырех месяцев с момента окончания предыдущего случая COVID-19)
Серологическая диагностика: ИФА, экспресс-тесты. Выявление АГ SARS CoV-2	Однократный положительный тест (после четырех месяцев с момента окончания предыдущего случая COVID-19)
Один положительный тест серологической диагностики (Ig М «+»), в т. ч. ИХИ*	В сочетании с клинической картиной инфекции COVID-19. Тест проводится не ранее 8 дня от начала COVID-19 невакцинированным пациентам, пациентам, не имеющим в анамнезе в течение последних трех месяцев острых респираторных инфекций, в том числе COVID-19

Примечание: * - Если результат ПЦР-исследования либо исследования на антиген SARS-CoV-2 был отрицательным, через 5-10 дней проводится серологическое исследование, в том числе ИХИ

Лабораторные признаки «цитокинового шторма»: лейкопения, выраженная лимфопения, снижение числа моноцитов, эозинофилов и базофилов крови, снижение количества Т- и В-лимфоцитов, высокие уровни ИЛ-6 (>40 пг/мл), повышение уровня С-реактивного белка более 75 мг/л, ферритина, АлАТ, АсАТ, ЛДГ сыворотки крови, значительное повышение уровня D-димера (в 4 раза и более по сравнению с референтным значением) или его быстрое нарастание, повышение уровня продуктов деградации фибрина, гиперфибриногенемия, нормальное или укороченное протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время, нормальный уровень антитромбина III.

Лабораторные показатели синдрома активации макрофагов: дву- и трехростковая цитопения, нарастание уровня ферритина, СРБ, АЛАТ, АСАТ, ЛДГ, гипонатриемия, гипофибриногенемия, снижение уровня антитромбина III,

продолговидное протромбиновое время и активированного частичного тромбопластинового времени.

Инструментальная диагностика:

- КТ ОГК имеет максимальную чувствительность в выявлении изменений в лёгких, характерных для COVID-19 пневмонией.

Типичная КТ-картина пневмонии с высокой вероятностью пневмонии COVID-19, с учетом клинической картины: многочисленные двусторонние субплевральные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», в том числе с консолидацией и/или с симптомом «булыжной мостовой».

Необходимо помнить, что схожие изменения могут встречаться при других вирусных пневмониях, а также при болезнях соединительной ткани, быть связанными с токсическими действиями лекарств или иметь другую этиологию. Для оценки выраженности патологических изменений при КТ органов грудной клетки используется эмпирическая шкала: КТ-0 – отсутствие характерных проявлений; КТ-1 – распространенность поражения <25% объема легких; КТ-2 – средний объем поражения 25-50%; КТ-3 – значительный объем 50-75%; КТ-4 – субтотальный объем/распространенность >75%.

В целом данные визуализации могут интерпретироваться только в контексте клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных показателей. Рентгенография и КТ играют важную, но не определяющую роль в оценке тяжести.

РГ ОГК в двух стандартных проекциях – прямой передней и правой боковой – имеет низкую чувствительность в выявлении начальных изменений в первые дни заболевания и не может применяться для ранней диагностики. Позволяет уверенно выявлять тяжелые формы пневмоний и отек легких разной природы.

УЗИ ОГК не может заменить КТ и РГ. При соблюдении правильной методики, выборе правильных показаний и наличии подготовленного врачебного персонала это исследование отличается высокой чувствительностью в выявлении

интерстициальных изменений и консолидаций в легочной ткани, но только при субплевральном их расположении.

Лечение. При наличии подозрительного, вероятного или подтвержденного лабораторными исследованиями случая COVID-19 пациент изолируется в домашних или стационарных условиях в зависимости от тяжести заболевания. Большинство пациентов переносят легкие формы заболевания, получают амбулаторное лечение. В рамках оказания медицинской помощи необходим мониторинг состояния пациента для выявления признаков ухудшения его клинического состояния.

Этиотропное лечение в настоящее время окончательно не разработано. Пациентам назначаются препараты с предполагаемой противовирусной активностью в отношении SARSCoV-2.

Ремдесивир – противовирусное соединение с химической формулой $C_{27}H_{35}N_6O_8P$, аденозиновое нуклеотидное пролекарство, которое метаболизируется в клетках организма с образованием фармакологически активного метаболита нуклеозидтрифосфата. *Ремдесивиратрифосфат* выступает в качестве аналога *аденозинтрифосфата (АТФ)* и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой полимеразы вируса SARS-CoV-2, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК.

Назначение *ремдесивира* показано госпитализированным пациентам (в том числе детям) с COVID-19, у которых имеются факторы риска тяжелого течения заболевания, у которых возникают тяжелые и крайне тяжелые формы заболевания.

На амбулаторном этапе лечения пациентам с наличием хотя бы одного фактора риска тяжелого течения инфекции COVID-19, а также пациентам со среднетяжелым течением без факторов риска, в течение первых 5 дней от начала клинических симптомов инфекции COVID-19 назначаются препараты с потенциальными противовирусными свойствами в отношении SARS Cov-2: *наксловид* (нирматрелвир/ритонавир) – 300 мг + 100 мг 2 раза в сутки через 12 часов в течение 5

дней; *молнупиравир* – 1600 мг в сутки – по 800 мг 2 раза в сутки через 12 часов в течение 5 дней.

К лекарственным препаратам, которые могут быть использованы с противовирусной целью для лечения COVID-19, относятся: синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двухцепочечная], *умифеновир*, *интерферон-альфа*. Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) – это комбинированное лекарственное средство, обладающее противовирусным эффектом в отношении SARS-CoV-2. Препарат миРНК применяется ингаляционно с помощью меш-небулайзера в стационарных условиях в два приема с перерывом 7-8 часов. Разовая доза составляет 1,85 мг, суточная – 3,7 мг. Курс лечения – 14 дней (28 ингаляций). Препарат противопоказан при тяжелом течении COVID-19, возрасте младше 18 и старше 65 лет, беременности и в периоде грудного вскармливания, при применении системных ГКС на постоянной основе.

Умифеновир относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран.

Рекомбинантный интерферон альфа для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути.

Вируснейтрализующим действием в отношении SARS-CoV-2 обладают искусственные моноклональные антитела (МКА). Рекомбинантные МКА человека класса IgG1, связываясь с неперекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка, блокируют взаимодействие S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), что приводит к подавлению инфицирования клеток хозяина и останавливает репликацию вируса. В настоящее время используются однокомпонентные (сотровимаб, регданвимаб), а также комбинированные (бамланивимаб + этесевимаб; касиривимаб + имдевимаб) препараты.

Плазма иммунная анти-COVID-19 – это компонент крови человека с антителами против COVID-19, используется для пассивной иммунотерапии, направленной специфичности и служит дополнительным методом лечения инфекции COVID-19.

Антибиотики и противогрибковые препараты назначаются при подозрении на присоединение бактериальной или грибковой инфекции с учетом результатов микробиологического исследования биологического материала пациента.

Всем пациентам с пневмонией рекомендовано длительное пребывание в прон-позиции. Прональная позиция – положение пациента на животе для улучшения оксигенации и возможного снижения летальности. Целесообразно раннее применение прон-позиции в сочетании с кислородотерапией и неинвазивной вентиляцией легких, что помогает избежать потребности в интубации почти у половины пациентов с ОРДС легкой степени тяжести.

Патогенетическое лечение COVID-19

Гидратационно-инфузионная терапия. При лечении COVID-19 необходимо обеспечивать достаточное поступление жидкости в организм. Восполнение суточной потребности в жидкости должно обеспечиваться преимущественно за счет пероральной регидратации. В среднем достаточное количество жидкости (1,5-2 литра в сутки и более, если нет противопоказаний по соматической патологии), при наличии показаний проводится инфузионная терапия. При выраженной интоксикации, а также при дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте показаны энтеросорбенты.

В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов. В этих условиях с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности рекомендуется начать упреждающую терапию блокаторами ИЛ-6: тоцилизумаб – 4-8 мг/кг; левилимаб – подкожно однократно, в фиксированной дозе (324 мг) в виде двух инъекций по 162 мг, независимо от массы тела пациента. Ингибиторы янус-киназ 1, 2

(барицитиниб или тофацитиниб). Барицитиниб назначается в таблетках по 4 мг 1 р/сут внутрь до разрешения дыхательной недостаточности, но не более 14 дней. Режим дозирования тофацитиниба: таблетки по 10 мг 2 р/сутки до разрешения дыхательной недостаточности, но не более 14 дней. Блокаторы ИЛ-6 и ингибиторы янус-киназ 1, 2 при необходимости могут назначаться с ремдесивиром. Ингибиторы янус-киназы 1, 2 не используются в комбинации с ингибиторами рецептора ИЛ-6 и ингибиторами ИЛ-6 (тоцилизумабом, левилимабом).

Глюкокортикостероиды (ГКС) могут быть назначены пациентам в отделениях анестезиологии и реанимации и общесоматических отделениях больничных организаций здравоохранения.

Назначение эквивалентных доз ГКС в общесоматических отделениях: дексаметазон 6-8 мг внутривенно или перорально 1 раз в сутки до 10 дней.

В случае тяжелого состояния пациентов ГКС назначают парентерально.

Следствием тяжелого жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов может стать развитие ДВС-синдрома, который сопряжен с высоким риском венозной тромбоэмболии и летальных исходов.

Фармакологическая тромбопрофилактика должна проводиться всем госпитализированным с пневмонией пациентам при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение, уровень тромбоцитов $\leq 25 \times 10^9/\text{л}$):

- нефракционированный гепарин в дозе 5000 МЕ подкожно 2 раза в день или низкомолекулярные гепарины (НМГ).

В случае невозможности применения НМГ препарат выбора – фондапаринукс 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки.

Оксигенотерапия и неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ)

Пациентам с COVID-19 и насыщением гемоглобина кислородом менее 92% рекомендовано начало оксигенотерапии до достижения 96-98%.

При прогрессировании гипоксемия ($SpO_2 < 92\%$), несмотря на высокопоточную оксигенотерапию или НИВЛ в положении лежа на животе, нарастание одышки более 35 в минуту, нарушение /изменение сознания и др. показаны интубация трахеи и начало ИВЛ, так как отсрочка интубации трахеи при ОРДС ухудшает прогноз. Проведение ИВЛ направлено на обеспечение адекватного газообмена и минимизации потенциального ятрогенного повреждения легких. При проведении ИВЛ пациентам используется медикаментозная седация и миоплегия.

Симптоматическое лечение включает:

- купирование лихорадки (жаропонижающие препараты – парацетамол);
- комплексную терапию ринита и/или ринофарингита;
- комплексную терапию бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства).

Жаропонижающие препараты назначают при температуре выше 38,0-38,5°C.

Лечение коморбидных состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям, состояниям и осложнениям.

Профилактика коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

Профилактика COVID-19 включает проведение неспецифической и специфической профилактики.

Неспецифическая профилактика COVID-19 предполагает выявление и изоляцию источников инфекции, проведение карантинных мероприятий на границах, дезинфекцию транспортных средств.

Индивидуальная профилактика предусматривает соблюдение основных правил:

- при появлении малейших симптомов заболевания рекомендуется находиться дома;
- в период большой заболеваемости окружающих необходимо максимально ограничить контакты с окружающими людьми, избегать скученности, не посещать места массового скопления людей;

- носить средства индивидуальной защиты (маски);
- регулярно мыть руки;
- ограничить контакты на близком расстоянии, соблюдать социальную дистанцию;
- побольше гулять на свежем воздухе в парках, скверах вдали от людей;
- укреплять местный иммунитет (соблюдать температурный режим в помещении – 18-20°, поддерживать необходимую влажность – от 40 до 60%);
- чаще проветривать жилое помещение;
- увлажнять слизистые оболочки верхних дыхательных путей солевыми растворами.

Специфическая профилактика COVID-19 осуществляется при помощи вакцинации. В настоящее время на стадии доклинических испытаний находится около 200 вакцин, на фазе клинических испытаний – 135 вакцин-кандидатов. Разработка вакцин против COVID-19 проводится на основе нескольких технологических платформ: субъединичные, векторные реплицирующиеся и векторные нереплицирующиеся, РНК и ДНК-вакцины, инаktivированные, вакцины на основе вирусоподобных частиц. В результате успешной вакцинации вырабатываются вируснейтрализующие антитела к рецептор-связывающему домену белка S коронавируса, которые препятствуют «входу» вируса в клетки человека и защищают вакцинированного от возникновения тяжелых форм COVID-19. При введении двухкомпонентных вакцин у человека формируется поствакцинальный иммунитет через 7-28 дней после второго компонента. Эффективность вакцин от COVID-19 оценивается по снижению частоты потребности в госпитализации, развития тяжелых форм заболевания, госпитализации в отделения реанимации, летальных исходов.

Массовая вакцинация необходима для формирования популяционного (коллективного) иммунитета. Это позволит создать прослойку невосприимчивых к вирусу людей, ограничит возможности коронавируса для дальнейшего накопления опасных для человека мутаций и формирования новых видов. Чтобы пандемическое распространение вируса

прекратилось, доля иммунных лиц в популяции среди взрослого населения должна достигать 80 процентов и выше.

Первичная вакцинация в Республике Беларусь в настоящее время проводится одной («Спутник Лайт», KoviVac/Chumakov) или двумя дозами («Гам-КОВИД-Вак», «Sinopharm») вакцины. Бустерная вакцинация рекомендована через шесть и более месяцев после основной (первичной) вакцинации. Цель ее – поддержание устойчивого иммунного ответа против SARS Cov-2 в связи с мутациями вируса и изменением его биологических свойств по сравнению с исходным штаммом.

Сезонная вакцинация проводится через 12 месяцев после бустерной вакцинации или после основной (первичной) вакцинации лицам, не получившим бустерную вакцинацию. Примером сезонной вакцинации является широко используемая во всем мире вакцинация от гриппа. Прогнозируется, что новый коронавирус в конечном итоге станет сезонной респираторной вирусной инфекцией, с закономерными подъемами и спадами заболеваемости. В такой ситуации сезонная вакцинация позволит контролировать инфекцию, предотвращать тяжелые формы и неблагоприятные исходы.

27 декабря 2021 г. в Беларуси началась вакцинация детского населения против COVID-19 (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.12.2021 № 1615). Для проведения вакцинации у детей в настоящее время используется инактивированная вакцина против COVID-19 (VeroCell), КНР.

Вопросы и задания к разделу «Острые респираторные инфекции»

1. Перечислите «прямые» лабораторные тесты, которые используются в диагностике гриппа и ОРВИ.
2. Какие тесты используются для выявления антител к гриппу и ОРВИ? Укажите клинико-диагностическое значение результатов определения антител к гриппу и ОРВИ.
3. Что такое ОРВИ-скрин? Укажите метод исследования и определяемые маркеры.

4. Укажите противовирусные лекарственные средства для лечения гриппа, сроки и продолжительность назначения.
5. При каких острых вирусных респираторных инфекциях существует профилактическая вакцинация?
6. Укажите, какие вакцины используются для профилактики COVID-19?
7. Что такое первичная, бустерная и сезонная вакцинация от COVID-19?
8. Перечислите «прямые» тесты для диагностики COVID-19.
9. Сроки появления и клинико-диагностическое значение антител к SARSCov-2?
10. На основании каких критериев может быть выставлен диагноз COVID-19, при отрицательных результатах «прямых» тестов на SARSCov-2?
11. Укажите, какие инструментальные методы наиболее информативны в подтверждении диагноза COVID-19?
12. У пациента, выписанного с выздоровлением из стационара 2 дня назад, где он был госпитализирован с COVID-19, двухсторонней интерстициальной полисегментарной пневмонией, при исследовании назофарингеального мазка методом ПЦР выделена РНК SARS Cov-2. Интерпретируйте результаты анализа, дайте рекомендации.
13. У ребенка 7 лет, поступившего с лихорадкой 38-39⁰С в течение 3 дней, полиморфной сыпью с тенденцией к слиянию на туловище, верхних и нижних конечностях, признаками инфекционно-аллергической кардиопатии, выраженными воспалительными изменениями в лабораторных исследованиях крови (нейтрофилез, лимфопения, увеличение СОЭ до 30, СРБ до 70, фибриноген – 4,4, прокальцитонин – 1,5), наличием коагулопатии – признаки гипокоагуляции, увеличение Д-димеров более 3 норм, обнаружены IgG к SARS Cov-2 в высоких титрах. Из анамнеза установлено, что 3 недели назад ребенок перенес острый ринит, без повышения температуры тела. У матери ребенка 1 неделю назад была ОРВИ. Установите диагноз. Ваша тактика?
14. Какие существуют экспресс-тесты для диагностики COVID-19?

2.4 ВИЧ-инфекция.

СПИД-ассоциированные болезни

ВИЧ-инфекция – медленно прогрессирующее инфекционное заболевание, возникающее в результате инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), поражающего иммунную систему, в результате чего организм

становится высоко восприимчивым к оппортунистическим инфекциям и опухолям, которые в конечном итоге без антиретровирусной терапии приводят пациентов к гибели.

Коды по МКБ-10:

B20-B24 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ].

B24 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], неуточненная.

B21 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.

B23 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других состояний.

B22 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других уточненных болезней.

O98.7 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], осложняющая беременность, роды и послеродовой период.

B20 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.

Широко используемый в литературе термин СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита, введен в 1982 г. M. S. Gottlib еще до открытия ВИЧ. СПИД соответствует терминальной стадии ВИЧ-инфекции, с клинико-лабораторными проявлениями тяжелой иммуносупрессии. В настоящее время в качестве диагноза в клинической практике не применяется.

В настоящее время в научной литературе и нормативных документах по ВИЧ-инфекции широко используется термин «люди, живущие с ВИЧ-инфекцией» (ЛЖВ), который однозначен термину ВИЧ-инфицированные пациенты, но в то же время означает возможность «здоровой» полноценной жизни человека, инфицированного ВИЧ, при получении АРТ, проведении правильного мониторинга ВИЧ-инфекции и сопутствующих состояний.

ВИЧ-1 был открыт в 1983 г. (Люк Монтанье, Франция, Роберт Галло, США), в 1985 г. обнаружен ВИЧ-2 в Западной Африке. Наиболее раннее выявление антител к ВИЧ установлено при ретроспективном исследовании замороженных сывороток, забранных в 1959 г. (Заир).

Этиология. ВИЧ относится к семейству ретровирусов, подсемейству Orthoretrovirinae, роду Lentivirus. Ретровирусы являются оболочечными РНК-содержащими вирусами. Отличительная особенность от прочих РНК-вирусов – способность ВИЧ осуществлять обратную транскрипцию с образованием провирусной ДНК и последующей интеграцией ее в геном человека. Другая важная отличительная особенность этих вирусов – значительная изменчивость, связанная с высокой частотой ошибок, формирующихся в ходе обратной транскрипции.

Структура ВИЧ. Вирионы ВИЧ имеют округлую форму с диаметром 100-130 нм с электронно-плотным конусовидным нуклеоидом, внутри которого находятся 2 одноцепочечные молекулы РНК позитивной полярности (рис. 4). Вирусная РНК имеет 3 основные рамки считывания и включает 9 генов. 3 основных гена (Gag, Env, Pol) кодируют структуру белков, входящих в состав вириона.

Вирус иммунодефицита человека имеет двухслойную наружную оболочку (суперкапсид), состоящую из липидов, через которую проходят поверхностные белки gp 160, состоящие из двух структурных субъединиц: надмембранной – gp120 и трансмембранной – gp 41.

Под липидной оболочкой лежит слой матричного белка p 17, образующего футляр сферической формы. Белок p 17 имеет связь с gp 41. Сердцевина (капсид) вируса имеет вид конуса. Капсомеры образованы белком p 24, его намного больше, чем p 17. Капсид (сердцевина) ВИЧ имеет сложную икосаэдр-спиралевидную симметрию. РНК генома имеет две цепи и окружена белком p 7, p 9. Нуклеоид ВИЧ содержит молекулы обратной транскриптазы, интегразы, РНКазы, и протеазы, которые необходимы для репликации вируса в клетках человека.

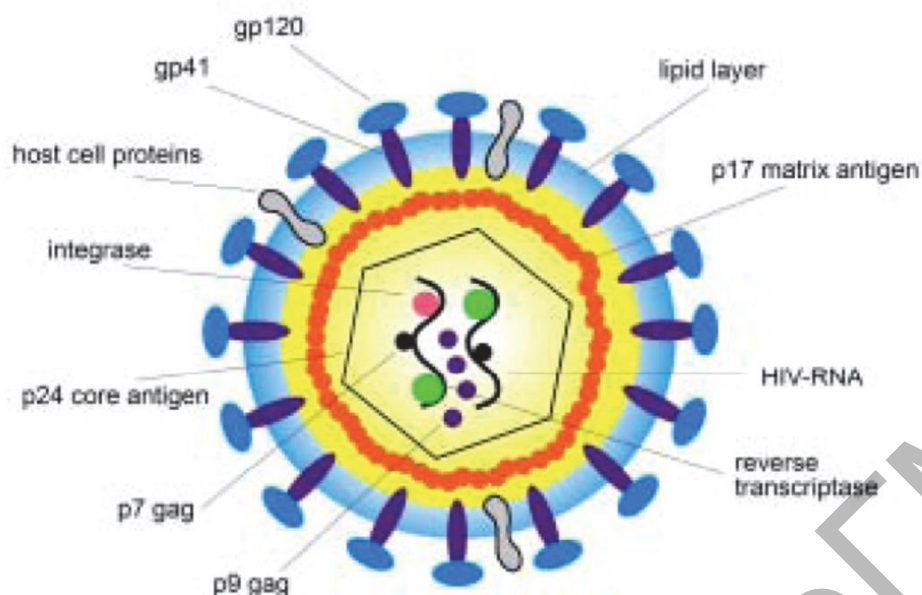


Рисунок 4. – Структура ВИЧ

ВИЧ способен существовать только в определенных биологических средах человеческого организма, таких как кровь, грудное молоко, сперма, влагалищные выделения. У вируса отсутствует способность размножаться за пределами организма человека. Вирус не стоек во внешней среде, быстро погибает под прямыми солнечными лучами; при температуре выше 57°C, и практически моментально при 100°C; также вирус особо чувствителен к кислотности (он может выжить только при pH от 7 до 8), щелочным и соленым средам.

Существует несколько генетически различающихся подтипов ВИЧ-1 – А, В, С, D, E, F, G, H, J и K, и три группы – М (main – главная), которая включает большинство подтипов, О (outlier – обособленная) и N (ни М, ни О). Разные подтипы преобладают в определенных географических районах.

Например, подтип В составляет подавляющее большинство штаммов вируса в Северной Америке и преобладает в Европе и Австралии. Подтип А, наиболее гетерогенный, преобладает в Западной Африке, подтип D – в Центральной Африке, подтип С обнаруживается в основном в Южной Африке и на полуострове Индостан, подтип Е преобладает в Таиланде и соседних с ним странах.

Существуют рекомбинантные вирусы, примером которых служит подтип Е. Из вирусов, циркулирующих у животных, к ВИЧ-1 ближе всего вирус иммунодефицита обезьян, обнаруженный у шимпанзе (SIVcpz).

Эпидемиология ВИЧ-инфекции. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), общемировое число людей, живущих с ВИЧ, в 2020 г. составило 37,7 млн [30,2-45,1 млн] человек. Число новых случаев инфицирования ВИЧ в 2020 г. было 1,5 млн [1,0-2,0 млн] человек. Число людей, умерших от связанных со СПИДом болезней в 2020 г., достигло 680 000 [480 000-1,0 млн] человек. К 2020 г. 79,3 млн [55,9-110 млн] человек инфицировались ВИЧ с начала эпидемии, 36,3 млн [27,2-47,8 млн] из них умерли от связанных со СПИДом болезней с начала эпидемии (ВОЗ, 2021).

В 2020 г. наибольшее количество ВИЧ-инфицированных проживали в странах Восточной и Южной Африки – 20.6 млн [16.8-24.4 млн]. В Азиатско-Тихоокеанском регионе – 5.8 млн [4.3-7.0 млн]. В Западной и Центральной Африке – 4.7 млн [3.9-5.8 млн]. В Восточной Европе и Центральной Азии 1.6 млн [1.5-1.8 млн]. В Западной и Центральной Европе, и Северной Америке – 2.2 млн [1.9-2.6 млн] (ВОЗ, 2021).

Источник ВИЧ-инфекции – инфицированный человек на любой стадии ВИЧ-инфекции. Однако заразность инфицированного на разных стадиях заболевания неодинаковая. Наибольшую опасность представляют ЛЖВ с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, длительно болеющие и не получающие АРТ, у которых определяется высокая вирусная нагрузка (большое количество копий РНК ВИЧ в крови и биологических жидкостях – сперме, слюне, грудном молоке и других). В то же время заразность приверженных к АРТ пациентов, которые достигли недетектируемого (неопределяемого) уровня вирусной нагрузки ВИЧ, значительно снижается.

ВИЧ относится к гемоконтактным инфекциям, с характерными для этой группы заболеваний путями передачи.

1. Половой путь: реализуется при незащищенных половых гомо- и гетеросексуальных контактах (без презерватива) с ВИЧ-инфицированным.

2. Парентеральный путь: при переливании инфицированной крови или продуктов крови (заражение возможно также при искусственном оплодотворении, трансплантации кожи и органов); при использовании нестерильных игл и шприцев, которыми делал инъекции ВИЧ-инфицированный.

3. Вертикальный путь: от матери ребенку (во время беременности, родов и при кормлении грудью).

Риск инфицирования ВИЧ различается при разных путях инфицирования. Так, половая передача ВИЧ от женщины к мужчине составляет 1:700-1:3000; от мужчины к женщине – 1:200-1:2000; от мужчины к мужчине – 1:100-1:1600. При парентеральном пути риск передачи при переливании инфицированной крови составляет 95:100, при использовании общих игл – 1:300, при уколе иглой – 1:300, при уколе иглой с постконтактной профилактикой зидовудином – 1:10000. Вертикальная передача от матери к ребенку при отсутствии у матери АРТ достигает 1:4.

Ключевые группы риска инфицирования ВИЧ. К ключевым группам риска относятся: работники и работницы секс-бизнеса и их клиенты, мужчины-гомосексуалы и другие мужчины, имеющие половые отношения с мужчинами, люди, употребляющие инъекционные наркотики, трансгендерные женщины, а также сексуальные партнеры лиц из ключевых групп риска. Риск инфицирования ВИЧ в 35 раз выше среди людей, употребляющих инъекционные наркотики, в 34 раза выше среди трансгендерных женщин, в 26 раз выше среди работниц/работников секс-бизнеса, в 25 раз выше среди мужчин-гомосексуалов и других мужчин, имеющих половые отношения с мужчинами. Именно поэтому в данных группах населения должны проводиться противоэпидемические мероприятия, разъяснительная работа, направленная на снижение риска инфицирования ВИЧ.

Патогенез ВИЧ-инфекции. Проникнув в организм человека, ВИЧ способен инфицировать разные типы дифференцированных клеток: прежде всего CD4-лимфоциты (хелперы), а также моноциты/макрофаги, альвеолярные макрофаги легких, клетки Лангерганса, кожи, фолликулярные дендритные клетки лимфатических узлов, клетки олигодендроглии и астроциты мозга, эпителиальные клетки кишки, клетки шейки матки. Основной способ попадания ВИЧ внутрь клетки – его связывание со специфическим рецептором клеточной оболочки – молекулой CD4 с последующей пенетрацией путем эндоцитоза или через плазматическую мембрану. После проникновения вирусного генома в цитоплазму информация с вирусной РНК с помощью обратной транскриптазы переписывается на ДНК. Затем к образовавшейся одонитевой структуре ДНК с помощью того же фермента достраивается вторая нить ДНК, а линейная промежуточная форма ДНК транспортируется в ядро, где приобретает кольцевую форму, интегрируется в ДНК клетки, превращаясь в ДНК-провирус. Жизненный цикл ВИЧ включает несколько четко очерченных стадий:

- Адсорбция, для которой необходимо прикрепление антигена вирусной оболочки gp 120 к CD 4 -рецептору клетки хозяина и одновременно к одному из хемокиновых рецепторов: CXCR5 или CRX4.
- Проникновение вируса внутрь клетки.
- Удаление белковой оболочки капсида и высвобождение вирусной РНК.
- Транскрипция РНК вируса в ДНК под действием фермента обратной транскриптазы.
- Интеграция провирусной ДНК в геном клетки-хозяина с участием фермента интегразы.
- Синтез и гликолизирование вирусных протеинов.
- Сборка новых вирионов и высвобождение их путем отшнуровки от цитоплазматической мембраны клетки-хозяина.
- Формирование зрелых вирусов (протеаза).

Ключевой вопрос патогенеза ВИЧ-инфекции – активация провируса. При этом активирующими факторами могут выступать разные антигены, цитокины, клеточные транскрипционные факторы, собственные и гетерологические трансактиваторы и другие. Процессы активации транскрипции и синтез белков-предшественников иногда принимают взрывообразный характер. Завершающий этап морфогенеза ВИЧ – сборка вирусных частиц и выход их из клетки. Инфицированная клетка, в которой прошел цикл активной репликации вируса, подвергается прямой деструкции и цитолизу. Этот процесс, называемый еще цитонекрозом, есть один из основных феноменов цитопатогенного действия ВИЧ. Другие его компоненты – образование синцитиев (в синцитий вовлекаются, с одной стороны, клетки, инфицированные ВИЧ и экспрессирующие на наружной мембране вирусные белки gp120 и gp 41 и, с другой – клетки, необязательно инфицированные ВИЧ, но имеющие на наружной мембране молекулы CD4, патогенные эффекты отдельных белков вируса (gp120, секретируемый во внеклеточную среду в виде растворимых отдельных молекул), хроническая инфекция клеток без скоростного цитолиза (моноциты/макрофаги, клетки ЦНС и эпителиоциты кишечника).

Клиника ВИЧ-инфекции. Инкубационный период составляет 2-3 недели, после которых у части инфицированных возникает острый ретровирусный синдром. При естественном течении ВИЧ-инфекция имеет 3 основные фазы: острую, латентную (бессимптомную) инфекцию и манифестных проявлений (пре-СПИД и СПИД).

ВИЧ доступен определению в крови уже через 6-14 суток после заражения и с этого момента инфицированный становится источником инфекции для других людей. Однако антитела к ВИЧ появляются позже – через 14 дней – 30 недель после заражения (как правило, не позднее чем через 3 месяца). Период от появления вирусемии до появления антител носит название «серологического окна» и в среднем равен 22 дням (иногда удлиняется до 38 дней). В период «окна»

ВИЧ-инфекция у части пациентов проявляется острым ретровирусным синдромом.

В 10-50% случаев наблюдается острая фаза ВИЧ-инфекции (стадия первичных проявлений), которая возникает обычно через 2-3 недели, иногда через 3-4 месяца после заражения. При этом наиболее рано она возникает при парентеральном пути заражения. Острая фаза продолжается 1-2 недели, после чего наступает клиническое выздоровление, успокаивающее пациента и врача, и заболевание переходит в латентную (бессимптомную) фазу. В этот период у пациента может отмечаться моноклеозоподобный синдром (фебрильная лихорадка, увеличение шейных и других групп лимфоузлов, тонзиллит, гепатолиенальный синдром, сыпь).

Латентная фаза, или бессимптомная инфекция (БИ), может длиться от 2 до 10 лет. В этот период, несмотря на присутствие ВИЧ в организме, человек остается клинически здоровым, у него отсутствуют признаки иммунодефицита, вирусемия ВИЧ минимальна, CD4+T-лимфоциты остаются на уровне здорового человека. Единственным клиническим проявлением на данной стадии заболевания может быть персистирующая генерализованная лимфаденопатия — увеличение лимфоузлов (более 1 см в диаметре) двух и более групп (кроме паховых), сохраняющееся более 1 месяца. Увеличенные лимфоузлы, как правило, безболезненные, плотноэластической консистенции, подвижные; лучше всего пальпируются шейные, подмышечные, подчелюстные и паховые лимфоузлы. В большинстве случаев при гистологическом исследовании лимфоузла обнаруживается только «реактивная гиперплазия» или «фолликулярная гиперплазия».

Продолжительность БИ зависит от многих причин, в первую очередь от исходного состояния иммунной системы инфицированного и наличия факторов, негативно влияющих на состояние его здоровья (наркомании, алкоголизма, неполноценности питания и др.).

Симптомные стадии ВИЧ-инфекции (ранее назывались пре-СПИД, СПИД) возникают на фоне роста вирусемии ВИЧ и

снижения количества CD4+Т-лимфоцитов, проявляются манифестацией ОИ и ВИЧ-ассоциированными опухолями. В отсутствие антиретровирусной терапии смерть пациента наступает не в результате размножения вируса в CD4+Т-клетках, а по причине развития оппортунистических заболеваний (вторичных по отношению к ВИЧ-инфекции).

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции основана на установлении у пациента стадии заболевания на основании имеющихся у ВИЧ-инфицированного заболеваний и состояний. В данной классификации выделяются острая инфекция и 4 клинические стадии хронической ВИЧ-инфекции.

Классификация ВИЧ-инфекции (клинический протокол МЗ РБ, 2022)

- *Острая инфекция*

- Бессимптомное течение

- Острый ретровирусный синдром

1 клиническая стадия:

- бессимптомное течение;

- персистирующая генерализованная лимфаденопатия.

2 клиническая стадия:

- необъяснимое снижение массы тела умеренной степени (потеря 5-10% веса);

- рецидивирующие инфекции дыхательных путей (два или более случаев синусита, среднего отита, бронхита, фарингита или трахеита за любые 6 месяцев);

- опоясывающий лишай (Herpes Zoster);

- ангулярный хейлит;

- рецидивирующие язвы слизистой рта (два или более эпизода за последние 6 месяцев);

- папулезная зудящая сыпь;

- грибковые поражения ногтей;

- себорейный дерматит.

3 клиническая стадия:

- необъяснимое выраженное снижение массы тела (потеря более 10% веса);

- необъяснимая диарея (более 1 месяца);

- персистирующая необъяснимая лихорадка, постоянная или перемежающаяся (более 1 месяца);
- кандидоз слизистой полости рта и (или) глотки, рецидивирующий (два или более раз за последние 6 месяцев) или длительный (более 1 месяца);
- волосатая лейкоплакия рта;
- туберкулез легких;
- тяжелые бактериальные инфекции (например, пневмония, бактериемия, инфекции костей и суставов, эмпиема плевры, менингит, воспалительные заболевания матки и придатков тяжелой степени, пиомиозит);
- острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или пародонтит;
- гематологические нарушения – необъяснимые анемия (гемоглобин менее 80 г/л), нейтропения (число нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (число тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$).

4 клиническая стадия:

- ВИЧ-кахексия;
- пневмоцистная пневмония (пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*);
- рецидивирующая тяжелая пневмония, предположительно бактериальная (два или более случая за последние 12 месяцев);
- хроническая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса с изъязвлениями слизистых длительностью более 1 месяца или с поражением внутренних органов;
- кандидоз пищевода или кандидоз трахеи, бронхов, легких;
- внелегочный туберкулез;
- саркома Капоши;
- цитомегаловирусная инфекция (ретинит, колит или эзофагит);
- токсоплазмоз (токсоплазмоз центральной нервной системы (далее – ЦНС), токсоплазмозный ретинит);
- ВИЧ-энцефалопатия;

- внелегочный криптококкоз, в том числе криптококковый менингит;
- диссеминированная инфекция, вызванная атипичными (нетуберкулезными) микобактериями;
- прогрессирующая многоочаговая (мультифокальная) лейкоэнцефалопатия;
- хронический криптоспориديоз (диарея длительностью более 1 месяца);
- хронический изоспориаз (лихорадка длительностью более 1 месяца);
- диссеминированные (эндемичные) микозы (кокцидиоидоз, гистоплазмоз);
- первичная лимфома ЦНС или В-клеточная неходжкинская лимфома;
- ВИЧ-нефропатия с клинико-лабораторными проявлениями;
- ВИЧ-кардиомиопатия с клиническими проявлениями;
- рецидивирующая септицемия, включая вызванную нетифоидными сальмонеллами;
- инвазивный рак шейки матки;
- атипичный диссеминированный лейшманиоз.

В представленной классификации отражены оппортунистические заболевания и инфекции, возникающие в результате прогрессирования иммунодефицита, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией.

Оппортунистические инфекции. К наиболее важным оппортунистическим инфекциям относятся пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз, туберкулез, кандидоз, герпетические инфекции, атипичный микобактериоз.

Пневмоцистная пневмония (ПЦП). Возбудитель пневмоцистной пневмонии – патогенный для человека вид – пневмоцист *Pneumocystis jiroveci* (Stringer, 2002). ПЦП возникает у ВИЧ-инфицированного пациента при формировании тяжелой иммуносупрессии – снижении уровня CD4+ Т-лимфоцитов до 200 и ниже кл/мкл.

ПЦП – угрожающее жизни заболевание. Нередко пациенты нуждаются в ИВЛ. Смертность остается высокой,

особенно у пожилых. Благодаря АРТ и медикаментозной профилактике рецидивы ПЦП в настоящее время стали редкостью. Рубцовые изменения в легких могут привести к рецидивирующему пневмотораксу.

Классическая триада симптомов ПЦП (сухой кашель, субфебрильная температура и постепенно нарастающая одышка при физической нагрузке).

Эти симптомы почти исключают бактериальную пневмонию. Нередко обнаруживается тяжелый кандидоз слизистой рта. Многие пациенты за несколько недель до болезни отмечают резкое похудание (потерю в весе на несколько килограммов).

Аускультативная картина в легких длительное время остается нормальной. Нередко несколько недель и даже месяцев заболевание остается нераспознанным.

Лабораторная диагностика ПЦП основана на выявлении возбудителя или антител к нему. Возбудитель можно обнаружить в мазках из биоматериала дыхательных путей – мокроты, промывной жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). По особым показаниям делают биопсию легочной ткани.

Исследование бронхоальвеолярного лаважа показано при отрицательном результате анализа индуцированной мокроты. Его информативность достигает 90-97%. Окрашивание мазков по Романовскому-Гимзе выявляет все формы пневмоцист, но просмотр требует высокой квалификации специалиста.

Используются иммунофлюоресценция, метод РИФ для выявления пневмоцист в мазках с помощью моноклональных антител. ПЦР-диагностика отделяемого респираторного тракта. Высокочувствительные и специфичные серологические методы (РНИФ, ИФА). В общем анализе крови выявляется гипохромная анемия, гиперлейкоцитоз до $50 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия.

Рентгенологическая картина в начале заболевания неясная, затем выявляется прикорневое снижение пневматизации легочной ткани и усиление интерстициального рисунка. Более чем в половине случаев обнаруживаются билатеральные облаковидные инфильтраты (симптом «бабочки»), а в разгаре заболевания – обильные очаговые тени

(«ватное» легкое). Диффузные изменения легче обнаружить на КТ грудной клетки с высоким разрешением. Кроме того, КТ позволяет четко дифференцировать ПЦП от других легочных инфекций (Hidalgo, 2003). Однако даже если на рентгенограмме патологии не выявлено и диагноз не уточнен, откладывать лечение нельзя, особенно при наличии классической триады симптомов, малом количестве лимфоцитов CD4+, и в случае, если пациент не получал медикаментозную профилактику. Почти всегда есть некоторая легочная недостаточность, которую можно выявить, определив газовый состав артериальной крови.

Этиотропное лечение ПЦП заключается в назначении триметоприма/сульфаметоксазола из расчета по триметоприму: по 5 мг/кг в день, в/в капельно/внутрь, в 4 приема, 21 день, с последующей вторичной профилактикой. Альтернативные препараты для лечения ПЦП: пентамидин; клиндамицин внутрь + примахин. При наличии дыхательной недостаточности пациенту назначаются глюкокортикостероидные гормоны, оксигенация, при тяжелой дыхательной недостаточности – перевод на ИВЛ. Фолиевая кислота по 1 мг 3 раза/сут внутрь при лечении сульфаметоксазол/триметопримом. АРТ назначают на третьи-четвертые сутки этиотропного лечения сульфаметоксазол/триметопримом, но не позднее 14 суток после его начала (после исключения активного туберкулеза, церебрального токсоплазмоза и криптококкового менингита).

Вторичная профилактика ПЦП – сульфаметоксазол/триметоприм 5-10 мг/кг/сут по триметоприму внутрь, в 2 приема (не более 160 мг триметоприма в сутки). Режимы приема: 3 дня в неделю подряд или через день; 2 дня в неделю подряд или через день; ежедневно в дозе 5-10 мг/кг/сут по триметоприму, 1 раз/сут до достижения уровня CD4+лимфоцитов более 200 кл/мкл или более 15% в течение трех и более месяцев.

Токсоплазмоз (ТПЗ) – паразитарное заболевание, характеризующееся преимущественно латентным или хроническим течением, поражением нервной и ретикулярной системы, мышц миокарда и глаз. ТПЗ – одна из основных

нейроинфекций у пациентов с ВИЧ-инфекцией, которая возникает при снижении уровня CD4+Т-лимфоцитов до 100 и ниже кл/мкл.

Toxoplasma gondii – облигатный внутриклеточный паразит. Тип Protozoa. Подтип Sporozoa. Существует в трех основных формах: трофозоиты (эндозоиты), цисты, ооцисты. Тканевая циста – это скопление большого числа трофозоитов, заключенное в оболочку. ТПЗ передается плотоядным, включая человека, при попадании в ЖКТ тканевых цист, которые содержатся в большом количестве в сыром или недостаточно термически обработанном мясе. Пищеварительные ферменты желудочного и кишечного сока разрушают стенку цисты и высвобождают жизнеспособные микроорганизмы, которые затем внедряются в слизистую пищеварительного тракта и распространяются по организму-хозяину. Тканевые цисты обнаруживаются в любом органе, но наиболее часто – в головном мозге, сердце и скелетных мышцах. Они остаются жизнеспособными в течение всей жизни организма-хозяина (латентная инфекция), обеспечивая напряженный специфический нестерильный иммунитет. При ослаблении иммунной системы хозяина присутствующие в его организме тканевые цисты вызывают клинически выраженную инфекцию. Ооцисты – это разновидность тканевых цист, которые образуются не во внутренних органах, а в кишечнике и только у представителей семейства кошачьих. Заразиться токсоплазмозом от домашних кошек можно фекально-оральным путем. Ооцисты, выделенные кошками с испражнениями, в течение многих месяцев и даже лет сохраняются в почве садов, огородов, детских песочницах и т. д.

Клиническая картина ТПЗ разнообразна. Наиболее распространенное проявление ТПЗ при ВИЧ-инфекции – энцефалит, который возникает при уровне CD4+ Т-лимфоцитов ниже 100 кл/мкл и практически не встречается при уровне выше 200 кл/мкл.

Для токсоплазмозного энцефалита у пациентов с ВИЧ-инфекцией характерны:

- головные боли (в 45% случаев);
- изменения психического статуса (в 70%);

- нарушения координации (в 21%);
- судороги (в 24%);
- гемипарезы (в 38%);
- очаговая симптоматика (афазия, атаксия, алексия);
- менингеальные симптомы (в 11% случаев);
- спутанность сознания, психозы, кома (в 10-30%);
- лихорадка (в 75%).

Изредка при диссеминации возбудителя возникают хориоретинит, пневмония, поражения других органов и систем.

Диагностика. Наиболее доступный диагностический тест – определение антител IgG к токсоплазме. Специфические IgM к ней при ВИЧ-инфекции обнаруживаются редко. Титр антител диагностического значения не имеет. Внутрикожная проба считается положительной, если на месте введения 0,1 мл токсоплазмы появляется гиперемия и инфильтрация кожи диаметром не менее 10 мм и через 48 часов размер инфильтрата не уменьшается, однако на 4-й клинической стадии ВИЧ-инфекции она малоинформативна. Информативно выделение ДНК токсоплазмы из ликвора при энцефалите.

Информативны КТ и МРТ головного мозга. На томограммах видны контрастно усиленные мелкие очаги, иногда единичные, а также признаки умеренного или выраженного отека.

В сложных диагностических случаях может потребоваться прицельная биопсия головного мозга под КТ-контролем. Токсоплазмы выявляют путем микроскопии после окраски препаратов гематоксилином и эозином. Определение ДНК токсоплазмы в СМЖ с помощью ПЦР имеет низкую чувствительность (50%).

Лечение. Этиотропное лечение: сульфаметоксазол/триметоприм – 10 мг/кг по триметоприму, в 2-3 приема внутрь или в 2-3 введения в/в, продолжительностью 6 недель. Назначается фолиевая кислота внутрь по 1 мг 3 раза в сутки. Пациентам с уровнем сознания 8 и менее баллов при оценке по шкале комы Глазго осуществляют ИВЛ. При клинических и нейровизуализационных признаках нарастающего отека мозга, при угрозе развития дислокационного синдрома назначают

дексаметазон – 4-8 мг в/м или в/в 3-4 раза в сутки, 1-3 дня, противосудорожную терапию. АРТ назначают через 2-3 недели этиотропной терапии токсоплазмоза для профилактики синдрома реконструкции иммунной системы.

Вторичная профилактика – сульфаметоксазол/триметоприм – 5 мг/кг/сутки (по триметоприму: внутрь в 1-2 приема ежедневно до достижения уровня CD4+Т-лимфоцитов более 200 кл/мкл, на протяжении 6 месяцев).

Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции

В настоящее время существует 4 группы методов лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции, направленных на выявление:

- *вируса в биологических субстратах* (кровь, пунктаты лимфатических узлов и др.) инфицированных людей с помощью вирусологических методов (ВИЧ-культура);
- *вирусных антигенов* (конкурентный ИФА, реакция иммуно-флуоресценции и др.);
- *антител к ВИЧ*: ИФА, иммуноблоттинг (вестерн-блоттинг), радиоиммунопреципитация, метод агглютинации с использованием разных носителей, метод иммунофлуоресценции и др.;
- *генетического материала ВИЧ*: молекулярная гибридизация, полимеразная цепная реакция.

Таблица 20. – Методы лабораторной диагностики и мониторинга ВИЧ-инфекции

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
<i>Скрининговые методы исследования</i>	
Методом ИФА, ИХЛА: определение в сыворотке крови анти-ВИЧ антител и/или антигена p24 (тесты IV поколения)	Позволяют выявить анти-ВИЧ антитела в крови, начиная с 3-4 недели после заражения, АГ p24 с 15-го дня после заражения
Определение в крови анти-ВИЧ антител (тесты III поколения) методом бесприборного ИФА или хроматографического	Позволяют выявить анти-ВИЧ АТ в крови, начиная с шестой недели после заражения примерно в 80% случаев, с 12-й недели – практически в 100% случаев. Положительный результат

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
анализа (экспресс-тесты)	экспресс-теста требует обязательного подтверждения результата исследования методом иммунного блоттинга
<i>Подтверждающие тесты</i>	
Определение в крови антител к сердцевинным белкам ВИЧ методом иммунного блоттинга	Выявляет индивидуальные белки ВИЧ, разделенные с помощью электрофореза, либо рекомбинантные белки, имитирующие антигенные детерминанты ВИЧ Положительными считаются пробы, в которых обнаруживаются антитела к двум из трех гликопротеидов ВИЧ. Отрицательными признаются сыворотки, в которых не обнаруживаются антитела ни к одному из антигенов ВИЧ
Метод ПЦР: определение РНК ВИЧ или ДНК провируса ВИЧ в сыворотке крови	Генный материал ВИЧ может обнаруживаться в крови уже на шестой день после заражения. Качественный тест определения ДНК провируса ВИЧ – «золотой» стандарт диагностики врожденной ВИЧ-инфекции
<i>Тесты для мониторинга лечения ВИЧ-инфекции</i>	
Количественное определение РНК ВИЧ в сыворотке крови методом ПЦР	«Золотой стандарт» контроля эффективности проведенной АРТ. Количественное определение РНК ВИЧ в сыворотке крови методом ПЦР используется в качестве подтверждающего теста ВИЧ-инфекции
Секвенирование фрагментов генома ВИЧ для выявления мутаций резистентности	Исследование проводится при отсутствии эффекта от проводимой лекарственной терапии и наличии в крови определяемого уровня вирусной нагрузки ВИЧ
Определение в крови CD4+и CD8+Т-лимфоцитов методом проточной цитометрии.	Отражают степень выраженности и динамику иммуносупрессии. На основании значения CD4+Т-лимфоцитов назначается первичная профилактика оппортунистических инфекций. Дополнительный критерий эффективности АРТ

Наиболее широко используются методы, направленные на обнаружение антител к ВИЧ.

Стандартный протокол тестирования на ВИЧ-инфекцию проводится в 2 этапа и состоит из скринингового и подтверждающего теста. Скрининговый тест выполняется с помощью иммунологических методов исследования: иммуноферментного анализа или иммунохемилюминесцентного анализа, в том числе используются экспресс-тесты на ВИЧ. Подтверждающий тест на ВИЧ – иммунный блоттинг или определяемая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ).

При использовании иммунологических методов исследования в данной группе существует проблема «серологического окна». «Серологическое окно» – это время, которое проходит с момента заражения ВИЧ до появления определяемого уровня антител. Переход неопределимого титра антител в определяемый – сероконверсия.

Вирусологические методы исследования ВИЧ с выделением вируса в культуре клеток в настоящее время в клинической практике не используются.

Пациенты, которым проводится диагностика ВИЧ с использованием ПЦР:

- новорожденные;
- пациенты с агаммаглобулинемией;
- пациенты, находящиеся в периоде «серологического окна»;
- пациенты с острой ретровирусной инфекцией;
- доноры крови.

Перечень лиц, подлежащих обязательному медицинскому освидетельствованию, и перечень иных категорий лиц, подлежащих обязательному медицинскому освидетельствованию на ВИЧ-инфекцию (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12 июля 2012 г. № 97):

Категории лиц, подлежащих обязательному медицинскому освидетельствованию на наличие вируса иммунодефицита человека:

1. Клинические симптомы:

- необъяснимая суб- или фебрильная лихорадка, длящаяся более 3 месяцев;

- лимфаденопатия свыше 3 месяцев;
- необъяснимая диарея, длящаяся более 1 месяца;
- необъяснимая потеря массы тела (10 и более процентов);
- рецидивные пневмонии (2 и более раза в год);
- рецидивирующий сепсис;
- подострый энцефалит и слабоумие у ранее здоровых лиц (энцефалопатии);
- серозный менингит, менингоэнцефалит неустановленной этиологии;
- рецидивирующий кандидоз.

Подозрение или подтвержденный диагноз оппортунистических инфекций и заболеваний, включенных в клиническую классификацию ВИЧ-инфекции (кандидоз бронхов, трахеи, легких, пищевода; кокцидиомикоз распространенный или внелегочный; криптококкоз внелегочный; саркома Капоши, пневмоцистная пневмония, легочный и внелегочный туберкулез; микобактериоз диссеминированный или внелегочный; сальмонеллезная рецидивная септицемия; лимфома ЦНС и др.).

На наличие вируса иммунодефицита человека обследуются:

- беременные женщины;
- дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей;
- лица с инфекциями, передающимися половым путем;
- лица с установленным диагнозом парентерального вирусного гепатита;
- лица, употребляющие наркотические средства, – при выявлении и далее ежегодно;
- лица, находящиеся в местах содержания под стражей – при поступлении;
- лица при наличии эпидемиологических показаний;
- иностранные граждане и лица без гражданства при обращении в установленном законодательством Республики Беларусь порядке за получением гражданства Республики Беларусь, вида на жительство в Республике Беларусь, статуса беженца.

Экспресс-тесты на ВИЧ. В их основе лежит один из четырех методов: реакция агглютинации, ИФА на полимерных мембранах (тест-полоски), иммунологический фильтрационный анализ либо иммунохроматография (Giles, 1999; Branson, 2000). Большинство таких тестов позволяет получить результат через 15-30 минут.



Подобные экспресс-тесты полезны, когда результат необходимо получить быстро, например, в приемном отделении, перед срочными хирургическими вмешательствами или после случайной травмы медицинского работника, например иглой. В последнем случае исследуется кровь пациента, ВИЧ-статус которого неизвестен для экспресс-диагностики ВИЧ-инфекции (после получения его согласия), так как в крови медицинского работника обнаружить антитела к ВИЧ сразу после укола иглой невозможно.

При проведении тестирования на ВИЧ врач должен выполнить *дотестовое и послетестовое консультирование*, объяснить пациенту, почему возникла необходимость проведения исследования, получить информированное согласие пациента или его родственников (опекунов), а также рассказать о возможностях лечения ВИЧ-инфекции и доступности разных видов социальной поддержки. Результаты тестирования на ВИЧ освидетельствуемому сообщает консультант в ходе послетестового консультирования с сохранением конфиденциальности.

Лечение ВИЧ-инфекции. Антитретовирусная терапия (АРТ) – комбинация антитретовирусных препаратов (АРП), которые ингибируют разные этапы цикла репликации ВИЧ в клетках инфицированного человека, приводя к неопределяемому уровню вирусной нагрузки ВИЧ в разных биологических жидкостях человека, что способствует восстановлению функции иммунной системы.

АРТ не способна радикально излечить пациента от ВИЧ-инфекции, так как ДНК провируса ВИЧ интегрирована в геном

инфицированного человека, формируя клеточные резервуары ВИЧ-инфекции.

В ноябре 2014 г. ЮНЭЙДС была выдвинута стратегическая цель в отношении ЛЖВ: 90-90-90. Расшифровывается она так: в 2020 г. 90% людей, живущих с ВИЧ, будут знать о своем статусе; 90% из них будут получать лечение; и 90% тех, кто привержен терапии, будут иметь подавленную вирусную нагрузку – недектируемый уровень (что автоматически означает невозможность передачи болезни другому человеку). При постоянной терапии пациенты с ВИЧ имеют все шансы на такую же продолжительность и удовлетворительное качество жизни, как и неинфицированные люди. Позже показатели цели увеличили до 95-95-95.

Основные принципы проведения АРТ

1. Как можно более раннее начало терапии – в настоящее время АРТ назначается всем ЛЖВ при установлении диагноза ВИЧ-инфекции по принципу – диагностируй и лечи.

2. Пожизненное назначение АРТ с соблюдением пациентом приверженности к лечению. Отмена, перерывы в приеме АРТ приводят к активации клеточных резервуаров ВИЧ-инфекции, появлению детектируемого уровня ВН ВИЧ, прогрессированию ВИЧ-инфекции, формированию мутаций резистентности вируса к АРП.

3. Использование комбинированных схем АРТ. В настоящее время АРТ принимается чаще всего как комбинация 3 и более АРП. Совершенствование АРТ, появление новых эффективных АРП позволяет вводить упрощенные одно- и двухкомпонентные режимы АРТ в ряде Европейских стран, США. Как правило, такие схемы используют у высоко приверженных к лечению пациентов, достигших терапевтической ремиссии ВИЧ-инфекции на стандартных трехкомпонентных схемах.

4. Постоянный мониторинг нежелательных явлений АРТ, межлекарственных взаимодействий с препаратами, которые пациенты могут получать по поводу сопутствующей патологии.

В настоящее время существует 6 групп антиретровирусных препаратов:

1. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы – азидотимидин, ламивудин, тенофовир, эмтрицитабин, абакавир.
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – эфавиренц, невирапин, рилпивириин.
3. Ингибиторы интегразы – ралтегравир, долутегравир.
4. Ингибиторы слияния – энфувиртид.
5. Антагонисты CCR5 – маравирок.
6. Ингибиторы протеазы – лопинавир/ритонавир, дарунавир, атазанавир.

Перспективное направление АРТ – разработка и внедрение в клиническую практику *длительно действующих инъекционных форм антиретровирусных препаратов*, которые могут вводиться парентерально, например, 1 раз в месяц. Пример таких препаратов – комбинация ингибитора интегразы каботегравира с рилпивирином (ННИОТ) – двойной режим АРТ. Результаты клинической апробации данного препарата продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность.

Эффективность АРТ оценивается по возникновению терапевтической ремиссии ВИЧ-инфекции, которая определяется как стабильная вирусная супрессия, то есть недетектируемый уровень ВН ВИЧ (подтвержденной двумя измерениями ВН ВИЧ с интервалом 6 месяцев и более), восстановление иммунитета (т. е. рост CD4+TL), достаточное для защиты от появления новых и прогрессирования имевшихся оппортунистических заболеваний, получение АРТ по меньшей мере в течение 1 года.

Важная характеристика при определении ВН ВИЧ – показатель *«неопределяемый (недетектируемый) уровень вирусной нагрузки ВИЧ»*. Отсутствие в крови копий РНК вируса при выполнении данного исследования свидетельствует о достижении супрессии ВИЧ в течение заболевания.

Профилактика оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированного пациента включает первичную и вторичную профилактику.

Первичная профилактика ОИ направлена на предупреждение возникновения ОИ, проводится в отношении пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза, туберкулеза, атипичного микотуберкулеза, криптококкоза.

Вторичная профилактика ОИ направлена на предупреждение рецидивов ОИ после получения основного курса терапии.

Профилактика ВИЧ-инфекции – комплекс мероприятий, направленный на предупреждение инфицирования ВИЧ.

1. Использование мужских и женских презервативов при половых контактах. Мужские латексные презервативы защищают от передачи ВИЧ-инфекции и других половых инфекций на 85% и более.

2. Уменьшение риска инфицирования для лиц, употребляющих наркотики, в том числе путем инъекций, в виде осуществления программ по распространению игл и шприцев; проведение опиоидно-заместительной терапии для лиц с опиоидной зависимостью и лечение других видов наркозависимости на основе фактических данных.

3. Тестирование на ВИЧ и половые инфекции и консультирование всех, кто подвергается воздействию каких-либо факторов риска.

4. Добровольная медицинская мужская циркумцизия (обрезание). Медицинская мужская циркумцизия снижает риск гетеросексуальной передачи ВИЧ-инфекции у мужчин примерно на 50-60%.

5. Использование АРТ в целях вторичной профилактики. Результаты нескольких научных исследований подтвердили тот факт, что ВИЧ-положительные лица с супрессией вирусной нагрузки, получающие АРТ, не передают ВИЧ-инфекцию своим неинфицированным половым партнерам. ВОЗ рекомендует предлагать всем лицам, живущим с ВИЧ, раннее проведение АРТ.

6. *Предэкспозиционная профилактика (ПрЭП)* – это прием антиретровирусных препаратов лицами, неинфицированными ВИЧ, в целях предотвращения ВИЧ-инфицирования. По результатам рандомизированных контролируемых исследований доказана эффективность ПрЭП в снижении уровней передачи ВИЧ среди целого ряда групп населения, включая серодискордантные гетеросексуальные супружеские пары (в которых один партнер инфицирован, а другой – нет), мужчин, вступающих в половые отношения с мужчинами, трансгендерных женщин, гетеросексуальные пары, входящие в группу высокого риска, потребителей инъекционных наркотиков.

7. *Постэкспозиционная профилактика ВИЧ (ПЭП)* – это применение АРВ-препаратов в течение 72 часов после контакта с ВИЧ-инфицированным лицом в целях профилактики инфекции. ПЭП включает консультирование, оказание первой помощи, тестирование на ВИЧ и проведение 28-дневного курса лечения АРВ-препаратами с последующим оказанием медико-санитарной помощи. Как в отношении взрослых, так и в отношении детей ВОЗ рекомендует проводить ПЭП в случае рисков заражения, связанных и не связанных с осуществлением профессиональной деятельности.

8. *Элиминация передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку* во время беременности, схваток, родов и грудного вскармливания. При отсутствии каких-либо мер вмешательства на этих этапах процент передачи ВИЧ от матери ребенку варьируются в пределах 15-45%. Риск перинатальной трансмиссии ВИЧ можно почти полностью устранить, если мать и ребенок получают антиретровирусные препараты на ранних этапах беременности и в период грудного вскармливания.

Вопросы и задания к разделу «ВИЧ-инфекция. Оппортунистические инфекции»

1. Укажите последовательность цикла репликации ВИЧ в клетках человека.
2. Перечислите этапы стандартного протокола тестирования на ВИЧ.

3. Что такое «серологическое окно» при ВИЧ-инфекции?
4. Перечислите «прямые» тесты для верификации ВИЧ-инфекции.
5. Что такое вирусологическая супрессия ВИЧ?
6. В каких ситуациях могут использоваться экспресс-тесты на ВИЧ?

7. Укажите скрининговые и подтверждающие тесты при диагностике ВИЧ-инфекции.

8. Укажите наиболее информативный лабораторный тест для оценки эффективности АРТ.

9. Какие тесты используются в диагностике ВИЧ-инфекции у детей раннего возраста, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами?

10. У пациента мужского пола, 35 лет, с признаками мононуклеозоподобного синдрома: шейная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, лихорадка, распространенная пятнисто-папулезная сыпь при выполнении теста на ВИЧ (ИФА) получен отрицательный ответ. В течение последних 6 месяцев были неоднократные половые незащищенные контакты с женщинами, ВИЧ-статус которых был неизвестен. Ваше заключение по результату исследования.

11. У ребенка, рожденного ВИЧ-инфицированной женщиной, в возрасте 2 месяцев обнаружены антитела к ВИЧ (ИФА). Интерпретируйте полученный результат. Ваши рекомендации?

12. Что такое постэкспозиционная профилактика ВИЧ? В каких ситуациях показано ее проведение?

13. Что такое предэкспозиционная профилактика ВИЧ? В каких ситуациях показано ее проведение?

14. Какой тест наиболее информативен в оценке эффективности предэкспозиционной профилактики ВИЧ?

15. Укажите лабораторные критерии иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции?

16. Назовите клинические состояния, характерные для 1-й клинической категории ВИЧ?

17. Назовите клинические состояния, характерные для 2-й клинической категории ВИЧ.

18. Назовите клинические состояния, характерные для 3-й клинической категории ВИЧ.

19. Назовите клинические состояния, характерные для 4-й клинической категории ВИЧ.

20. Что такое первичная профилактика оппортунистических инфекций у ЛЖВ?

21. Показания к проведению первичной профилактики оппортунистических инфекций.

22. Что такое вторичная профилактика оппортунистических инфекций у ЛЖВ?

23. Какие группы антиретровирусных препаратов используются для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов?

24. Назовите препараты из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

25. Назовите препараты из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

26. Назовите препараты из группы ингибиторов интегразы.

27. Назовите препараты из группы ингибиторов протеазы.

28. Что такое упрощение режима АРТ, двухкомпонентные режимы АРТ?

2.5 Гельминтозы

Гельминтозами называют заболевания человека, обусловленные паразитами человека из группы червей – гельминтами. Черви-паразиты человека относятся к 2 типам:

1. Плоские черви (Plathelminthes), которые включают класс цестодозы (Cestoidea) – ленточных червей, и трематоды (Trematoda) – класс сосальщиков.

2. Круглые черви (Nemathelminthes) – круглые черви, класс Nematoda.

Согласно классификации, учитывающей их эпидемиологические особенности, выделяют три группы гельминтозов: геогельминтозы, биогельминтозы и контактные (контагиозные) гельминтозы.

Контагиозные (контактные) гельминтозы – заболевания, при которых из организма человека выделяются зрелые или почти зрелые стадии паразита, способные заражать другого человека. К контагиозным гельминтозам относятся энтеробиоз и гименолепидоз, так как яйца, личинки, выделяемые при этих гельминтозах, способны к инвазии без предварительного развития во внешней среде, и могут передаваться непосредственно от инвазированного человека здоровому.

Геогельминтозы – заболевания, возбудители которых имеют часть жизненного цикла в организме человека, а другую часть – на каком-либо неживом субстрате (чаще всего в почве), при этом полное развитие паразита происходит без участия

промежуточных хозяев. К геогельминтозам относятся: аскаридоз, трихоцефалез, анкилостомидозы, стронгилоидоз и другие.

Биогельминтозы – заболевания, возбудители которых часть жизненного цикла проходят в организме человека, а другую часть – в организме одного или нескольких промежуточных хозяев, прежде чем приобретают способность инвазировать другого человека. К биогельминтозам относятся: тениаринхоз, тениоз, трихинеллёз, описторхоз, дифиллоботриоз, эхинококкоз, шистосомозы, вухерериоз, лоаоз, онхоцеркоз и другие.

На сегодняшний день в мире насчитывается около 300 видов гельминтов. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, (ВОЗ), геогельминтозы (паразиты, передаваемые через почву) в настоящее время определены как особенно важные инфекции, поражающие бедные и социально неблагополучные сообщества.

Во всем мире геогельминтозами инфицированы около 1,5 млрд человек, или 24% мирового населения. Они широко распространены в тропических и субтропических районах, причем самые высокие показатели инфицирования приходятся на Африку к югу от Сахары, страны Америки, Китай и Восточную Азию. Более 267 млн детей дошкольного возраста и более 568 млн детей школьного возраста проживают в районах с интенсивной передачей этих паразитов и нуждаются в лечении и профилактике.

Среди гельминтозов в Беларуси доминируют две нозологические формы – энтеробиоз (81,69% в структуре гельминтозов) и аскаридоз (14,77%), на остальные инвазии приходится около 3,5%. Суммарный годовой показатель заболеваемости паразитарными болезнями в Беларуси в 2013 г. составил 160,6, в 2014 г. – 138,4 на 100 тыс. населения, т. е. заболеваемость населения гельминтозами в 2014 г. снизилась по сравнению с 2013 г. на 13,8%. При этом суммарная заболеваемость населения протозоозами возросла на 10,2% и составила 15,19 на 100 тыс. населения.

2.5.1 Аскаридоз

Аскаридоз – геогельминтоз, характеризующийся аллергическими проявлениями и симптомами нарушения функционирования желудочно-кишечного тракта.

Коды по МКБ-10:

B77.9 Аскаридоз неуточненный.

B77.0 Аскаридоз с кишечными осложнениями.

B77.8 Аскаридоз с другими осложнениями.

B77 Аскаридоз.

Этиология. Возбудитель аскаридоза – аскарида человеческая (*Ascaris lumbricoides*). Тело самки прямое, длиной 25-40 см и 3-6 мм в толщину, бело-розового цвета, самец до 20 см, имеет загнутый крючком задний конец тела. Половозрелая форма локализуется в тонком кишечнике человека. Размер яиц аскариды 0,05-0,106×0,40-0,05 мм.

Эпидемиология. Антропоноз. Источник инвазии – человек. Механизм передачи – фекально-оральный. Путь передачи преимущественно алиментарный (пищевой), реже – контактно-бытовой, водный. Заражение происходит при проглатывании зрелых яиц, в результате употребления в пищу плохо промытых фруктов и овощей, зелени. У детей дополнительным источником паразитов может служить игра с загрязненными землей игрушками. В передаче аскарид важную роль играют руки, контаминированные яйцами аскарид, особенно у детей, а также вода, загрязненная фекалиями с яйцами.

Патогенез. Яйца с инвазионными личинками посредством разных факторов передачи (почвы, овощей, фруктов, воды, пыли, загрязненных рук и др.) попадают в желудочно-кишечный тракт человека. Из зрелых яиц, проглоченных человеком, в тонкой кишке выходят личинки, которые внедряются в стенку кишки и проникают в кровеносные капилляры.

Вместе с током крови они проходят через печень, правое предсердие и желудочек, заносятся в легочную артерию и капилляры легочных альвеол. Здесь личинки активно пробуравливают стенки капилляров, проникают в полость альвеол, поднимаются в бронхиолы, бронхи, трахею и попадают в глотку, откуда вторично заглатываются и снова проходят в

тонкий кишечник, где через 2,5-3 месяца превращаются в половозрелые формы. Миграция личинок продолжается около 2 недель. Помимо кишечника, печени и легких личинок аскарид находили в мозге, глазах и других органах.

Жизненный цикл (рис. 5).

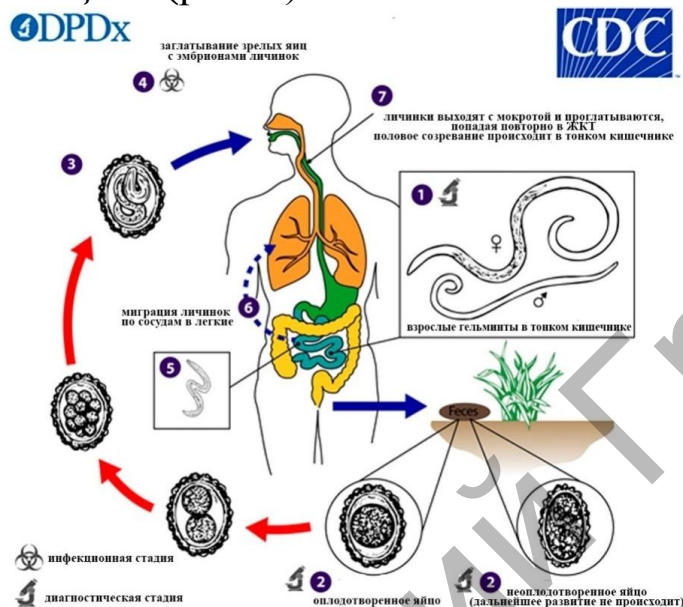


Рисунок 5. – Жизненный цикл человеческой аскариды (*Ascaris lumbricoides*):

- 1 – взрослые особи червей рода *Ascaris* живут в просвете тонкого кишечника приблизительно 12 месяцев.
- 2 – самка может производить около 200 000 яиц в день; яйца выводятся из организма с калом, неоплодотворенные яйца не являются инфекционными.
- 3 – в окружающей среде в оплодотворенных яйцах, в зависимости от условий, начинают развиваться эмбрионы, после чего в течение от 18 дней до нескольких недель яйца становятся заразными; оптимальное условие для этого – влажная, теплая и затененная почва.
- 4 – инфицирование человека происходит во время проглатывания яйца, содержащего эмбрион.
- 5 – в тонкой кишке из яиц вылупляются личинки.
- 6 – личинки проникают через стенку тонкой кишки и мигрируют по portalным сосудам через печень, а затем через системный кровоток – в легкие, где они продолжают созревание (в течение 10-14 дней).
- 7 – личинка проникает в стенки альвеолы, поднимается по бронхиальному дереву к глотке и проглатывается. В тонкой кишке личинки развиваются во взрослых червей.

Личиночная и половозрелые формы аскарид обладают неодинаковым патогенным действием. В период миграции личинок симптоматика заболевания обусловлена в основном аллергическими проявлениями, которые возникают в ответ на сенсibilизацию продуктами обмена и распада личинок.

Тяжелые проявления наступают при проникновении аскарид в печень, поджелудочную железу и другие органы. Взрослые гельминты могут травмировать своими острыми концами стенку кишечника, а скопления аскарид иногда становятся причиной механической непроходимости. Раздражение нервных окончаний, токсическое влияние на них продуктами жизнедеятельности гельминтов порой становится причиной спастической непроходимости кишечника. При миграции аскарид в другие органы создаются условия для присоединения бактериальной инфекции с развитием осложнений гнойного характера (абсцессы, холангиты, панкреатиты и т. п.).

Клиника. В клиническом течении аскаридоза выделяют две фазы – раннюю (миграционную) и позднюю (кишечную). Первая фаза совпадает с периодом миграции личинок, тогда как вторая фаза обусловлена паразитированием гельминтов в кишечнике и возможными осложнениями.

В ранней фазе аскаридоза клинические проявления мало выражены, заболевание протекает незаметно. У некоторых пациентов начало болезни проявляется с выраженного недомогания, появления сухого (редко влажного) кашля. Температура тела обычно нормальная или субфебрильная, иногда поднимается до 38°C. В легких могут отмечаться сухие и влажные хрипы. В отдельных случаях возникает сухой или выпотной плеврит. Физикальные методы не всегда выявляют изменения в легких. Поражение кожи на этой стадии болезни может проявляться в виде крапивницы.

При рентгенологическом исследовании легких отмечается наличие округлых, овальных, звездчатых, фестончатых, многоугольных эозинофильных инфильтратов. Инфильтраты могут быть как одиночными, так и множественными, обнаруживаются в одной доле или по всему легкому.

Инфильтраты выявляются в пределах 2-3 недель; у отдельных пациентов, исчезнув, они появляются вновь спустя некоторое время, сохраняясь месяцами.

Количество лейкоцитов обычно нормальное и лишь иногда наблюдается лейкоцитоз. Характерна эозинофилия, достигающая у некоторых пациентов 60-80%; она появляется, как правило, одновременно с инфильтратами в легких, реже – позднее и еще реже – раньше их. СОЭ обычно нормальная, ускорение ее бывает редко.

Миграционный аскаридоз практически не диагностируется.

Поздняя (кишечная) фаза аскаридоза связана с пребыванием гельминтов в кишечнике. Иногда она протекает субклинически.

Некоторая часть пациентов отмечают симптомы астенического синдрома: слабость, повышенную утомляемость, раздражительность, «скрежетание» зубами во сне (бруксизм), рассеянность, беспокойный сон, ночные страхи, приступы головной боли.

У части пациентов обнаруживаются нарушение аппетита, тошнота, иногда спонтанная рвота, боли в животе (чаще нелокализованные, приступообразные), возникает диарея, у других – запоры или чередование диареи с запорами. У детей может возникать задержка увеличения роста и массы тела, кожа становится бледно-землистого оттенка, появляются «тени» под глазами, рецидивирующий хейлит. Описаны случаи, где из-за аскаридоза возникали задержка психомоторного развития, снижение интеллекта, эпилептиформные припадки, судороги.

В некоторых случаях отмечаются изменения со стороны глаз – расширение зрачков, анизокория, светобоязнь, амблиопия. Со стороны сердечно-сосудистой системы у части пациентов с аскаридозом отмечается снижение артериального давления.

В анализах крови часто выявляют умеренную гипохромную или нормохромную анемию; эозинофилия встречается не всегда.

Осложнения. Наиболее частое осложнение аскаридоза – непроходимость кишечника, которая обусловлена закрытием просвета кишечника клубком из аскарид или вследствие нарушения нервно-мышечной регуляции тонуса кишки.

Тяжелое осложнение аскаридоза – проникновение гельминтов в желчные протоки и желчный пузырь. В случаях возникновения холангиогепатита и механической непроходимости аскаридами общего желчного протока возникает желтуха. Проникновение аскарид в протоки поджелудочной железы вызывает острый панкреатит. Попадание их в червеобразный отросток становится причиной аппендицита без воспалительных проявлений. В некоторых случаях аскариды, поднимаясь по пищеварительному тракту, достигают глотки и уже отсюда попадают в дыхательные пути, что становится причиной смерти от асфиксии. В редких случаях аскариды обнаруживаются в мочеполовых органах, слезно-носовом канале, евстахиевой трубе, среднем ухе, наружном слуховом проходе, околопочечной клетчатке.

Диагностика аскаридоза

Таблица 21. – Методы лабораторной и инструментальной диагностики аскаридоза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
<i>Диагностика миграционной (ранней) стадии аскаридоза</i>	
Микроскопия мокроты	Выявление личинок аскарид
Рентгенограмма органов грудной клетки	Эозинофильные инфильтраты
Общий анализ крови	Эозинофилия
<i>Диагностика кишечной (хронической) стадии аскаридоза</i>	
Микроскопия кала	Выявление яиц аскарид, половозрелых особей
Рентгеноскопия кишечника с контрастным веществом.	После приема пациентом контрастной массы аскариды в виде полосок просветления шириной 0,4-0,6 см выявляются на экране
Иммуноглобулины G к аскаридам (ИФА)	Дополнительный метод диагностики аскаридоза. IgG вырабатываются через 2 недели после инфицирования. После лечения их концентрация снижается и спустя 3 месяца антитела в крови не обнаруживаются

Когда в кишечнике находятся паразиты только мужского пола, тогда обнаружить их можно при помощи рентгеноскопии с

контрастным веществом. После приема пациентом контрастной массы аскариды в виде полосок просветления шириной 0,4-0,6 см выявляются на экране. При наличии одних самок выделяются неоплодотворенные яйца. Отсутствие обнаружения яиц в кале не снимает диагноз возможного аскаридоза.

Используемая тест-система для иммунологического (ИФА) выявления аскаридоза дает малодостоверный результат, поэтому положительный анализ все равно должен быть подтвержден анализом кала.

Лечение. Каждый инвазированный аскаридами подлежит лечению.

Назначают альбендазол – 400 мг внутрь однократно или мебендазол – 100 мг внутрь 2 раза/сут в течение трех дней, или пирантел – 11 мг/кг внутрь (максимальная доза 1 грамм) 1 раз/сут однократно.

Пиперазина адипинат назначается внутрь взрослому – по 1,5-2 г 2 раза в день в течение 2 дней. Может быть назначен в последнем триместре беременности. Возможны побочные эффекты: тошнота, рвота, кишечные колики, понос, аллергические реакции, сонливость. Противопоказан при эпилепсии, болезнях печени, почечной недостаточности.

Профилактика. Профилактика аскаридоза включает комплекс лечебно-профилактических и санитарно-профилактических мероприятий. Лечебно-профилактические мероприятия проводятся после определения уровня пораженности населения и числа микроочагов. В интенсивных очагах (пораженность 30% и выше) дегельминтизации подвергается все население не менее 2 раз в год, в неинтенсивных – семьи, в которых выявлен хотя бы один болеющий аскаридозом. При использовании для массовой дегельминтизации пиперазина, активного в отношении не только половозрелых, но и неполовозрелых аскарид, дегельминтизацию целесообразно проводить в начале сезона массового заражения и в конце сезона. Этим самым достигается освобождение от паразитов лиц, заразившихся в прошлом году, весной данного года и в сезон массового заражения.

Санитарно-профилактические мероприятия включают улучшение санитарного состояния населенных пунктов, охрану внешней среды от загрязнения и обезвреживание нечистот, идущих на удобрение огородов, компостирование фекалий – создание температуры 45°C и выше, что вызывает гибель яиц гельминтов в течение нескольких месяцев; обеззараживание выгребных ям хлорной известью, дегельминтизацию почвы. Большую роль играет санитарно-просветительная работа среди населения, направленная на разъяснение путей заражения аскаридозом и мер по предупреждению инфицирования. Личная профилактика сводится к тщательному мытью овощей и фруктов, предохранению их от мух, соблюдению правил личной гигиены.

2.5.2 Трихоцефалёз

Трихоцефалёз (трихиуриаз, трихуроз, лат. trichocephalosis, англ. trichocephaliasis, trichuriasis) – антропонозный геогельминтоз, характеризующийся хроническим течением с преимущественным нарушением функций ЖКТ.

Коды по МКБ-10:

B79 Трихуроз.

Этиология. Возбудитель трихоцефалёза – власоглав человеческий – *Trichocephalus trichiurus*. Паразиты раздельнополые, размеры самок 4-5 см, самцов – 2,5-3 см. Тело червя состоит из волосовидного головного и толстого хвостового отдела. Хвостовой конец у самцов спиралевидно закручен. Яйца размерами 0,047-0,054×0,022-0,023 мм желтовато-коричневатого цвета, по форме напоминают бочонок, имеют на полюсах пробки.

Жизненный цикл (рис. 6). Паразитируют зрелые черви в толстой, преимущественно в слепой кишке. Оплодотворенная самка откладывает ежедневно 1-3,5 тысяч незрелых яиц в просвет кишечника, откуда они вместе с испражнениями попадают во внешнюю среду (диагностическая стадия). При оптимальных условиях (температура 25-30°C, высокая влажность, доступ кислорода) инвазионная личинка развивается за 25-30 дней. При попадании созревших яиц (инфекционная

стадия) в организм нового хозяина (человека) в кишечнике из яиц выходят личинки, которые без миграции, через 1-1,5 месяца превращаются в половозрелые формы. Продолжительность жизни власоглава составляет 5 лет и более.

Эпидемиология. Трихоцефалёз – пероральный геогельминтоз, антропоноз. Окончательный хозяин и источник инвазии – человек. Механизм передачи фекально-оральный. Пути передачи: алиментарный, реже – водный. Заражение трихоцефалёзом происходит в результате заглатывания яиц, содержащих инвазионную личинку, при употреблении загрязненных овощей, фруктов и ягод, воды, а также при заносе яиц в рот грязными руками. Восприимчивость к трихоцефалёзу всеобщая.

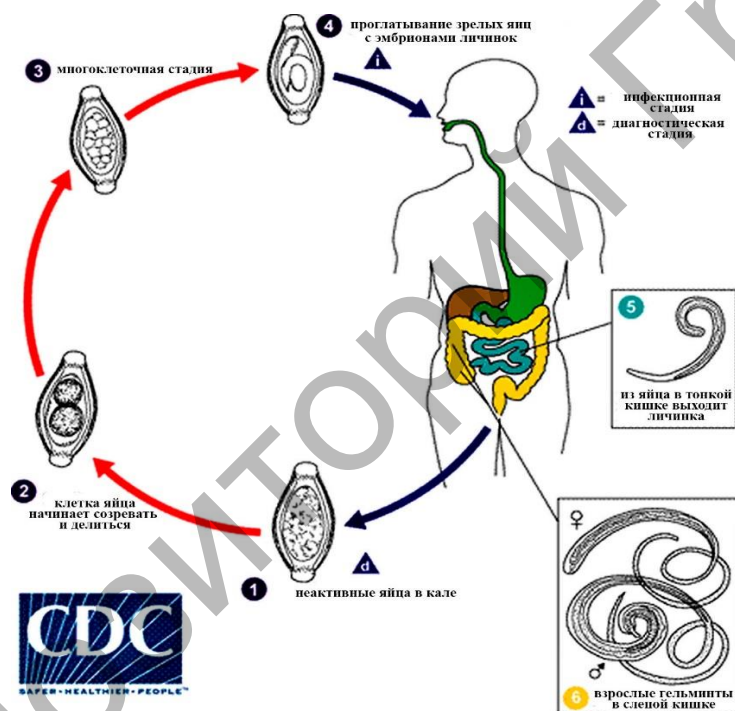


Рисунок 6. – Жизненный цикл власоглава

Трихоцефалёз широко распространен на земном шаре, преимущественно во влажных районах тропического, субтропического и умеренного климата. Гельминтоз встречается преимущественно в развивающихся тропических или субтропических областях, где человеческие фекалии используется в качестве удобрения или там, где люди испражняются в почву. Чаще всего заражаются дети.

Патогенез. В кишечнике из яиц выходят личинки, которые внедряются в ворсинки слизистой оболочки тонкой кишки; спустя 3-12 суток они выходят в просвет тонкого кишечника, спускаются в слепую кишку и углубляются в ее стенку, где через 1-1,5 месяца превращаются в половозрелого червя. У одного болеющего может находиться от нескольких до тысячи паразитов.

При паразитировании в толстой кишке власоглавы существенно повреждают ее, так как своей тонкой головной частью внедряются в слизистую оболочку, проникая иногда до подслизистого и мышечного слоев. Вокруг паразитов образуются инфильтраты, кровоизлияния, отек, иногда эрозии и некрозы, нередко развивается выраженный тифлит. Считается также, что власоглавы являются гематофагами, кроме того, способны питаться поверхностными слоями слизистой оболочки кишки. Немалое значение в патогенезе имеет сенсibilизация организма метаболитами паразитов.

Клиника. Клинические проявления при трихоцефалёзе зависят от интенсивности инвазии. Ранняя фаза гельминтоза не описана. Инвазия часто протекает субклинически. При интенсивной инвазии первые клинические признаки болезни появляются через 1-1,5 месяца после заражения и связаны с поражением желудочно-кишечного тракта зрелыми гельминтами. У пациентов снижается аппетит, появляются тошнота, иногда рвота, повышенное слюноотделение, может возникать диарея или запор, метеоризм; боли в животе по ходу толстого кишечника, иногда сильные, схваткообразные. У некоторых пациентов может формироваться тифлит (вариант сегментарного колита, при котором в воспалительный процесс вовлечена слепая кишка). В ряде случаев при локализации паразитов в червеобразном отростке может развиваться аппендицит.

Вследствие интоксикации нарушается сон, возникает головная боль, головокружение, снижается работоспособность.

У детей описаны судорожные припадки, симптомы витаминной недостаточности, а в тяжелых случаях развиваются частые позывы на дефекацию и выпадение прямой кишки.

Таблица 22. – Методы лабораторной и инструментальной диагностики трихоцефалёза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Микроскопия кала	Характерные яйца формы лимона с крышечками на обоих концах
Аноскопия, проктоскопия или колоноскопия по другим показаниям	Можно обнаружить взрослые особи трихоцефалов, выступающих из просвета кишечника
Клинический общий анализ крови (ОАК)	Анемия (при тяжелой инвазии), умеренная или незначительная эозинофилия

Лечение. Наиболее эффективно применение альбендазола – 400 мг внутрь однократно (для взрослых и детей старше 2 лет) или мебендазола – 100 мг внутрь 2 раза/сут в течение трех дней (детям в дозе 2,5-5 мг/кг/сут в 2 приема, 3 дня).

Патогенетическая терапия может включать дротаверин (но-шпа), мебеверин (дюспаталин), при выраженных спазмах и болях в животе. После курса этиотропной терапии назначают пероральные железосодержащие препараты и комплексную витаминотерапию. Контроль результатов лечения проводят через 3-4 недели.

Профилактика. Факторы передачи трихоцефалёза: почва, овощи, ягоды, фрукты и вода, загрязненные яйцами власоглавов. В связи с этим профилактика трихоцефалёза включает охрану внешней среды от загрязнения, обезвреживание нечистот, улучшение качества питьевой воды, строгое соблюдение правил личной гигиены и пищевой санитарии. Массовые лечебно-профилактические мероприятия не проводятся из-за отсутствия достаточно эффективных малотоксичных препаратов.

2.5.3 Энтеробиоз

Энтеробиоз – контактный (контагиозный) гельминтоз, характеризующийся кишечными расстройствами, перианальным зудом, расстройствами нервной системы и аллергическими проявлениями.

Код по МКБ-10:

B80 Энтеробиоз.

Этиология. Возбудитель энтеробиоза – острица *Enterobius vermicularis*. Это серовато-белый круглый гельминт с утонченными концами тела. Самец – 2-5 мм, самка – 9-12 мм длиной. Яйца остриц имеют двухконтурную оболочку, асимметричны, размером 0,050-0,060^x0,02-0,03 мм.

Жизненный цикл

Острицы паразитируют в нижней половине тонких кишок, слепой кишке, в начальном отделе толстого кишечника и питаются преимущественно его содержимым. После оплодотворения самцы погибают, а самки остриц ночью спускаются в прямую кишку, активно выползают из анального отверстия, ползают в перианальной складке, откладывают яйца (от 10 до 15 тысяч каждая) и раздражающую жидкость, после чего погибают. Яйца, находясь на коже промежности при температуре 34-36°C и высокой влажности (70-90%), созревают и становятся инвазионными через 4-6 часов (рис. 7).

DPDx

CDC

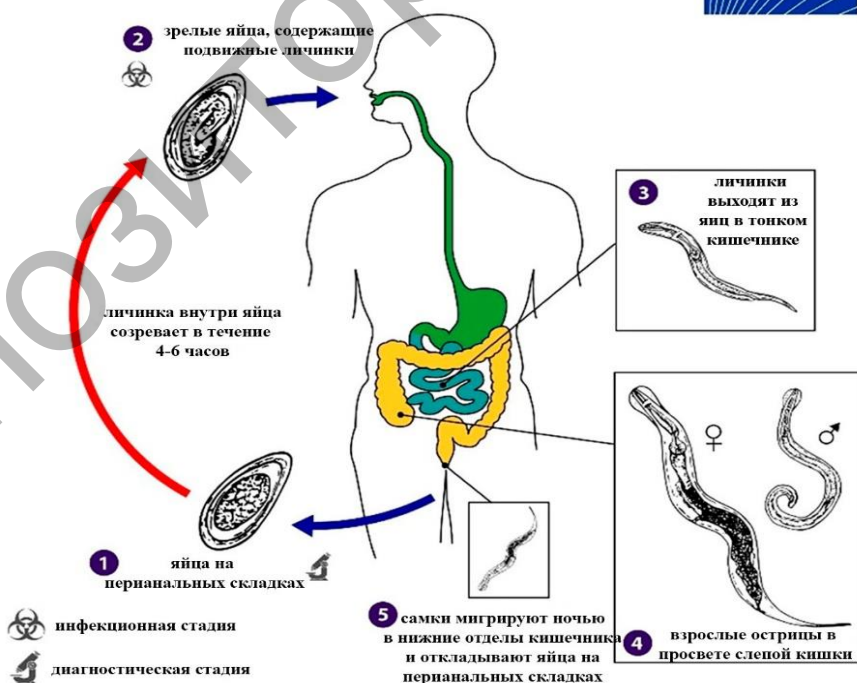


Рисунок 7. – Жизненный цикл *Enterobius vermicularis*

Попадая на нательное, постельное белье пациента, объекты внешней среды (не исключено, что при помощи мух и тараканов) инфицируют других людей. В организме человека острицы паразитируют обычно в больших количествах (иногда до 3000 особей). Общая продолжительность жизни остриц в организме человека не более 3-4 недель.

Эпидемиология. Источник инвазии – только человек, больной энтеробиозом. Заражение человека происходит при проглатывании зрелых яиц остриц. У пациентов с энтеробиозом весьма часто происходит аутоинвазия в результате загрязнения пальцев рук при расчесе перианальной области в периоды интенсивного зуда. Заражение яйцами остриц возможно при непосредственном контакте с инвазированным энтеробиозом или через предметы окружающей среды, на которых яйца этого гельминта сохраняются до 3 недель.

Патогенез. Пациенты расчесывают зудящие места и на их руки попадают яйца, которые затем легко могут быть занесены в рот. В кишечнике из яиц выходят личинки, которые через две недели превращаются в половозрелые формы.

Острицы наносят механические повреждения слизистой, присасываясь к ней и иногда внедряясь в нее. В результате возникают точечные кровоизлияния и эрозии. Продукты обмена веществ гельминтов вызывают сенсibilизацию организма с развитием аллергии. Самки остриц могут проникать в женские половые органы, заноса бактерии из кишечника, вызывая вагиниты или вульвовагиниты.

Клиника. Ранняя фаза энтеробиоза клинически латентна. Пациенты, у которых находится небольшое количество остриц, заметных проявлений болезни не ощущают.

При достаточно массивной инвазии в период позднего вечера и ночью у пациента возникает зуд в перианальной области. Он держится несколько дней и затем самопроизвольно исчезает, но через 2-3 недели часто появляется вновь. Такая периодичность в появлении зуда связана со сменой поколений остриц в результате аутоинвазии. В результате повторных инвазий зуд становится постоянным. Расчесывание пациентом

зудящей кожи приводит к образованию ссадин, а затем и к вторичной бактериальной инфекции. У части пациентов формируются кишечные расстройства – учащенный кашицеобразный стул, иногда с примесью слизи, возможны тенезмы. При ректоскопическом исследовании можно увидеть на слизистой кровоизлияния, мелкие эрозии, усиление сосудистого рисунка. Нарушение сна, которое наблюдается у части пациентов, приводит к возникновению головной боли, головокружения, бессонницы, повышенной утомляемости. Прогноз при энтеробиозе благоприятный. Описаны случаи заноса острицами бактериальной инфекции в урогенитальный тракт у девочек.

Диагностика

Таблица 23. – Методы лабораторной диагностики энтеробиоза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Метод Грэхема – получение отпечатка кожи перианальной области на пластиковой пленке с липким слоем	Выявление яиц <i>Enterobius</i> при трехкратном исследовании со взятием материала в утренние часы, до туалета перианальной области, информативность достигает 93%
Микроскопические исследования мазков, соскобов и аппликатов с кожи перианальной области и соскобов кожи, подногтевых пространств	Выявление яиц <i>Enterobius</i> (менее чувствительны, чем метод Грэхема)
Метод ПЦР	Определение ДНК <i>Enterobius</i> в отпечатках из перианальной области

Острицы откладывают яйца преимущественно в перианальной области и крайне редко в кишечнике. Поэтому в кале обнаружить их обычно не удастся. При массивной инвазии даже макроскопическое исследование позволяет выявить взрослых гельминтов на поверхности фекалий.

В общем анализе крови при энтеробиозе нередко отмечается умеренная эозинофилия.

Лечение. При легких формах энтеробиоза устранения инвазии можно добиться путем проведения мероприятий, предупреждающих повторное заражение. Нательное и

постельное белье пациента следует ежедневно проглаживать горячим утюгом. Необходима влажная уборка помещения.

При более тяжелых формах прибегают к медикаментозному лечению. Для этого назначают этиотропную терапию: альбендазол – 400 мг внутрь однократно, затем через 2 недели 400 мг внутрь однократно, или мебендазол – 100 мг внутрь однократно, затем через 2 недели повторно: 100 мг внутрь однократно, или пирантел – 11 мг/кг (максимальная разовая доза 1000 мг) внутрь однократно, затем через 2 недели 11 мг/кг (максимальная разовая доза 1000 мг) внутрь однократно.

При лечении данной инвазии соблюдение гигиенического режима строго обязательно.

При тяжелых формах энтеробиоза дегельминтизацию следует сочетать с симптоматической и патогенетической терапией. Против зуда назначают внутрь антигистаминные препараты и смазывают перианальную область мазью, содержащей 5% анестезина. Для лечения энтеробиозных проктосигмоидитов и сфинктеритов применяются клизмы с винилином (бальзам Шостаковского).

Профилактика. Интенсивное загрязнение внешней среды яйцами остриц способствует широкому распространению энтеробиоза среди населения, особенно среди детей. С предметов обихода яйца легко попадают на руки человека и могут заноситься в рот. В связи с этим важная роль в профилактике отводится соблюдению навыков личной гигиены. Проводится также периодическое обследование детских коллективов и обслуживающего их персонала, лечение всех выявленных болеющих. В детских дошкольных учреждениях проводится тщательная влажная уборка помещений с целью удаления яиц из внешней среды, дезинфекция туалетов. Важная роль отводится санитарно-просветительной работе среди населения.

2.5.4 Токсокароз

Токсокароз – паразитарное заболевание, вызываемое миграцией личинок токсокар животных семейства псовых.

Характеризуется длительным и рецидивирующим течением, полиморфизмом клинических проявлений.

Код по МКБ-10:

B83.0 Висцеральная форма заболеваний, вызываемых миграцией личинок гельминтов [висцеральная *Larva migrans*].

Этиология. Возбудитель токсокароза – нематода семейства *Anisakidae* рода *Toxocara*. Известны несколько видов токсокар: *Toxocara canis* – гельминт, поражающий в основном представителей семейства псовых (собак, волков, лисиц, песцов и других животных), и *Toxocara mystax* – гельминт семейства кошачьих и *Toxocara vitulorum* (паразит крупного рогатого скота – коров, буйволов). Убедительных данных о патогенности для человека последних двух видов к настоящему времени не получено и под токсокарозом продолжают понимать заболевание человека, вызванное *T. canis*.

Toxocara canis – нематода, раздельнополые гельминты, самка имеет длину 6-8 см, самец – 4-10 см. Яйца токсокар округлой формы, размером 65-75 мкм. Наружная оболочка яиц толстая, плотная, мелкобугристая, коричневого цвета. Внутри незрелого яйца расположен шаровидный темный бластомер, заполняющий почти все яйцо. В зрелом инвазионном яйце содержится живая личинка.

Жизненный цикл. Токсокароз среди животных широко распространен благодаря многочисленным механизмам передачи возбудителя: прямой (заражение яйцами из окружающей среды), внутриутробный (заражение плода личинками через плаценту), трансмаммарный (передача личинок с молоком) пути передачи и заражение через резервуарных (паратенических) хозяев.

Взрослые паразиты локализуются в тонком кишечнике и желудке окончательных хозяев. Продолжительность жизни половозрелых особей составляет от 4 до 6 месяцев. Самка *T. canis* откладывает более 200 тысяч яиц в сутки. Яйца выделяются незрелыми и неинвазионными (на стадии развития одного бластомера). Выделившиеся с испражнениями яйца токсокар попадают и почву, где в зависимости от влажности и температуры созревают в течение 5-36 суток. Инвазионное яйцо содержит личинку, совершившую две линьки. В почве

яйца длительное время сохраняют жизнеспособность и инвазионность (рис. 8).

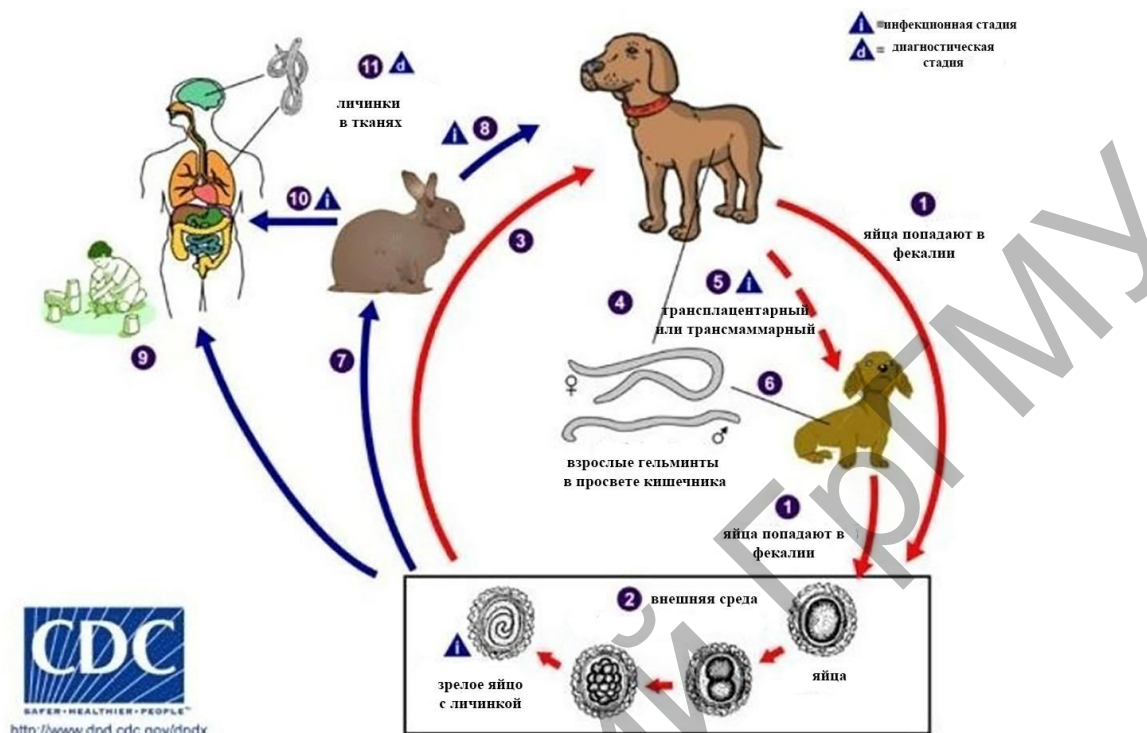


Рисунок 8. – Жизненный цикл *Toxocara canis*

Эпидемиология. Яйца *Toxocara canis* созревают в почве и заражают собак. Люди могут случайно проглотить яйца с почвой, зараженной калом инфицированных животных или при употреблении в пищу недоваренного мяса инфицированных переносчиков (например кроликов). Яйца попадают в кишечник человека. Личинки проникают через стенку кишечника и могут мигрировать в печень, легкие, центральную нервную систему (ЦНС), глаза или другие ткани. Повреждение тканей вызывается личинками паразита и реактивным иммунным ответом хозяина.

Личинки обычно не заканчивают свое развитие в теле человека, но могут оставаться там живыми в течение многих месяцев.

Патогенез. Для человека токсокароз – зоонозная инвазия. В проксимальном отделе тонкого кишечника из яиц выходят личинки, которые через слизистую оболочку проникают в

кровоток, затем заносятся в печень и правую половину сердца. Попад в легочную артерию, личинки продолжают миграцию и переходят из капилляров в легочную вену, достигают левой половины сердца и затем разносятся кровью по разным органам и тканям. Мигрируя, они достигают пункта, где диаметр сосуда их не пропускает (диаметр личинки 0,02 мм), и пенетрируют за кровяное русло. Личинки токсокар поселяются, оседают в печени, легких, сердце, почках, поджелудочной железе, головном мозге, глазах и других органах и тканях. Здесь они сохраняют жизнеспособность в течение длительного времени (месяцы, годы). Личинки, находящиеся в тканях, пребывают в «дремлющем» состоянии, а затем под влиянием каких-либо факторов активизируются и продолжают миграцию.

Мигрируя в организме человека, личинки травмируют ткани, оставляя геморагии, некрозы, воспалительные изменения.

В основе патогенеза заболевания лежит антигенное воздействие личинок и запуск аллергических реакций немедленного и замедленного типа с образованием специфических гранул в внутренних органах (печень, легкие, сердце, почки, поджелудочная железа, головной мозг, глаз).

Клиника. Спектр клинических проявлений определяется интенсивностью заражающей дозы и частотой реинвазий, распространением личинок в тех или иных органах и тканях, а также степенью иммунного ответа хозяина. Токсокароз характеризуется длительным рецидивирующим течением (от нескольких месяцев до нескольких лет), что связано с периодическим возобновлением миграции личинок токсокар. Редкие летальные случаи при токсокарозе связаны с миграцией личинок в миокард и важные в функциональном отношении участки центральной нервной системы.

Синдром larva migrans, висцеральная форма. Висцеральная форма токсокароза развивается вследствие поступления большого числа личинок в желудочно-кишечный тракт пациента. Основные симптомы – рецидивирующая лихорадка, легочный синдром, увеличение размеров печени, лимфаденопатия. У пациентов наблюдаются рецидивирующие

бронхиты, бронхопневмонии. При рентгенологическом исследовании выявляются множественные или единичные эозинофильные инфильтраты, усиление легочного рисунка, картина легочной инфильтрации. У части пациентов отмечался абдоминальный синдром (боли в животе, вздутие живота, тошнота, иногда рвота, диарея). Заболевание может сопровождаться рецидивирующими высыпаниями на коже (эритематозные, уртикарные). В отдельных случаях токсокароз протекает с развитием миокардита. Описаны также эозинофильные панкреатиты, разные поражения почек, эозинофильные гранулемы в слизистой прямой кишки.

Личинки других гельминтов, включая представителей родов *Strongyloides* и *Paragonimus*, могут вызывать подобные симптомы и признаки миграции в тканях человека.

Синдром висцеральной мигрирующей личинки встречается главным образом у 2-5-летних детей с геофагией в анамнезе или у взрослых, которые глотают глину. Синдром купируется в течение 6-18 месяцев, если потребление яиц прекращается. Смертельные случаи из-за вторжения в мозг или сердце встречаются редко.

Глазной токсокароз. Глазная форма синдрома *larva migrans*, или так называемый глазной токсокароз, обычно имеет односторонний характер и проявляется умеренными системными симптомами или протекает вовсе без симптомов. Поражения при глазном токсокарозе обычно включают гранулематозные воспалительные реакции на личинку, которые вызывают увеит или хориоретинит. В результате может быть нарушено или потеряно зрение. Пациенты жалуются на снижение остроты зрения, косоглазие. Различают несколько форм клинического течения глазного токсокароза: увеит, эндофтальмит, хориоретинит, поражение зрительного нерва по типу псевдоглиомы, неврита, нейроретинита, приводящих к слепоте из-за последующей атрофии зрительного нерва.

Данное явление встречается у детей старшего возраста и реже – у молодых совершеннолетних. Поражение необходимо дифференцировать с ретинобластомой или другими внутриглазными опухолями.

Диагностика. Методы лабораторной диагностики токсокароза представлены в таблице 24. В общем анализе крови при висцеральной форме токсокароза характерно наличие стойкой длительной эозинофилии вплоть до развития эозинофильно-лейкемоидных реакций крови – относительный уровень эозинофилов превышает 30%, в отдельных случаях может достигать 90%. Общее количество лейкоцитов также повышается до $15-20 \times 10^9/\text{л}$, в некоторых случаях – до $80 \times 10^9/\text{л}$. Эозинофилия может сохраняться в течение нескольких месяцев и даже лет. СОЭ повышена, иногда значительно. Нередко отмечается анемия.

Таблица 24. – Методы лабораторной диагностики токсокароза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Паразитологический метод	Выявление личинок токсокар в биоптатах тканей инфицированного человека (редко используется)
Определение титров иммуноглобулинов G к токсокарам (ИФА)	1:800 и выше с большой степенью вероятности подтверждает диагноз токсокароза, титры 1:200, 1:400 свидетельствуют о носительстве токсокар и патологическом процессе при токсокарозе глаза
Исследование пунктата костного мозга	Выявляется эозинофильная гиперплазия

В БАК отмечается высокий уровень общего белка сыворотки крови за счет гамма-глобулинов.

За лицами с низкими титрами противотоксокарных антител следует установить диспансерное наблюдение, при появлении клинических признаков провести специфическую терапию.

Таблица 25. – Диагностическая ценность клинических признаков висцерального токсокароза в баллах (по Glickman L. T., 1978)

<i>Признаки</i>	<i>Диагностическая ценность в баллах</i>
Эозинофилия в ОАК	5
Лейкоцитоз	4
Повышенная СОЭ	4
Гипергаммаглобулинемия	3
Гипоальбуминемия	3

<i>Признаки</i>	<i>Диагностическая ценность в баллах</i>
Анемия	2
Рецидивирующая лихорадка	3,5
Легочный синдром	3,5
Рентгенологические признаки поражения легких	2
Увеличение размеров печени	4
Желудочно-кишечные расстройства	1,5
Неврологические расстройства	1,5
Кожные поражения	1
Лимфаденопатия	1

При сочетании симптомов и признаков, превышающих в сумме 12 баллов, предположение о токсокарозе можно считать клинически обоснованным, чтобы обследовать пациента иммунологическими методами.

Важно учитывать эпиданамнез – содержание собак или тесный контакт с ними. Часто встречается аллергия на шерсть животных.

Прогноз при токсокарозе в большинстве случаев благоприятный.

Лечение. Этиотропное лечение: альбендазол – 400 мг внутрь 2 раза/сут, 5 дней. Во время приема препарата редко возникали боли в животе, тошнота, диарея, которые исчезали после его отмены.

Вермокс назначают независимо от возраста по 100 мг 2 раза в сутки в течение 2-4 недель. Взрослым суточную дозу иногда увеличивают до 300 мг. Побочные явления (тошнота, диарея, боли в животе) возникают крайне редко.

Минтезол (тиабендозол) назначают из расчета 25-50 мг на кг массы тела в сутки в течение 5-10 дней подряд. К побочным кратковременным явлениям относят ухудшение аппетита, тошноту, головные боли, сонливость, боли в животе. Побочные явления, возникающие при применении этиотропной терапии, могут быть связаны не только с токсическим действием антигельминтных препаратов, но и с реакцией организма на гибель личинок токсокар. Поэтому в процессе

лечения целесообразно назначать также антигистаминные средства.

Кортикостероиды (при тяжелой степени заболевания): преднизолон – 60 мг/сут внутрь с быстрым снижением дозы в течение 3-5 дней.

Критериями эффективности лечения следует считать прогрессивное снижение уровня эозинофилии, регресс клинических проявлений болезни, снижение уровня специфических антител до уровня 1:800 и ниже. При медленном улучшении клинико-лабораторных показателей курсы специфической терапии проводят через 3-4 месяца. Иногда требуется 4-5 курсов лечения.

Профилактика токсокароза – комплексная медико-ветеринарная проблема. Выделяют следующие направления в этой работе.

1. Мероприятия, направленные на источник инвазии: обследование собак и их своевременная дегельминтизация.

2. Влияние на факторы передачи: мытье рук после контакта с почвой или животными; тщательная обработка зелени, овощей и других пищевых продуктов, которые могут содержать частицы почвы; защита игровых детских площадок, парков, скверов от посещений животных; использование естественных факторов санации почвы (открытые солнечные лучи).

3. Санитарное просвещение населения.

2.5.5 Трихинеллёз

Трихинеллёз (лат. trichinellosis синоним: трихиноз) – гельминтоз из группы нематодозов, поражающий человека и некоторых животных и характеризующийся длительной интоксикацией, поражением мышц (миалгиями), отеком лица, экзантемой, эозинофилией крови, а при тяжелом течении – поражением внутренних органов и центральной нервной системы.

Код по МКБ-10:

B75 Трихинеллёз.

Этиология. Трихинеллы – одни из наиболее мелких из известных нематод, имеющие типичное для круглых гельминтов строение, длиной от 1 до 4 мм, рода *Trichinella*, который объединяет близкие в морфологическом отношении виды: *T. spiralis*, *T. nativa*, *T. pseudospiralis*. Только что отродившиеся юные трихинеллы – палочковидной формы, длиной 0,1 мм. Ко времени попадания в поперечнополосатую мускулатуру личинки увеличиваются до 0,7-1 мм и приобретают форму спирали. У *T. spiralis* вокруг личинки начинает образовываться капсула. Размер капсулы 0,3-0,6 мм. В мясных продуктах личинки трихинелл при температуре 12°C выживают до 2 месяцев. Соление губительно действует на личинки только в поверхностных слоях мяса, а те из них, которые находятся в глубине, сохраняют жизнеспособность в течение года. Трихинеллы переносят копчение и остаются жизнеспособными при варке или жарении больших кусков мяса.

Трихинеллы способны паразитировать у всех млекопитающих, но в естественных условиях – преимущественно у плотоядных и всеядных (свиньи, кабаны, кошки, собаки, мыши, крысы, медведи, лисы и др.). Один и тот же хозяин служит для трихинеллы сначала основным, а затем промежуточным хозяином.

Жизненный цикл. Заражение происходит при поедании мяса, содержащего живые инкапсулированные личинки трихинелл. В желудочно-кишечном тракте под воздействием пищеварительного сока капсула растворяется, личинки выходят в просвет кишечника и после нескольких линек достигают половой зрелости. Затем происходит спаривание, оплодотворенные самки активно внедряются в слизистую оболочку кишки, самцы после спаривания погибают. Самки начинают отрождать живых личинок в просвет кровеносных сосудов кишечника на четвертые-седьмые сутки после заражения (кишечная фаза инвазии). Длительность отрождения личинок может продолжаться 10-30 дней, а на фоне горионотерапии кишечная фаза и длительность отрождения личинок увеличивается. За это время одна самка производит от 1000 до 2000 личинок. Проникшие в кровеносную систему

личинки током крови могут быть занесены в любой орган (миграционная фаза инвазии). Однако только в поперечнополосатых мышцах возможно дальнейшее развитие паразита (мышечная фаза инвазии).

В процессе миграции личинки претерпевают несколько линек. На третьей неделе после первичного заражения личинки становятся инвазионными и принимают типичную спиралевидную форму. Часть личинок задерживается в микрососудах сердца, легких, печени, головного мозга, где они погибают, вызывая клеточные воспалительные реакции. К началу второго месяца после заражения в мышцах вокруг личинок формируется соединительнотканная фиброзная капсула, которая через 6 месяцев начинает обызвествляться. При заражении *T. pseudospiralis* капсула не образуется (рис. 9).

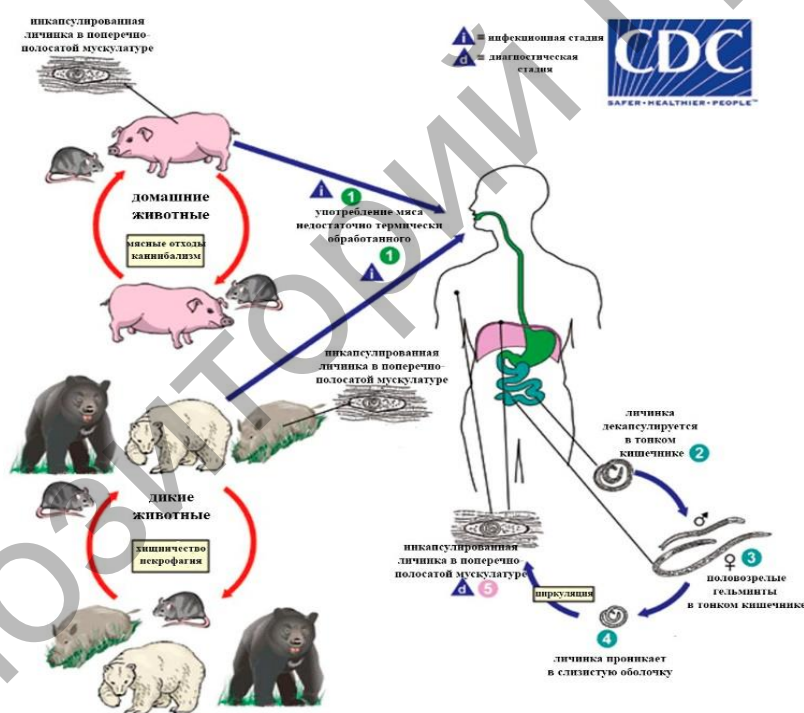


Рисунок 9. – Жизненный цикл *T. Spiralis*

Основные проявления эпидемического процесса. Источник инвазии человека в эндемичных очагах трихинеллеза, как правило, – домашние свиньи. Источник заражения трихинеллёзом человека в дикой природе чаще всего – бурые, черные и белые медведи, дикие кабаны, барсуки и другие. Заражение человека трихинеллёзом происходит при

употреблении в пищу сырого и недостаточно термически обработанного мяса, инвазированного личинками трихинелл. Для трихинеллёза характерны групповые заболевания и вспышки, носящие обычно сезонный (осенне-зимний) характер, что связано с убоем свиней и заготовкой мясных продуктов.

Патогенез. В основе клиники трихинеллёза лежит токсико-аллергический синдром, связанный с действием метаболитов, выделяемых гельминтами при их развитии в организме человека. Клинические проявления заболевания зависят от интенсивности гельминтозной инвазии и вида трихинелл.

В течение первой недели после заражения воспалительная реакция в кишечнике определяется воздействием ферментов и метаболитов личинок трихинелл, а также ферментов и других гуморальных факторов, реализующих воспалительную реакцию в организме хозяина. К концу первой недели начинается массовое отрождение юных личинок и их миграция через лимфу и кровь в поперечнополосатую мускулатуру. К концу второй, на третьей неделе в организме пациента накапливается высокий уровень специфических антител, иммуносупрессивная активность кишечных трихинелл ослабевает и возникают бурные аллергические реакции, сопровождающиеся активацией системы комплемента, гемокоагуляционными сдвигами и т. д. После образования фиброзной капсулы поступление метаболитов (антигенов) личинок в организм и проявления общей аллергической реакции прекращаются.

При интенсивной инвазии развиваются диффузно-очаговый миокардит, менингоэнцефалит, системный васкулит, очаговые пневмонии.

Клиника. Длительность инкубационного периода при трихинеллёзе обычно обратно пропорциональна тяжести болезни: при стертых и легких формах он составляет 4-5 недель, при тяжелых формах – 7-10 дней. При особо тяжелом, злокачественном течении болезни период инкубации может сократиться до 3 дней.

Продром при трихинеллёзе обычно не выражен. За 1-2 дня до начала клинических проявлений инвазии у части

пациентов отмечается слабость, субфебрилитет. Иногда наблюдаются абдоминальный синдром в виде кратковременных (1-2 дня) поносов без болей в животе и диспептические расстройства. Эти симптомы более часто определяются при заражении *T. nativa*.

Клиническая картина трихинеллёза характеризуется тремя основными синдромами: лихорадочным, мышечным, отечным, сопровождается гиперэозинофилией крови.

Лихорадка – один из наиболее постоянных симптомов трихинеллёза. Температура тела повышается уже в первые дни болезни, имеет ремиттирующий, постоянный или интермиттирующий характер. При легком и среднетяжелом течении трихинеллёза лихорадка возникает быстро – в течение 1-4, редко 5-7 дней. При тяжелом течении трихинеллёза наблюдается постепенный, в течение недели и более, подъем температуры до 38-39°C. Максимум температуры приходится на середину – конец четвертой недели заражения (ранней мышечной фазе инвазии). Длительность лихорадочного периода продолжается от нескольких дней до месяца. Падение температуры происходит литически. В постлихорадочном периоде наблюдается длительный субфебрилитет (период инкапсуляции личинок). У детей трихинеллёз протекает с менее выраженной лихорадкой, с быстрым подъемом и падением температуры.

Отечный синдром. Отеки лица и век в сочетании с конъюнктивитом – постоянный клинический признак трихинеллёза. Одно из названий заболевания – «одутловатка». Отеки возникают внезапно, нарастают в течение трех-пяти дней и остаются в течение одной-трех недель. При тяжелом осложненном течении трихинеллёза отечный синдром возникает позднее чем лихорадка, нарастает постепенно, отеки имеют распространенный характер, сохраняясь длительно при субфебрильной и даже нормальной температуре.

Мышечный синдром наблюдается у большей части пациентов (80%). Миалгии обусловлены поражением поперечнополосатой мускулатуры, особенно групп мышц, обильно снабжающихся кровью (языка, жевательных,

глазодвигательных, диафрагмы, межреберных, верхних и нижних конечностей). Миалгии нарастают постепенно, вместе с лихорадкой, достигая максимума через несколько дней. Пациентов беспокоят боли в глазных, затылочных, межреберных мышцах, мышцах конечностей. Боли возникают при движении, глубоком вдохе, при жевании, движении глазных яблок. При тяжелом течении болезни у пациентов вместо миалгий развивается адинамия. При резко выраженном мышечном синдроме и ограничении из-за болей движений у пациентов развиваются мышечные контрактуры.

Гиперэозинофилия крови – постоянный и ранний симптом трихинеллёза, отмечается уже в периоде инкубации. Эозинофилия обычно составляет 20-25%, но может достигать 80% и выше. Имеется определенная зависимость между уровнем эозинофилии и тяжестью течения инвазии. При легком течении болезни эозинофилия достигает своего максимума на четвертой неделе болезни и на пятой неделе приходит к норме. При трихинеллёзе средней степени тяжести и его тяжелом течении максимум эозинофилии наблюдается на третьей неделе заболевания, а на пятой неделе после резкого снижения процентного содержания эозинофилии наблюдается вторая волна подъема эозинофилии. При крайне тяжелом течении трихинеллёза и развитии органических поражений отмечается резкое снижение процентного содержания эозинофилов. Прогрессирующее снижение эозинофилии на фоне тяжелой органопатологии – неблагоприятный прогностический признак. В период реконвалесценции нередко наблюдается второй подъем эозинофилии (на 10-15-й неделях после заражения).

У пациентов при трихинеллёзе могут наблюдаться разнообразные кожные высыпания розеолезно-папулезного, а при тяжелом течении – геморрагического характера, что требует проведения дифференциации с брюшным тифом, псевдотуберкулезом, корью и другими заболеваниями.

Для трихинеллёза характерно наличие лейкоцитоза; низкой СОЭ в начальном периоде болезни; гипопроотеинемии за счет снижения уровня альбуминов, нарастающей по мере продолжительности болезни до 60-50 г/л; повышение

содержания иммуноглобулинов класса G на третьей-четвертой неделях.

Осложнения трихинеллёза. Поражение сердечно-сосудистой системы – одно из наиболее частых и серьезных осложнений трихинеллёза. Миокардит – наиболее частая причина летальных исходов. Поражение сердца проявляется на третьей-четвертой неделях болезни, а летальный исход чаще наступает на пятой-шестой неделе. Поражение легких при трихинеллёзе занимает второе место по частоте причин смерти при данной инвазии. Наиболее тяжелые поражения легких наблюдаются при трихинеллёзе тяжелого течения.

Выделяют 3 типа легочного синдрома: катаральный, трихинеллёзная пневмония и диффузный пневмонит. Рентгенологически нередко выявляются «летучие» инфильтраты. При наиболее тяжелых формах течения болезни развивается тяжелый диффузный пневмонит, нередко с реакцией плевры. Возможно развитие отека легких. В патогенезе легочного синдрома лежат иммунопатологические реакции организма на антигенное воздействие личинок трихинелл, а также гипоальбуминемия, сердечная недостаточность.

Поражение центральной нервной системы. У пациентов отмечаются головные боли, бессонница, сонливость, при высокой лихорадке – галлюцинации, бред. Реже отмечаются нарушения зрения, глухота. В тяжелых случаях развиваются менингоэнцефалит, энцефаломенингит, разные нарушения психики вплоть до острых психозов. Возможно развитие полиневритов, локальных парезов или паралича. Летальность при этом осложнении может достигать 50%.

Абдоминальный синдром – одно из проявлений осложненного трихинеллёза. При легком течении абдоминальный синдром возникает на второй неделе болезни, проявляясь приступообразными болями в животе, иногда в правой подвздошной области, ошибочно расцениваемые как острый аппендицит. При высокой интенсивности инвазии и тяжелом течении болезни, особенно при заражении *T.nativa*, абдоминальные боли приступообразного характера часто протекают по типу абдоминальной пурпуры, сопровождаясь

поносами, макулёзно-папулёзными или геморрагическими высыпаниями на коже и выраженными нарушениями в свертывающей системе крови. Описаны летальные исходы в результате язвенно-некротических поражений кишечника и кровотечений.

Поражение печени при трихинеллёзе наблюдается редко, проявляясь дистрофическими изменениями паренхимы, реже наблюдается гранулёматозный гепатит.

Поражение почек наблюдается также редко. На пике лихорадки выявляется протеинурия, цилиндрурия, олигурия, что в сочетании с отечным синдромом иногда ошибочно расценивается как острый нефрит, лептоспироз.

Диагностика. Трихинеллёз можно заподозрить на основании клинических симптомов (лихорадка, отек лица, миалгии, эозинофилия) и эпидемиологического анамнеза (указание на употребление в пищу свинины, мяса медведя, кабана или других диких животных). Важное косвенное доказательство – находка трихинелл в сохранившемся мясе.

Дифференцировать трихинеллёз необходимо от тифо-паратифозных инфекций, ОРЗ, кори, краснухи, острой стадии других гельминтозов. В отличие от указанных болезней, трихинеллёзу присущи постепенно нарастающая эозинофилия при нормальной СОЭ, отеки, мышечные боли, характерный эпидемиологический анамнез.

Таблица 26. – Методы лабораторной диагностики трихинеллёза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Определение антител к трихинелле (IgM), ИФА, реакции связывания комплемента (РСК), непрямой гемагглютинации (РНГА), реакция кольцепреципитации, микроагглютинации и реакция флюоресцирующих антител на живых личинках трихинелл	Специфические антитела появляются через 14-15 дней после заражения, их концентрация достигает максимума на 4-12-й неделе. Диагностический титр в ИФА – 1:200. При слабоположительном или отрицательном результате рекомендуется повторить исследование в ИФА через 10-14 дней. Специфические антитела сохраняются в крови до 2 и более лет

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Трихинеллоскопия	Обнаружение личинок трихинелл в мясе, подозреваемом в качестве фактора заражения или в биоптате мышц пациента (трапециевидной, дельтовидной или икроножной) наиболее информативно на третьей неделе болезни (но не ранее 9-10-го дня болезни)
Кожная проба	Положительные результаты можно наблюдать не ранее чем через 4-6 недель после начала заболевания
Общий анализ крови	Эозинофилия, лейкоцитоз

Лечение. При установлении факта заражения трихинеллами инвазированным лицам проводят превентивное лечение мебендазолом в дозе 100 мг 3 раза в день, 5-7 дней в зависимости от интенсивности инвазии.

При появлении клиники трихинеллёза назначают этиотропное лечение: альбендазол – 400 мг внутрь 2 раза/сут – 8-14 дней или мебендазол – 200-400 мг внутрь, 3 раза/сут, 3 дня, далее по 500 мг внутрь 3 раза/сут 10 дней.

Детям мебендазол назначают из расчета 5 мг/кг массы тела в сутки, в 3 приема. При особо интенсивном заражении для подавления репродуктивной активности и уничтожения кишечных трихинелл препараты назначают курсом до двух недель.

Изменения метаболизма и гибель паразитов под действием этиотропной терапии может сопровождаться быстрым (в течение суток) дополнительным подъемом температуры, увеличением отеков, миалгий, реакцией со стороны внутренних органов. Для предупреждения этого одновременно с мебендазолом (альбендазолом) назначают преднизолон – 40-60 мг/сут внутрь с быстрым снижением дозы в течение 10-12 дней до полной отмены.

Профилактика. Одно из основных профилактических мероприятий – послеубойная ветсанэкспертиза туш домашних свиней, мяса диких кабанов и других плотоядных животных, восприимчивых к трихинеллёзной инвазии. С целью

предупреждения заражения трихинеллёзом домашних свиней нельзя допускать их свободный выгул, систематически проводить дератизацию стойловых помещений. Запрещается скармливание свиньям и пушным зверям (клеточного содержания) мяса убитых диких млекопитающих (лис, волков, енотовидных собак, мелких хищников) и других животных, восприимчивых к трихинеллам. Санитарно-просветительная работа.

2.5.6 Тениоз. Цистицеркоз

Тениоз – кишечная паразитарная инфекция, вызываемая ленточными червями. Возбудители тениоза у человека – три вида паразита: *Taenia solium*, *Taenia saginata* и *Taenia asiatica*. Серьезную опасность для здоровья представляет только *T. Solium*, цепень свиной (цепень вооруженный).

МКБ-10:

B68.9 Тениоз неуточненный.

B68 Тениоз.

B69 Цистицеркоз.

B69.1 Цистицеркоз глаза.

B69.9 Цистицеркоз неуточненный.

B69.8 Цистицеркоз других локализаций.

B69.0 Цистицеркоз центральной нервной системы.

Этиология. Возбудитель – *Taenia solium* – цепень свиной (цепень вооруженный). Паразит достигает в длину не более 3 метров. На головке диаметром 0,6-2 мм, кроме 4 присосок, имеются венчик из 22-32 крючьев, за что он и получил название вооруженного цепня. В гермафродитных члениках 3 дольки яичника; матка в зрелых члениках имеет не более 12 пар боковых ответвлений (что позволяет дифференцировать свиной и бычий цепень, при котором 25 и более боковых ответвлений матки). Зрелые членики содержат около 50 тысяч яиц. Яйца содержат онкосферы, расположенные под тонкой прозрачной оболочкой, которая быстро разрушается. Онкосферы имеют 3 пары крючьев и толстую, радиально исчерченную оболочку. Диаметр онкосфер около 10 мкм.

Жизненный цикл. Развитие данного паразитоза происходит со сменой хозяев. Окончательный хозяин – человек, в тонком кишечнике которого паразитирует зрелый гельминт в течение нескольких лет. Промежуточные хозяева – это чаще всего домашние свиньи (редко дикий кабан, медведь, собака, иногда промежуточным хозяином может быть человек – в таком случае развивается цистицирроз).

Инфицирование человека *T. solium* происходит в результате попадания в организм личинок паразита (цистицерков) при употреблении в пищу зараженной ими свинины, не прошедшей надлежащую термическую обработку. Примерно через 8 недель после употребления в пищу мяса, содержащего цистицерки, в кишечнике завершается полное развитие ленточных червей, в связи с чем у пациента могут возникнуть боли в области живота, тошнота, диарея или запоры. Эти симптомы могут сохраняться до уничтожения червей в результате лечения. В противном случае они могут жить в организме многие годы. Считается, что при отсутствии лечения глистные инвазии, вызываемые ленточными червями *T. solium*, обычно длятся около 2-3 лет.

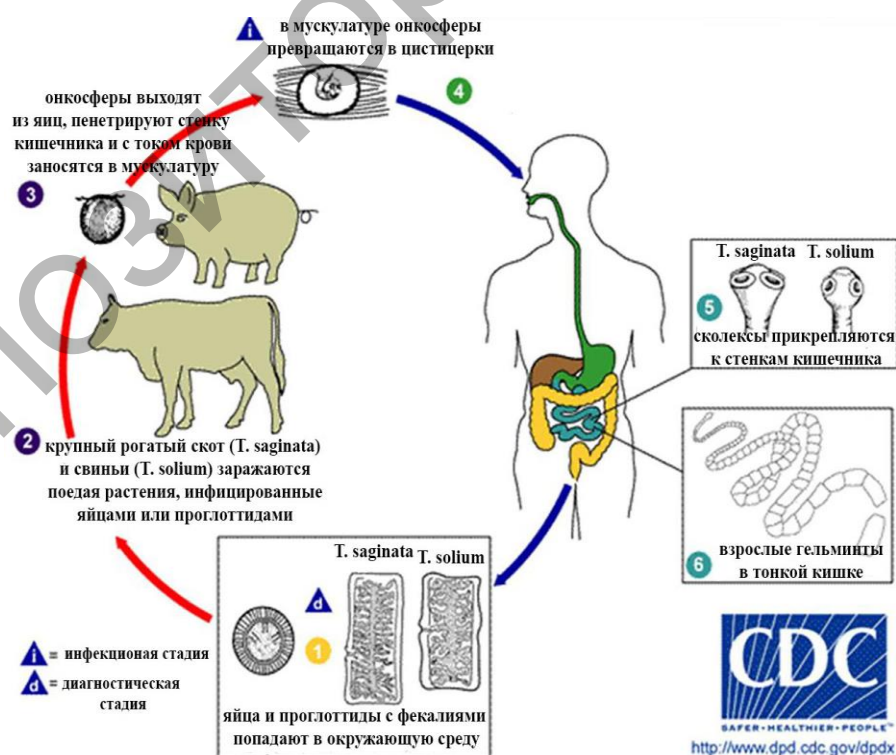


Рисунок 10. – Жизненный цикл *Teniasolium* и *T. saginata*

Животные инфицируются при заглатывании яиц гельминта, которые попадают во внешнюю среду из фекалий инфицированного человека. В желудке животного оболочка яйца разрушается и освободившиеся онкосферы активно проникают в кровеносную систему и разносятся по телу. Через 24-72 часа онкосферы оседают преимущественно в межмышечной соединительной ткани, где через 2-2,5 месяца превращаются в финну (цистицерк). Финны имеют размер в диаметре 5-8 мм, а в паренхиматозных органах могут достигать величины до 1,5 см (рис. 10). Яйца *T. Solium* могут также попадать в организм человека (фекально-оральным путем или в результате потребления зараженной пищи или воды), вызывая инфицирование тканей личинками паразита (цистицеркоз человека).

Эпидемиология. Человек инфицируется при употреблении в пищу недостаточно термически обработанной свинины. Механизм передачи инвазии – фекально-оральный, путь передачи – пищевой.

В отдельных случаях человек может заразиться и онкосферами в порядке самозаражения (аутоинвазия) при попадании онкосфер в желудок из кишечника при рвоте, а также употреблении в пищу немытых овощей, выращенных при удобрении почвы фекалиями человека, что приводит к развитию цистицеркоза.

Восприимчивость к тениозу всеобщая. Вопросы иммунитета изучены недостаточно. Тениоз регистрируется во всех странах, где развито свиноводство.

Патогенез. В двенадцатиперстной кишке под действием пищеварительного сока и желчи происходит выворачивание головки цистицерков и прикрепление к стенке кишечника с помощью присосок. Постепенно формируется стробила, которая через 2-3 месяца начинает отделять членики, которые у свиного цепня неподвижны. В патогенезе тениоза значительную роль играют токсико-аллергические реакции, механическое раздражение слизистой оболочки присосками и крючками, поглощение питательных веществ хозяина.

Если человек стал промежуточным хозяином (например, в результате аутоинвазии), в этом случае развивается цистицеркоз человека. В патогенезе цистицеркоза основное значение имеют сдавление тканей, воспалительный процесс вокруг паразитов, токсическое и аллергическое воздействие продуктов их обмена и распада на организм человека. Тениоз и цистицеркоз могут сочетаться.

Клиника. В ранней клинической стадии тениоз обычно протекает бессимптомно. Однако часть пациентов могут предъявлять жалобы, связанные с механическим воздействием паразита и нарушением метаболизма питательных веществ. Это происходит по причине того, что, фиксируясь к слизистой оболочке присосками и крючьями в верхней части тонкой кишки, он раздражает кишечные стенки. Стробила гельминта поглощает питательные вещества, а продукты жизнедеятельности вызывают токсико-аллергическую реакцию. У пациентов наблюдаются расстройства функции кишечника: тошнота, рвота, иногда понос, схваткообразные боли в животе, потеря веса; возможно развитие холецистита, панкреатита. Пациентов беспокоят слабость, головокружение, периодические головные боли, нарушения сна.

В хронической фазе болезни все симптомы выражены более ярко, течение более тяжелое.

Диагностика тениоза основывается на копроовоскопическом исследовании фекалий методами обогащения и выявления в кале яиц или члеников паразита. Зрелые членики свиного цепня отделяются группами по 5-6, реже поодиночке, активными движениями не обладают. Отличительные особенности: преобладание длины над шириной в соотношении 2:1-3:1 и количество боковых ветвей матки до 12. Для исследования применяют макро- и микроскопические методы (общий просмотр фекалий, просмотр через лупу разведенной суспензии кала в темных пластмассовых кюветах, способ отстаивания), методы обогащения (Калантарян, Фюллеборна и др.). В перианальном соскобе яйца свиного цепня, как правило, не обнаруживаются.

Изменения со стороны крови не характерны, у некоторых пациентов отмечается *эозинофилия* и гипохромная анемия.

Лечение. Для дегельминтизации используют празиквантел по 5-10 мг/кг/сут, внутрь, однократно или никлозамид (взрослым и детям старше 6 лет – 2 г; детям в возрасте 2-6 лет – 1 г). Может назначаться также альбендазол в дозировке 400 мг/сут в течение 3 дней подряд. Обязательно проводят профилактику рвоты во время лечения, что препятствует аутоинвазии. В ближайшие 1,5-2,5 ч после приема препарата необходимо добиться стула, так как пока сохраняется парализующее действие препарата на мышцы гельминта, возможно удаление паразита. Контроль эффективности лечения проводят через 3 месяца.

Прогноз, как правило, благоприятный. Профилактика заключается в массовом обследовании населения на гельминтозы, лечении инвазированных, усилении ветеринарного контроля за убоем свиней и свиным мясом.

Цистицеркоз

Личинки свиного цепня червя (цистицерки) способны развиваться в мышцах, коже, глазах и центральной нервной системе человека. В случае развития личинок в головном мозге развивается нейроцистицеркоз (НЦЦ). Его симптомы включают сильные головные боли, слепоту, судороги и эпилептические припадки, могут приводить к смерти пациента.

НЦЦ – наиболее частая предотвратимая причина эпилепсии в мире, причина 30% всех случаев эпилепсии в эндемичных странах. В некоторых общинах 70% случаев эпилепсии могут быть ассоциированы с нейроцистицеркозом. В бедных и отдаленных районах, где распространено это заболевание, возможности диагностики и лечения эпилепсии крайне ограничены, что создает условия для значительной стигматизации пациентов, особенно девочек и женщин (т. к. эпилепсию часто ассоциируют с колдовством).

В 2015 г. справочная группа ВОЗ по эпидемиологии бремени болезней пищевого происхождения признала *T. solium* одной из основных причин смерти от болезней пищевого происхождения, причем бремя болезни оценивается в 2,8 млн

лет жизни, скорректированных на инвалидность (DALY). Общее число людей, страдающих НЦЦ, включая как симптоматические, так и бессимптомные случаи, по оценкам составляет от 2,56 до 8,3 млн человек, исходя из имеющихся данных о диапазоне распространенности эпилепсии.

Клиника. Продолжительность инкубационного периода цистицеркоза, обусловленного инвазией *T. solium*, может быть разной, заболевание может сохранять бессимптомное течение на протяжении многих лет. В некоторых эндемичных районах (особенно в Азии) у инфицированных могут возникать заметные на глаз или ощутимые при пальпации узелки под кожей.

Клинические проявления цистицеркоза разнообразны, зависят от локализации цистицерков, массивности инвазии и стадии развития паразита. Чаще всего они паразитируют в подкожной клетчатке, головном мозге, глазах, мышцах, сердце, печени, легких и в брюшине. Может одновременно поражаться несколько органов. Цистицеркоз мозга наиболее опасен и может сопровождаться головной болью, рвотой, судорогами, параличами, а также нарушениями психики. Для нейроцистицеркоза характерно возникновение целого ряда симптомов и клинических признаков в зависимости от числа, размера, стадии и локализации патологических изменений, а также от иммунной реакции организма хозяина, хотя иногда он может иметь и бессимптомное течение. К возможным симптомам относятся хронические головные боли, слепота, судороги (эпилепсия, если приступы имеют регулярный характер), гидроцефалия, менингит и симптомы, вызванные наличием очагов поражения в полостях центральной нервной системы.

Диагностика цистицеркоза. В диагностике цистицеркоза может использоваться ИФА крови и ликвора. При выявлении титров антител ниже диагностических рекомендуется повторить исследование в динамике через 1-2 месяца.

Для паразитологической диагностики может использоваться биопсия лимфатических узлов. Диагностике цистицеркоза способствует выявление у пациентов тениоза (обнаружение яиц тениид и зрелых члеников свиного цепня в

фекалиях) или при наличии анамнестических данных о таких находках.

При исследовании СМЖ определяется лимфоцитарный плеоцитоз, преобладание эозинофилов, увеличенное содержание белка. В общем анализе крови возможна незначительная эозинофилия.

Диагноз нейроцистицеркоза может быть подтвержден при проведении прямой офтальмоскопии, УЗИ, КТ, МРТ разных органов.

Дифференциальный диагноз цистицеркоза проводится с опухолями, эхинококкозом, нейроинфекциями, при поражении глаз – с токсокарозом.

Лечение. Консервативная терапия цистицеркоза разрабатывается. Получен эффект от применения празиквантела и альбендазола в сочетании с глюкокортикостероидами для профилактики аллергических реакций. По показаниям проводят хирургическое лечение. У пациентов с нейроцистицеркозом разрушение кист может вызывать воспалительную реакцию, поэтому для лечения требуется специфическая терапия, которая может включать продолжительный прием празиквантела и/или альбендазола в большой дозировке в сочетании с поддерживающей терапией кортикостероидами и/или противоэпилептическими средствами, в некоторых случаях с хирургическим вмешательством. Дозировка и продолжительность медикаментозного лечения могут быть разными и зависят главным образом от числа, размера, локализации и стадии развития кист, наличия воспалительного отека в местах их расположения, остроты и тяжести клинических симптомов и признаков.

Профилактика и контроль. Для профилактики, контроля и потенциальной элиминации *T.solium* требуется проведение мероприятий в области общественного здравоохранения в таких областях, как ветеринария, охрана здоровья населения и окружающая среда.

Основные мероприятия для получения быстрого результата:

- лечение пациентов с тениозом;
- мероприятия в популяциях свиней (вакцинация и антигельминтное лечение).
- *Вспомогательные мероприятия:*
- санитарное просвещение местного населения, в том числе по вопросам гигиены и безопасности пищевых продуктов;
- улучшение санитарных условий – прекращение практики дефекации в необорудованных местах;
- улучшенная практика свиноводства (исключение вольного выпаса свиней);
- усиление ветеринарно-санитарного контроля мяса и совершенствование методов переработки мясопродуктов.

2.5.7 Тениаринхоз

Тениаринхоз – гельминтоз из группы цестодозов, характеризующийся поражением преимущественно верхнего отдела желудочно-кишечного тракта человека. Заболевание относится к группе тениозов, вызываемых *Taenia saginata* (цепень бычий). (Старое название *Taeniarhynchus saginatus*). Гельминт достигает в длину 7-10 м.

МКБ-10:

B68.1 Инвазия, вызванная *Taenia saginata*.

Этиология. Возбудитель – *Taeniarhynchus saginatus*, syn. *Taenia saginata* – цепень бычий, цепень невооруженный. Это цестода длиной от 4 до 12 метров. Головка (сколекс) имеет 4 присоски, не содержит крючьев (поэтому и называют «невооруженный»). Стробила включает до 2000 почти квадратных члеников (проглоттид). В начале тела идут незрелые проглоттиды. В средней части стробилы располагаются гермафродитные членики, они имеют хорошо развитые мужскую и женскую половую систему. Зрелые членики вытянутой в длину формы содержат матку, которая имеет 17-35 боковых

ответвлений и заполнена оплодотворенными зрелыми яйцами. Когда стробила у бычьего цепня достигнет 5-7 м длины, зрелые членики начинают отрываться. Затем вместе с фекалиями членики выходят наружу или самостоятельно активно выползают через анальное отверстие вне акта дефекации. Яйца бычьего цепня имеют то же строение, что и цепня свиного. Размеры их – 28-44×28-38 мкм.

Жизненный цикл. Развитие бычьего цепня происходит со сменой хозяев. Единственный дефинитивный (окончательный) хозяин для бычьего цепня – человек, у которого цепень паразитирует в тонком кишечнике. Промежуточный хозяин – крупный рогатый скот (быки, коровы, буйволы, зебры, яки, северные олени). Скот заражается яйцами с онкосферами на пастбищах из фекалий инфицированного человека. В кишечнике промежуточного хозяина оболочки яиц растворяются и онкосферы с помощью крючьев проникают в капилляры стенки кишечника, а затем с кровью разносятся по всему телу, оседая преимущественно в соединительной ткани мышц, где спустя 4-5 месяцев превращаются в финны (цистицерки).

Попадая в кишечник человека, сколекс цистицерка выворачивается из финнозного пузырька, прикрепляется присосками к слизистой оболочке тонкого кишечника (обычно 12-перстной кишки), и от шейки начинает расти стробила. Длительность жизни паразита иногда достигает 20-25 лет. Бычий цепень, как правило, паразитирует у человека в единственном числе, отсюда его название – «солитер» (от фр. «solitaire» – одиночный).

Эпидемиология. Заражение человека происходит при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного финнозного мяса крупного рогатого скота. Механизм передачи инвазии – фекально-оральный, путь передачи – пищевой. Восприимчивость к тениаринхозу всеобщая, но пораженность взрослых значительно выше, чем детей, что связано с особенностями питания. Женщины поражаются чаще, чем мужчины.

Инвазия регистрируется почти повсеместно на территории России, Центральной и Южной Африки, Азии, Южной

Америки, Китая, в Монголии и Австралии. Значительные очаги гельминтоза имеются в Закавказье и в Средней Азии.

Патогенез. В патогенезе инвазии имеют значение повреждение слизистой оболочки кишки присосками гельминта, раздражение механорецепторов кишечника, токсическое воздействие на организм продуктов обмена червя, а также обеднение организма человека пищевыми веществами в результате резорбции их гельминтом. Длительность инвазии составляет несколько лет.

Клиническая картина. В ранней стадии заболевания могут быть аллергические реакции и астеновегетативный синдром. Симптомы инвазии обычно появляются в хронической фазе. Наиболее частые жалобы в этой фазе – головокружение, общая слабость, раздражительность, нарушение сна, ненормально повышенный аппетит (через некоторое время снижение аппетита), боли разной интенсивности в той или иной области живота, тошнота, метеоризм, эпизоды учащения стула. В ряде случаев – потеря в весе. Кроме того, можно наблюдать увеличение объема языка и появление на нем трещин.

Диагностика.

Таблица 27. – Методы лабораторной и инструментальной диагностики тениарихноза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Микроскопия кала	Обнаружение в фекалиях члеников или яиц. Яйца бычьего цепня неотличимы от яиц свиного цепня и идентифицируются как яйца тениид. Яйца округлой формы имеют диаметр около 28-44 мкм. Внутри яйца находится шестикрючный зародыш (онкосфера), защищенный радиально исчерченной оболочкой, которая снаружи охвачена эмбриональной оболочкой
Перианально-ректальный соскоб и отпечаток на липкой ленте	Обнаружение члеников или яиц бычьего цепня при микроскопии липкой ленты
Контрастная рентгенография тонкого кишечника	Гельминт выявляется в виде полосы просветления

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
ИФА крови	Обнаружение специфических IgM, IgG
Общий анализ крови	Умеренная лейкопения, незначительная эозинофилия

Лечение. Назначают празиквантел в дозе 20 мг/кг/сут, внутрь, однократно. Контроль эффективности лечения проводят через 3-5 месяцев. Во время лечения показана безшлаковая диета, постановка очистительных клизм, прием солевых слабительных, фитопрепаратов (семян тыквы, сухого экстракта мужского папоротника). После приема противогельминтного средства цепень погибает и выводится естественным путем при акте дефекации. Критерии эффективности лечения тениаринхоза – отсутствие члеников гельминта в фекалиях в течение последующих 3-4 месяцев. Если выделение члеников паразита продолжается, назначают повторный курс лечения.

Прогноз при тениаринхозе благоприятный.

Профилактика включает проведение медико-санитарных мероприятий (выявление лиц, инвазированных бычьим цепнем, их дегельминтизация, проведение санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на предупреждение загрязнения внешней среды фекалиями болеющих тениаринхозом) и ветеринарных мероприятий (проведение ветеринарной экспертизы на мясокомбинатах, рынках).

2.5.8 Дифиллоботриоз

Дифиллоботриоз – это паразитарная инвазия ленточными червями семейства Diphyllbothriidae с поражением кишечника, часто сопровождается развитием мегалобластной анемии. Они появляются у человека при употреблении в пищу сырой или недоваренной пресноводной рыбы.

Коды по МКБ-10:

B70.0 Дифиллоботриоз.

B70 Дифиллоботриоз и спарганоз.

Этиология. Возбудители дифиллоботриоза относятся к отряду Pseudophyllidea и насчитывают 12 видов лентецов, из

которых лентец широкий (*Diphyllobothrium latum*) – наиболее распространенный и изученный. Гермафродит. Длина стробилы, состоящей из большого числа члеников (до 4000), достигает 2-9 м. Сколекс длиной 3-5 мм имеет продолговато-овальную форму, сплюснен с боков, на боковых поверхностях – две щели (ботрии), посредством которых паразит прикрепляется к слизистой оболочке кишечника. Яйца лентеца широкоовальные, крупные (70×45 мкм), с двухконтурной оболочкой, имеют на одном полюсе крышечку, на другом – бугорок.

Жизненный цикл. Гельминт имеет водный жизненный цикл. В пресной воде из яиц *D. Latum* (попавших из человеческих экскрементов) вылупливаются свободно плавающие личинки, которые проглатываются низшими ракообразными. Низшие ракообразные проглатываются рыбой, в организме которой личинки становятся инвазионными. После употребления в пищу сырой рыбы человек может заразиться и некоторыми другими видами *Dibothriocephalus* и *Adenoccephalus pacificus*, однако они не так распространены (рис. 11).

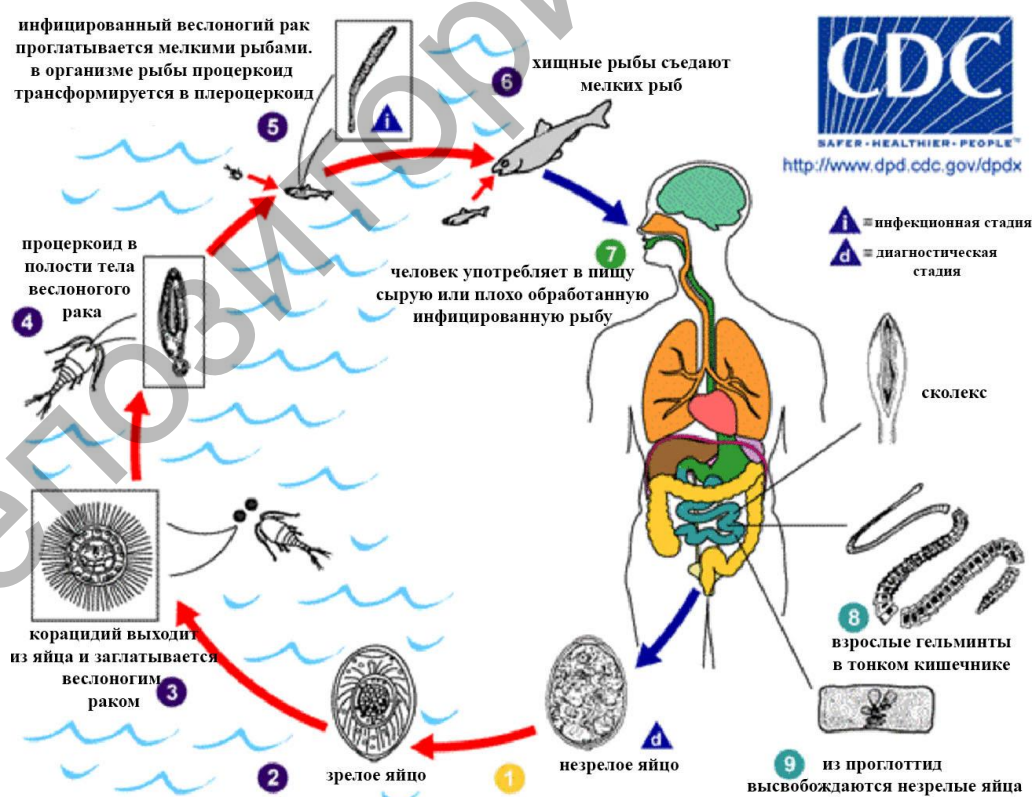


Рисунок 11. – Жизненный цикл *Diphyllobothrium latum*

Паразитируя в желудочно-кишечном тракте окончательного хозяина, лентецы выделяют незрелые яйца, развитие которых происходит в пресноводных водоемах. Формирующийся в яйце зародыш (корацидий) выходит в воду спустя 6-16 дней. При температуре ниже +15°C корацидии из яиц не выходят, оставаясь жизнеспособными до 6 месяцев. После заглатывания пресноводными рачками корацидии через 2-3 недели превращаются в процеркоиды. В организме рыб, заглатывающих рачков, процеркоиды проникают во внутренние органы и мышцы, где через 3-4 недели развиваются в плероцеркоиды длиной до 4 см и имеют сформировавшийся сколекс. В половозрелых лентецов плероцеркоиды превращаются в организме окончательного хозяина.

Эпидемиология. Дифиллоботриоз регистрируется во всем мире, особенно там, где прохладные озера загрязнены сточными водами. Инфицирование в США и Северной Европе случается среди людей, которые едят сырую или недогоотовленную пресноводную рыбу. Инфекция менее распространена при очистке потока сточных вод. Заражение человека происходит при употреблении свежей, недостаточно просоленной икры и рыбы. Один из факторов распространения дифиллоботриоза – привычка употребления сырой свежемороженой рыбы (строганина). Окончательные хозяева лентеца широкого – человек, собаки, кошки, медведи, лисицы и другие рыбацкие животные. Промежуточные хозяева – пресноводные рачки (циклопы, диапомысы), дополнительные – пресноводные рыбы. Распространение дифиллоботриоза связано с крупными пресноводными водоемами. Очаги его преобладают в Северной Европе, Восточном Средиземноморье, в районе Великих озер США, в Канаде и на Аляске, в России, в Республике Беларусь. Продолжительность жизни лентеца широкого в организме человека может достигать 25 лет, в организме собаки 1,5-2 года, кошки – 3-4 недели.

Патогенез. В развитии клинических проявлений заболевания играют роль механическое воздействие гельминтов на стенку кишечника в месте его прикрепления с

развитием атрофии и некрозов; раздражение интерорецепторов с формированием висцеро-висцеральных рефлекторных реакций и нервно-трофических расстройств; аллергические реакции вследствие сенсибилизации организма хозяина продуктами обмена лентеца; эндогенные гиповитаминозы цианкобаламина и фолиевой кислоты.

Клиника. Инкубационный период составляет от 20 до 60 дней. Дифиллоботриоз может иметь как клинически манифестное, так и латентное течение. Инфекция обычно бессимптомна, но умеренные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, дискомфорт в животе, диарея, потеря веса) могут быть отмечены. Заболевание начинается постепенно. Возникают тошнота, реже – рвота, боли в эпигастрии или по всему животу, снижается аппетит, стул становится неустойчивым, появляется субфебрилитет. В случаях длительного течения гельминтоза у некоторых пациентов может наступить обтурационная кишечная непроходимость из-за скопления большого объема гельминта в тонком кишечнике. Параллельно появляются и нарастают признаки астеновегетативного синдрома (слабость, утомляемость, головокружение). В редких случаях тяжелая инфекция приводит к заболеванию желчного пузыря из-за миграции проглоттид дифиллоботриоза. Гельминты поглощают витамин B12, поступающий с питанием, что приводит к дефициту витамина B12 и мегалобластной анемии. Возникают боль и парестезии в языке, в тяжелых случаях наблюдается глоссит Хантера – наличие на языке ярко-красных болезненных пятен, трещин. Позднее сосочки языка атрофируются, он становится гладким, блестящим («лакированным»). При тяжелом течении заболевания может развиваться фуникулярный миелоз – нерезкие парестезии, нарушения поверхностной и глубокой чувствительности.

Диагностика основывается на выявлении характерных яиц с крышечкой или широких проглоттидов (члеников тела гельминтов) в стуле. Общий анализ крови (ОАК) позволяет выявить мегалобластную анемию.

В диагностике информативен эпиданамнез (пребывание в эндемичной области, употребление недосоленной рыбы, икры). Для дифиллоботриоза характерно выделение даже обрывков стробилы, что отличает его от инвазии цепнями (бычьим и свиным).

Таблица 28. – Методы лабораторной диагностики дифиллоботриоза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Микроскопия кала	Выявление характерных яиц с крышечкой или широких проглот-тидов, обнаружение обрывков стробилы (тела) гельминта
ОАК	Мегалобластная анемия, относительный лимфоцитоз и нейтропения, ускорение СОЭ, при свежей инвазии – эозинофилия
Анализ крови	Дефицит витамина В12, фолиевой кислоты

Лечение. Препарат выбора – *празиквантел*, вызывающий угнетение метаболизма гельминта путем нарушения проницаемости его биологических мембран. Назначают в течение 1 дня в суточной дозе 40-60-75 мг/кг массы тела в 3 приема с интервалом 4-6 часов во время еды (таблетки не разжевывают). Противопоказание – беременность.

При наличии выраженной анемии проводят ее лечение (цианкобаламин по 500 мкг внутримышечно, через день, фолиевая кислота).

Прогноз при отсутствии осложнений благоприятный.

Профилактика. Следует употреблять в пищу рыбу только после тщательного прожаривания, проваривания и длительного посола. Плероцеркоиды погибают после просаливания рыбы в крепком солевом растворе через 2-7 дней, в икре при 3% рассоле – через 2 дня, при 10% – через 30 минут. Большое значение имеет санитарная охрана водоемов от фекального загрязнения, своевременная дегельминтизация пациентов.

2.5.9 Описторхоз

Описторхоз – инвазия, вызываемая *Opisthorchis viverrini* (печеночным сосальщиком, встречающимся в Юго-Восточной Азии) или *O. Felineus* (кошачьей двуусткой). Заражение происходит при употреблении в пищу зараженной сырой или недоваренной рыбы, поражается преимущественно гепатобилиарная система, отличается длительным течением, протекает с обострениями, способствует возникновению первичного рака печени.

Код по МКБ-10:

B66.0 Описторхоз.

Этиология. Описторхоз, вызванный *O. viverrini*, возникает в основном на северо-востоке Таиланда, в Лаосе и Камбоджи, а вызванный *O. Felineus*, встречается главным образом в Европе и Азии, включая бывшие территории Советского Союза (Беларусь, Украина, Россия).

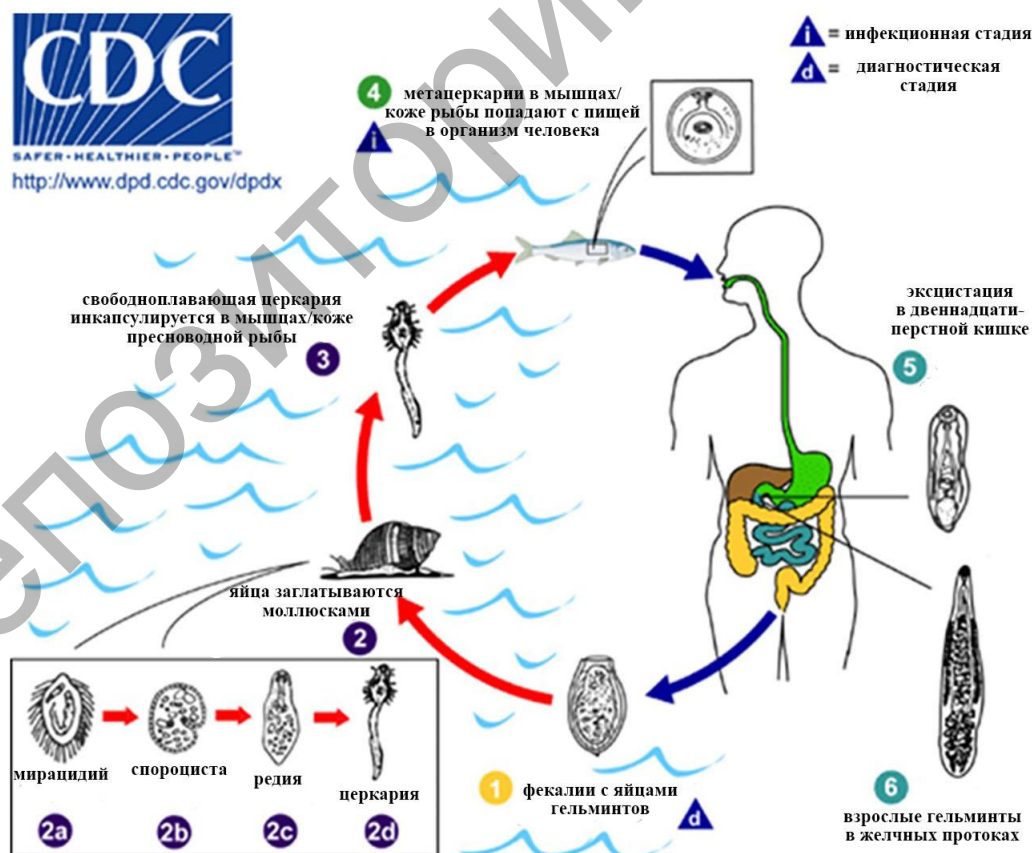


Рисунок 12. – Жизненный цикл *O. viverrini*

В жизненном цикле *Opisthorchis* участвуют улитки и рыбы. У человека заражение происходит при употреблении в пищу сырой или недоваренной пресноводной рыбы, которая содержит инфекционный метацеркарий (инкапсулированная стадия). Собаки, кошки и другие млекопитающие, питающиеся рыбой, – также окончательные хозяева. После приема в пищу метацеркарии выходят из цисты и поднимаются через общий желчный проток в желчные проходы, где они прикрепляются к слизистой оболочке и созревают. Взрослые особи вырастают до размеров 5-10 мм на 1-2 мм (*O. viverrini*) или 7-12 мм на 2-3 мм (*O. felineus*). *Жизненный цикл.* Гельминт обладает сложным циклом развития. Кроме окончательных хозяев, имеются промежуточные и дополнительные. Яйца описторха выделяются в кишечник, с испражнениями попадают в окружающую среду, а затем в воду. В яйцах находится сформированная личинка – мирацидий, выход которой из яиц происходит только в кишечнике водных моллюсков. При проникновении в ткани моллюска формируются спороцисты. Спороциста продуцирует редий, мигрирующих в печень моллюсков, из них в дальнейшем образуются личинки – церкарии. Через 2 месяца церкарии выходят в воду, активно проникают в тело карповых рыб (язь, елец, плотва, вобла, сазан, линь, лещ, карась, карп и др.) и в мышцах превращаются в метацеркарии, покрытые оболочкой (личинки) и локализуются в основном, в спинных мышцах рыб, чаще в хвостовом отделе. Личинки становятся инвазионными для человека уже через 6 дней. Продолжительность жизни описторхов достигает 15-25 лет (рис. 12).

Эпидемиология. Описторхоз – пероральный биогельминтоз, природно-очаговая инвазия. Окончательные хозяева паразитов и источники возбудителей – человек, кошки, лисы, собаки, песцы, выделяющие с фекалиями яйца гельминтов. Промежуточные хозяева – пресноводные моллюски – *Bithynia* sp., дополнительные хозяева – карповые рыбы.

Механизм передачи инвазии – фекально-оральный, путь передачи – пищевой. Человек заражается при употреблении сырой или недостаточно термически обработанной,

малосолевой рыбы семейства карповых, содержащей живые личинки (метацеркарии).

В профессиональном отношении заражению подвержены рыбаки, сплавщики леса, рабочие рыбхозов. Заражение обычно происходит в летне-осенний период. Восприимчивость к инвазии всеобщая, более яркая картина наблюдается у приезжающих в эндемичный очаг людей.

Описторхоз – эндемичное заболевание для Евро-Азиатского региона. Чаще всего встречается в Западной Сибири, но проявляется и в европейской части СНГ – в Волжско-Камском бассейне, в бассейне рек Дона, Днепра, Днестра и Северского Донца. Обнаружен и в бассейне реки Неман.

Яйца *O. felinus* устойчивы в окружающей среде, в воде водоемов яйца сохраняют жизнеспособность около 1 года. Личинки описторхиса погибают при варке рыбы куском через 20 минут, в рыбном фарше – через 10 минут от начала кипячения. При засолке рыбы личинки погибают через 4-7 суток. Горячее копчение приводит к гибели возбудителя, холодное на него не влияет.

После излечения стойкого иммунитета не остается.

Патогенез. Личинки гельминтов после их заглатывания человеком попадают в тонкую кишку, откуда в дальнейшем проникают в желчные протоки и ходы, а также в протоки поджелудочной железы. Через 3-4 недели паразиты достигают половой зрелости и начинают выделять яйца. В сутки гельминт может откладывать до 900 яиц. Ведущие патогенетические механизмы – токсические и аллергические воздействия гельминтов и их метаболитов на организм человека. Сенсибилизация с развитием аллергического состояния (особенно в ранней фазе болезни), механическое повреждение билиарной системы, нарушение секреции желчи и моторики желчных путей, желудка и 12-перстной кишки, вторичное инфицирование желчи – все это способствует возникновению холангита и холелитиаза.

В патогенезе хронической стадии описторхоза большую роль играют повторные заражения с обострением воспалительного процесса, фиброзом билиарных путей,

поджелудочной железы, дистрофией паренхимы печени, дискинезией желчевыводящих путей, холестазом.

В очагах инвазии наблюдается более высокая частота первичного рака печени, чем в свободных от этого гельминтоза районах.

Клиника. Инкубационный период заболевания в среднем 2-4 недели. Большинство случаев протекает в субклинической форме. Симптомы описторхоза включают незначительный дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта, диарею и запор. При хронической инфекции симптомы могут быть более серьезными; может присутствовать гепатомегалия и истощение. Редкие осложнения включают холецистит, холангит и холангиокарциному (рак желчных протоков). Ветераны войны во Вьетнаме, у которых развивается холангиокарцинома, вероятно, были инфицированы *O. Viverrini* или же *Clonorchis sinensis* во время прохождения ими службы на территории Юго-Восточной Азии.

Общепризнанной классификации описторхоза не существует. Выделяют раннюю фазу (острый описторхоз) и позднюю (хронический описторхоз).

Острый описторхоз длится от нескольких дней до 4-8 и более недель и связан с проникновением личинок паразита в гепатобилиарную систему и поджелудочную железу. Клинические варианты острого описторхоза разнообразны – от латентных до генерализованных аллергических реакций с множественными поражениями. При клинически выраженном остром описторхозе у пациентов наблюдаются лихорадка – от субфебрильной до фебрильной, длительностью от 3-4 дней до нескольких недель, интоксикационный синдром, умеренные артралгии и миалгии, экзантема разного характера, гепатобилиарный синдром: боли в правом подреберье (тупые, ноющие, давящие, жгучие), желтуха – от субиктеричности до интенсивной, кожный зуд, гепатомегалия, у части пациентов выявляются положительные пузырьные симптомы. У большинства пациентов имеется цитолитический синдром и мезенхимально-воспалительный печеночный синдром.

Одним из проявлений острого описторхоза может быть бронхолегочный синдром: катаральные проявления со стороны верхних дыхательных путей (гиперемия зева, зернистость задней стенки глотки, насморк), астматоидный бронхит, эозинофильные инфильтраты в легких и экссудативные плевриты.

У части пациентов наблюдается гастроэнтероколитический синдром, характеризующийся субфебрильной лихорадкой, умеренно выраженной интоксикацией и преобладанием симптомов поражения желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, изжога, тошнота, рвота, частый жидкий стул, иногда с примесью слизи).

У пациентов в острую фазу описторхоза могут развиваться тяжелые токсико-аллергические проявления, такие как острый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивена-Джонсона, острый миокардит, отек Квинке, крапивница. С переходом заболевания в хроническую фазу симптоматика существенно изменяется и характеризуется прежде всего устранением лихорадки и нормализацией гематологических показателей.

Проявления клинически выраженного хронического описторхоза неспецифичны, полиморфны и не укладываются в какой-либо один синдром.

Наиболее часто выявляются синдромы холангита и холецистита. Проявления этих синдромов зависят от длительности и интенсивности инвазии.

У большинства пациентов отмечается гепатомегалия, у половины – положительные пузырьные симптомы. У небольшой части пациентов с хроническим описторхозом – гепатит, панкреатит. Чаще всего панкреатит протекает в виде болевой формы.

Аллергический синдром при хроническом описторхозе может проявляться кожным зудом, крапивницей, рецидивирующим отеком Квинке, артралгией, пищевой аллергией, умеренной эозинофилией. Хронический описторхоз продолжается многие годы.

Инаппарантная (субклиническая) форма описторхоза выявляется случайно, когда при исследовании периферической крови отмечается большая эозинофилия. Латентное течение описторхоза чаще наблюдается у коренного и местного населения в очагах данной инвазии, а также нередко у лиц молодого возраста, инвазированных описторхисами.

В острый период заболевания повышается активность аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) в 2-7 раз по сравнению с нормой, нередко развивается холестаз (повышение уровня ГГТП и ЩФ).

Таблица 29. – Методы лабораторной и инструментальной диагностики описторхоза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Микроскопия кала	Обнаружение яиц <i>O. felineus</i> в каловых массах
Микроскопия дуоденального содержимого	Обнаружение половозрелых паразитов
ИФА крови (мочи) для обнаружения IgM, IgG	В острую фазу описторхоза – более чем у 90% пациентов ИФА положительный, титр антител высокий (1:400-1:800). При хронических формах титры противоописторхозных антител существенно ниже, реакция может быть отрицательной. Положительная реакция ИФА отмечается лишь у 51,6% пациентов с хроническим описторхозом
УЗИ, КТ, МРТ, холангиография или эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)	Аномалии желчных путей, очаговые образования печени
Общий анализ крови	При остром описторхозе – лейкоцитоз, умеренно повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и эозинофилия – 20-40%, иногда до 90%

Исследование периферической крови в период острого описторхоза выявляет у всех пациентов лейкоцитоз, умеренно

повышенную скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и эозинофилию – 20-40%, иногда до 90%.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются сердцебиениями, болями в области сердца, склонностью к гипотонии, диффузными дистрофическими изменениями миокарда, по данным электрокардиографии.

Лечение:

- Празиквантель (билтрицид) по 25 мг/кг/сут внутрь, 3 раза, в течение 2 дней.
- Альбендазол – 10 мг/кг перорально, один раз в день, в течение 7 дней.

По показаниям используют патогенетические и симптоматические средства. Контроль эффективности лечения проводят спустя 1-2 месяца.

Профилактика. Инфекция может быть предотвращена путем правильного приготовления пресноводной рыбы, не употребления в пищу сырой рыбы.

Вопросы и задания к разделу «Гельминтозы»

1. Назовите инфекционную и диагностическую стадию жизненного цикла аскариды.
2. Укажите методы диагностики миграционной стадии аскаридоза.
3. Укажите методы лабораторной диагностики хронической (кишечной) стадии аскаридоза.
4. Лечение аскаридоза.
5. Назовите инфекционную и диагностическую стадии жизненного цикла трихоцефалёза.
6. При каких условиях происходит созревание яиц власоглава во внешней среде?
7. Укажите методы лабораторной диагностики трихоцефалёза, их клинико-диагностическое значение.
8. Назовите инфекционную и диагностическую стадию жизненного цикла энтеробиоза.
9. Опишите метод Грэхема, используемый для диагностики энтеробиоза.
10. Лечение энтеробиоза.

11. Назовите инфекционную и диагностические стадии жизненного цикла токсокар.
12. Укажите клинические формы токсокароза.
13. Опишите симптоматику висцерального и глазного токсокароза.
14. Перечислите лабораторные методы, используемые в диагностике токсокароза.
15. Назовите показания для проведения антигельминтной терапии при инфицировании токсокарами.
16. Укажите инфекционную и диагностическую стадии жизненного цикла трихинеллы.
17. Перечислите основные клинические симптомы трихинеллёза.
18. Перечислите методы лабораторной диагностики трихинеллёза, их информативность.
19. Дайте определение тениоза.
20. Укажите инфекционную и диагностическую стадии жизненного цикла тениоза.
21. Назовите возбудителя цистицеркоза. Опишите пути инфицирования человека патогенез заболевания.
22. Опишите клинические проявления нейроцистицеркоза.
23. Назовите методы лабораторной диагностики цистицеркоза. Укажите их клинико-диагностическое значение.
24. Принципы лечения нейроцистицеркоза.
25. Назовите основного и промежуточного хозяина в жизненном цикле бычьего цепня.
26. Методы лабораторной и инструментальной диагностики тениаринхоза.
27. Лечение тениаринхоза.
28. Назовите инфекционную и диагностическую стадии жизненного цикла *Diphyllobothrium latum*.
29. Укажите основного и промежуточных хозяев жизненного цикла *Diphyllobothrium latum*.
30. Укажите методы лабораторной диагностики дифиллоботриоза.
31. Лечение и профилактика дифиллоботриоза.
32. В каких регионах мира распространена инвазия *O. Viverrini* и *O. Felineus*?
33. Источник инфекции и факторы передачи описторхоза человеку.
34. Перечислите методы «прямой» лабораторной диагностики описторхоза, укажите их информативность.
35. Предпочтительные методы диагностики хронического описторхоза.
36. Перечислите осложнения хронического описторхоза.
37. Лечение и профилактика описторхоза.

2.6 Трансмиссивные инфекции

2.6.1 Клещевой энцефалит

Клещевой энцефалит (КЭ) – вирусное инфекционное заболевание, поражающее центральную нервную систему человека (семейство Flaviviridae, род Flavivirus).

Коды по МКБ:

A84 Клещевой вирусный энцефалит.

A84.1 Центральноевропейский клещевой энцефалит.

A84.0 Дальневосточный клещевой энцефалит [русский весенне-летний энцефалит].

A84.9 Клещевой вирусный энцефалит неуточненный.

Этиология. Вирус клещевого энцефалита (КЭ) относится к роду Flavivirus (группа В), входящему в семейство тогавирусов экологической группы арбовирусов. Выделяют три разновидности возбудителя – дальневосточный, урало-сибирский и западный. Вирионы вируса клещевого энцефалита имеют сферическую форму с диаметром 40-50 нм. Внутренним компонентом является нуклеокапсид. Он окружен наружной липопротеидной оболочкой, в которую погружены шипы, состоящие из гликопротеида, обладающего гемагглютинирующими свойствами. Нуклеокапсид содержит одностратную РНК.

Вирусы КЭ высокоустойчивы к низким температурам. При температуре +16 и +18°C они сохраняются в растворах до 10 дней, при температуре +37°C – до двух суток, в молоке и молочных продуктах – до 2 месяцев. Вирусы высокочувствительны к высоким температурам: при +50°C они инактивируются в течение 20 минут, при кипячении – через 2 минуты. Вирусы высокорезистентны к действию кислых сред и растворов, но, благодаря бислойной липидной природе оболочки, чувствительны к эфиру, растворам лизола, спиртам: под действием 3% раствора лизола и хлорамина они погибают через 5 минут. Кроме человека, к вирусу КЭ также высокочувствительны обезьяны, белые мыши, свиньи и овцы, малочувствительны к нему кролики, морские свинки.

Эпидемиология. Распространение в мире. Каждый год в Европе регистрируется около 5000-12000 случаев КЭ. Риск

заражения клещевой инфекцией зависит от общего количества клещей в данной местности, процента инфицированных клещей и поведения человека.

Источник инфекции. Основной резервуар вируса в природе – его главные переносчики, иксодовые клещи. Возможность трансвариальной передачи вируса клещевого энцефалита поддерживает постоянный уровень вирусофорности этих членистоногих. Дополнительным природным резервуаром вируса служат прокормители инфицированных клещей: многочисленные грызуны (полевая мышь, бурундук, заяц и др.), другие дикие и домашние животные, птицы. В природе вирус поддерживается постоянной циркуляцией по замкнутой цепи: клещи – прокормители (животные) – клещи. Инфицирование человека для вируса КЭ – биологически тупиковое направление, поскольку вирус дальше не передается другому организму и выходит из природной циркуляции. На территории Республики Беларусь основные переносчики возбудителей клещевых инфекций – клещи семейства Ixodidae (иксодиды): клещ лесной – *Ixodes ricinus* L. и клещ луговой – *Dermacentor reticulatus* Herm. Среди данных видов переносчиков установлена циркуляция возбудителей 9 нозоформ инфекционных заболеваний (западный клещевой энцефалит, болезнь Лайма, гранулоцитарный анаплазмоз, моноцитарный эрлихиоз, клещевой риккетсиоз, бабезиоз, туляремия, лихорадка ку, бартонеллёз).

Пути передачи. Механизм и путь заражения – трансмиссивный – во время присасывания клеща. При клещевом энцефалите возможен также алиментарный путь заражения – при употреблении в пищу сырого молока коз и (крайне редко) коров, а также контактный (при раздавливании клеща и заносе инфекции на слизистые оболочки). Заражение возбудителями клещевых инфекций происходит в период с марта по ноябрь, с летне-осенним сезонным подъемом заболеваемости.

Патогенез. Человек заражается при укусе инфицированными клещами. Первичная репродукция вируса

происходит в макрофагах, на этих клетках происходит адсорбция вируса, рецепторный эндоцитоз, «раздевание» РНК. Затем в клетке начинается репликация РНК и белков капсида, формируется зрелый вирион. Путем почкования через модифицированные мембраны эндоплазматического ретикулума вирионы собираются в везикулы, которые транспортируются к наружной клеточной мембране и покидают клетку. Наступает период вирусемии, вторичная репродукция происходит в регионарных лимфоузлах, в клетках печени, селезенки и эндотелия сосудов, затем вирус попадает в двигательные нейроны передних рогов шейного отдела спинного мозга, клетки мозжечка и мягкой мозговой оболочки.

Клиника. Инкубационный период при первичном инфицировании вирусом КЭ составляет 5-30, чаще 10-14 дней. С первых дней течение острого КЭ носит токсико-инфекционный характер. Симптоматика складывается из трех основных синдромов: обще-инфекционного, менингеального и очагового поражения нервной системы.

Лихорадочная одноволновая форма болезни – типичный вариант. Характеризуется острым внезапным началом, повышением температуры тела до 38-39°C, ознобом, головной, мышечной болью (мышцы шеи, спины, поясницы, иногда фибриллярные подергивания), нередко тошнотой, возможна рвота. Показатели ликвора – без отклонения от нормы. Продолжительность лихорадки – 3-7 дней с благоприятным течением и быстрым выздоровлением.

КЭ с *двухволновым течением* – клинически особый вариант развития острой инфекции. Первая лихорадочная волна аналогична одноволновому течению, продолжается 3-7 дней и характеризуется легким течением. Отмечаются слабовыраженные оболочечные симптомы без поражения черепно-мозговых нервов. Изменения в ликворе не определяются. На фоне интоксикации имеются вегетативные расстройства. В периферической крови – лейкопения и увеличение СОЭ. За первой волной следует период апирексии, длящийся 3-14 дней. Вторая лихорадочная волна начинается так же остро, как и первая, но температура тела поднимается до

более высоких значений, на этом фоне отчетливее признаки поражения ЦНС. В периферической крови – лейкоцитоз, повышается содержание белка и сахара. Это качественно новая фаза болезни, она всегда протекает тяжелее, чем первая, и длится дольше (30-45 дней). Возможно выздоровление или переход в менингеальную или очаговую форму.

Менингеальная форма – наиболее часто выявляемое проявление КЭ (30-70%). Пациенты жалуются на сильную головную боль, усиливающуюся при малейшем движении головы, головокружение, тошноту, однократную или многократную рвоту, боль в глазах, светобоязнь. Пациенты вялые, заторможены. Лицо и верхняя половина туловища гиперемированы, склеры и конъюнктивы инъектированы. Определяются ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского. Длительность лихорадки – 7-14 дней. Исход благоприятный, но возможен переход в очаговую форму.

Менингоэнцефалитическая очаговая форма КЭ протекает тяжело и дает иногда летальность. Пациенты вялые, заторможены, сонливы, жалуются на сильную головную боль, тошноту и рвоту. Выражены ригидность мышц затылка и симптомы Кернига и Брудзинского. Нередко наблюдаются бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение с утратой ориентации в месте и во времени. Возможны эпилептиформные припадки. Судороги повторяются несколько раз в сутки, иногда развивается эпилептический статус. При менингоэнцефалитической форме КЭ характерно появление гемипарезов, подкорковых гиперкинезов, стволовых расстройств, а также очаговых поражений черепных нервов: III, IV, V и VI пар, несколько чаще – VII, IX, X, XI и XII пар.

Полиомиелитическая форма. При этом варианте выражен общеинтоксикационный синдром со значительными болями в мышцах затылка, плечевого пояса, проксимальных отделах верхних конечностей. Имеют место слабость и ощущение онемения рук и шеи, атония, исчезновение сухожильных рефлексов, чувствительности, параличи мышц шеи, плечевого пояса, верхних конечностей с последующей атрофией. У некоторых пациентов возможно восстановление двигательных

функций в течение 2-3 месяцев, продолжительность болезни – 45 дней. Возможны инвалидность или смерть пациента.

Полирадикулоневритическая очаговая форма самостоятельно встречается редко и выявляется с другими формами КЭ. Эта форма проявляется асимметричным поражением с парестезиями, болью по ходу нервных стволов уже в ранний период болезни (1-2-я неделя), которые сохраняются в течение 1-2 месяцев.

Полиоэнцефаломиелитическая форма. Эта форма характеризуется особо тяжелым течением и высокой летальностью. Клиническая картина складывается из признаков, характерных для полиоэнцефалитического и полиомиелитического вариантов КЭ. При этом варианте КЭ преимущественная роль принадлежит поражению черепных нервов. Интенсивность их поражения в сочетании с параличом сердца и дыхания решает исход нейроинфекции. В редких случаях может развиваться картина панэнцефаломиелита с тотальным поражением всех ядер черепных нервов, судорожным синдромом, атаксией. Возможно течение заболевания по типу восходящего паралича Ландри. Заболевание протекает с высокой температурой в течение 7-8 дней с последующим длительным субфебрилитетом и нарушением сознания разной степени. Острый период длится 4-6 недель. Регресс вялых параличей длительный и неполный, переход в хроническую прогрессивную форму наиболее частый. Летальность достигает 20-30%.

Хронический КЭ (3-11%) формируется при длительной персистенции вируса КЭ у лиц, у которых явные симптомы этой инфекции наблюдаются в течение ряда лет, десятилетий или пожизненно. По срокам развития хронизации выделяют первично-прогрессивную форму (впервые выявленную при отсутствии в анамнезе какой-либо острой формы КЭ) и вторично-прогрессивную форму (как непосредственное продолжение любой острой формы КЭ либо в более поздний период после манифестной стадии).

Чаще всего прогрессивное течение развивается в первый год после острого периода, иногда уже в течение первых

2-6 месяцев. Трансформация в хроническую форму может возникать и много позднее, через 5, 15 и даже 19 лет. Хроническое течение чаще развивается у детей и лиц молодого возраста. Причина такой трансформации – длительная персистенция вируса КЭ. К факторам, провоцирующим возникновение прогрессивности, могут быть отнесены интеркуррентные инфекции, закрытые черепно-мозговые травмы, алкоголизм и другие. Часто это пациенты с клиническими диагнозами – гиперкинетический синдром, кожевниковская эпилепсия, боковой амиотрофический склероз, эпидемический энцефалит, арахноэнцефалит, синингомиелия, прогрессирующий полиэнцефаломиелит и другими.

Осложнения КЭ в острый период болезни проявляются отеком-набуханием головного мозга с дальнейшим развитием мозговой комы, нарушением дыхания и сердечной деятельности, что может привести к смерти пациента уже на четвертые-седьмые сутки болезни, а при фульминантном течении и в первые сутки. К неспецифическим осложнениям можно отнести активизацию вторичной флоры, что приводит к возникновению дистресс-синдрома, пневмоний, отитов, синуситов, пиелонефрита, сепсиса.

Необходимо учитывать, что антитела класса IgG в максимальных титрах выявляются в течение 2-6 месяцев после инфицирования. Однако следует учитывать отсутствие антител или весьма низкий уровень продукции их у части пациентов – в титрах не выше 1:640. При этом следует иметь в виду возможность обнаружения специфических антител в низких титрах в течение длительного времени у вакцинированных. Поэтому для подтверждения диагноза рекомендуется применение ПЦР-анализа для определения РНК вируса КЭ. Инструментальные методы исследования предусматривают осмотр глазного дна (появление петехий прогностически неблагоприятно), электроэнцефалографию, КТГ или ЯМР-томографию головного мозга, ЭКГ, ЭхоКГ (при подозрении на миокардит).

Дифференциальный диагноз. Опухоли ЦНС, гнойные процессы головного мозга, глубокая сосудистая патология

головного мозга, полиомиелит, менингоэнцефалит разной этиологии, комы разного генеза, энцефалиты иного генеза, сыпной тиф, грипп, лептоспироз, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, болезнь Лайма.

Диагностика. Методы лабораторной и инструментальной диагностики КЭ представлены в таблице 30.

Таблица 30. – Методы лабораторной и инструментальной диагностики КЭ

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Определение IgM, IgG к вирусу КЭ (ИФА)	Однократное определение высокой концентрации вирусоспецифических иммуноглобулинов класса IgM – достоверное свидетельство клинического диагноза КЭ, нарастание титра IgG-антител в парных сыворотках (в остром периоде инфекции и в периоде выздоровления) указывает на наличие клещевого энцефалита
РНК вируса клещевого энцефалита методом ПЦР в крови и ликворе	Выявление РНК вируса КЭ указывает на наличие клещевого энцефалита
Антигены вируса клещевого энцефалита в крови и ликворе	Выявление антигенов вируса клещевого энцефалита указывает на наличие клещевого энцефалита
Вирусологическое исследование сыворотки крови, спинномозговой жидкости	Вирусологический метод исследования – наиболее достоверный, доступно лишь вирусологическими лабораториям научно-исследовательских учреждений
Исследование спинномозговой жидкости (при наличии менингеальных симптомов, подозрении на поражение головного мозга)	типичен лимфоцитарный плеоцитоз с незначительным/умеренным увеличением содержания белка
Электроэнцефалография	ЭЭГ проводится при наличии очаговой неврологической симптоматики, судорожного синдрома
Компьютерная томография (КТ) головного мозга	Определение степени поражения головного мозга

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
МРТ головного мозга	Определение степени поражения головного мозга

Лечение

1. Лечебное питание (диета М).
2. Дезинтоксикационная терапия (10-30 мл/кг/сут): 5%, 10% раствор глюкозы; 0,9% раствор натрия хлорида; растворы электролитов; декстран.
3. При развитии отека-набухания вещества головного мозга: сормантол или маннитол – 0,25-2,0 г/кг массы тела в зависимости от тяжести отека-набухания головного мозга, вводить в/в капельно в течение 30-60 минут; фуросемид – 40-120 мг в/в струйно.
4. При судорогах, психомоторном возбуждении: диазепам 0,5% раствор – 2-4 мл в/в или в/м.
5. НПВС: кеторолак – 40-120 мг/сут внутрь или в/м; метамизол – 500-2000 мг/сут внутрь или в/м; парацетамол – 500-2000 мг/сут внутрь.
6. При тяжелой степени энцефалитической и миелитической форм назначают кортикостероиды: дексаметазон – 0,15 мг/кг в/в 4 раза/сут, 4 дня.

Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита вводят с лечебной целью в возможно более ранние сроки после начала заболевания: ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг массы тела внутримышечно два-три раза в сутки в течение 3-6 дней в зависимости от тяжести заболевания до улучшения общего состояния пациента по объективным показателям (исчезновение лихорадки, регресс общеинфекционных симптомов, стабилизация и уменьшение менингеальных симптомов). При крайне тяжелом течении заболевания разовая доза препарата может быть увеличена до 0,15 мл/кг массы тела.

Профилактика. К эффективным средствам *неспецифической профилактики КЭ* относятся санитарно-просветительская работа, меры индивидуальной и коллективной защиты от нападения и присасывания клещей, обработка больших территорий путем распыления разных инсектицидов.

Специфическая плановая профилактика проводится живыми и убитыми вакцинами против КЭ. К инактивированным вакцинам относятся ФСМЕ-Иммун Инжект/Джуниор (FSME-Immun Inject/Junior) (производство Австрия), вакцина «ЭнцеВир» (Российская Федерация). Все лица, выезжающие на работу или отдых на неблагополучные территории, должны быть обязательно привиты. Прививки против КЭ необходимо начинать не позднее, чем за 1,5 месяца до выезда на неблагополучную территорию. Прививка состоит из 2 инъекций с минимальным интервалом 1 месяц. После последней инъекции должно пройти не менее 14 дней до выезда в очаг, в течение которых вырабатывается иммунитет. Через год необходимо сделать ревакцинацию, которая состоит только из одной инъекции, далее ревакцинацию повторяют каждые 3 года. Непривитым лицам проводится серопротекция – введение иммуноглобулина против КЭ.

2.6.2 Болезнь Лайма

Лайм-боррелиоз (ЛБ, болезнь Лайма) – трансмиссивное инфекционное заболевание, которое вызывается *Borrelia burgdorferi sensu lato*, передается в результате присасывания иксодовых клещей и характеризуется стадийностью течения с преимущественным поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, нервной системы, сердца.

Коды по МКБ-10:

A69.2 Болезнь Лайма.

Хроническая мигрирующая эритема, вызванная *Borrelia burgdorferi*.

M01.2 Артрит при болезни Лайма (A69.2).

A69.2 Острый нейроборрелиоз.

Этиология. *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. Burgdorferi s. l.*) – грамотрицательная бактерия спиралевидной формы. Клеточная стенка состоит из тонкой наружной мембраны, протоплазматического цилиндра и цитоплазматической внутренней мембраны, окружающей содержимое цитоплазмы. В периплазматическом пространстве располагаются 7-11 жгутиков, которые придают спирохете

характерную форму и подвижность. Наружная мембрана боррелий не содержит классических липополисахаридов, характерных для других грамотрицательных бактерий. Вместо них имеется обилие наружных поверхностных белков (OspA, OspB, OspC, OspD, OspE и OspF), которые экспрессируются в разных сочетаниях во время передачи микроорганизма от клеща млекопитающему-хозяину и играют существенную роль в патогенезе ЛБ. *B. burgdorferi* s. l. – генетически неоднородная группа грамотрицательных спирохет и делится на несколько геномовидов (*B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. bavariensis*), каждый из которых тропен к определенным органам и системам, однако в принципе может вызывать поражения любой локализации. Иксодовый клещ в своем развитии проходит ряд стадий (яйцо-личинка – нимфа – взрослая особь), каждая стадия занимает в среднем 1 год. Инфекционные для человека (т. е. содержащие возбудитель ЛБ) – нимфы и взрослые особи. Нимфы характеризуются малыми размерами даже по сравнению с взрослой особью клеща, что может объяснять частое отрицание пациентами с развившейся клещевой инфекцией присасывание клещей в ближайшем анамнезе.

Эпидемиология Распространение. Согласно данным государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2013 г.», заболеваемость ЛБ составила 10,89 случая на 100 тыс. населения (для сравнения: распространенность заболеваемости другой клещевой инфекцией – клещевым энцефалитом – отмечалась лишь на уровне 1,13 случая), при этом за последние два десятилетия с момента начала официальной регистрации ЛБ в нашей стране заболеваемость данной инфекцией выросла более чем в 15 раз. Большая распространенность болезни Лайма отмечается в Латвии – 22,4, в Литве – 86,8, в Польше – 22,8 на 100 тыс. населения. Число случаев заболевания, зарегистрированных в Украине в 2012 г., составило 3,6, в Российской Федерации в 2011 г. – 7,0 на 100 тыс. населения.

Источник инфекции. Единственно возможные переносчики болезни Лайма – иксодовые клещи, для Республики Беларусь –

Ixodes ricinus (лесной клещ). Клеши заражаются, питаясь кровью небольших млекопитающих (например, грызунов) и некоторых птиц, инфицированных данной бактерией. В зонах повышенного риска могут быть заражены от 5 до 40% клещей.

Пути передачи. Лайм-боррелиоз (ЛБ) относится к группе природноочаговых зоонозов с трансмиссивным механизмом передачи возбудителей. Инфицирование человека боррелиями происходит преимущественно в результате присасывания клеща. Возможна передача боррелий через фекалии клеща при попадании их на кожу и последующего втирания в кожу при расчесах. Другим возможным путем передачи возбудителей от животных к человеку, по данным ряда исследователей, может выступать алиментарный путь, реализующийся при употреблении в пищу сырого молока (преимущественно козьего) или молочных продуктов без термической обработки. Доказана возможность инфицирования плода трансплацентарно при боррелиозной инфекции беременных женщин.

Патогенез. Со слюной клеща возбудитель болезни Лайма проникает в организм человека. На коже, в месте присасывания клеща, развивается мигрирующая кольцевидная эритема. От места внедрения с током лимфы и крови возбудитель попадает во внутренние органы, суставы, лимфатические образования; периневральный, а в дальнейшем и ростральный путь распространения с вовлечением в воспалительный процесс мозговых оболочек. Погибая, боррелии выделяют эндотоксин, который обуславливает каскад иммунопатологических реакций. При попадании возбудителя в разные органы и ткани происходит активное раздражение иммунной системы, что приводит к генерализованному и местному гуморальному и клеточному гипериммунному ответу. На данной стадии заболевания выработка антител IgM и затем IgG происходит в ответ на появление флагеллярного жгутикового антигена боррелий. Важный иммуноген в патогенезе – поверхностные белки О С, которые характерны преимущественно для европейских штаммов. В случае прогрессирования болезни расширяется спектр антител к антигенам спирохеты, что ведет к длительной выработке IgM и

IgG. Повышается количество циркулирующих иммунных комплексов.

Классификация

Формы болезни: латентная, манифестная.

По течению: острое, подострое, хроническое.

По клиническим признакам:

1. Острое и подострое течение:

а) эритемная форма;

б) безэритемная форма с преимущественным поражением нервной системы, сердца, суставов.

2. Хроническое течение:

а) непрерывное;

б) рецидивирующее с преимущественным поражением нервной системы, суставов, кожи, сердца.

По тяжести: тяжелая, средней степени тяжести, легкая.

Признаки инфицированности: серонегативная, серопозитивная.

По течению: острое течение – продолжительность болезни до 3 месяцев, подострое – с 3 до 6 месяцев, хроническое течение – более 6 месяцев.

Клиника. Инкубационный период – от 1 до 50 дней.

Первая стадия ЛБ (ранняя локализованная). Характерно появление в месте присасывания клеща мигрирующей эритемы, представляющей собой кольцевидное или сплошное пятно бледно-розовой или ярко-красной окраски, постепенно увеличивающееся в диаметре (в среднем до 5 см). Локализация мигрирующей эритемы может быть любой, хотя чаще она развивается на бедре, в паховой и подмышечной областях. Как правило, на данной стадии пациента не беспокоят лихорадка и конституциональные симптомы, нет регионарной лимфаденопатии и крайне редко в месте присасывания клеща наблюдается первичный аффект в виде язвочки или корочки. Следует помнить, что мигрирующая эритема – это патогномоничный симптом ЛБ, при ее наличии абсолютно правомочен клинический диагноз. Даже если пациент не указывает на присасывание клещей в предыдущем месяце, но у него есть мигрирующая эритема, диагноз все равно

выставляется клинически. Безэритемные формы клещевого боррелиоза, сопровождающиеся лихорадкой и рядом неспецифических симптомов (головная боль, миалгии, артралгии, тошнота, слабость, утомляемость и т. д.), вызываются *Borrelia miyamotoi* и, соответственно, не имеют отношения к классической болезни Лайма.

Вторая стадия ЛБ (ранняя диссеминированная). Для второй стадии ЛБ характерно развитие признаков поражения одновременно нескольких органов и систем (кожи, опорно-двигательного аппарата, нервной и сердечно-сосудистой системы), иногда появление субфебрильной лихорадки и конституциональных симптомов. Данная стадия развивается, как правило, спустя месяц и более от момента попадания боррелий в организм человека, чаще на втором-третьем месяце заболевания, максимально до 6 месяцев. Поражения кожи проявляются в виде множественных мигрирующих эритем с любой локализацией (от 2-3 до нескольких десятков сплошных или кольцевидных пятен, увеличивающихся в диаметре) либо в виде боррелиозной лимфоцитомы (безболезненного синевато-красного узелка или бляшки, расположенной на мочке или завитке ушной раковины либо в области соска молочной железы). Поражения опорно-двигательного аппарата проявляются чаще всего артралгиями с преимущественным вовлечением крупных суставов (коленного, тазобедренного, плечевого, локтевого) без объективных признаков артрита. Типичен мигрирующий характер болей и саморазрешение процесса у некоторых пациентов даже без адекватного лечения. Поражение сердечно-сосудистой системы встречается относительно редко (около 5% нелеченых пациентов) и проявляется внезапным развитием экстрасистолий и атриовентрикулярных блокад разной степени выраженности (преимущественно I-II степени). Для раннего нейроборрелиоза характерно развитие асептического менингита, радикулопатий, одно- или двустороннего радикулоневрита лицевого нерва, а также их сочетаний (синдром Банварта). Ранний нейроборрелиоз вызывает наибольшие трудности в клинической практике по причине стертости объективной симптоматики и большого

спектра дифференцируемых состояний со сходной клиникой. *Особенности асептического менингита при раннем нейроборрелиозе:* стертые менингеальные симптомы, проявляющиеся лишь периодическими умеренно выраженными головными болями без лихорадки, тошноты, рвоты и практически всегда – без объективных менингеальных симптомов. Для изолированной боррелиозной радикулопатии характерны выраженные жгучие боли в межлопаточной области спины, часто иррадиирующие в верхние и нижние конечности, область груди или живота, более выраженные у лиц пожилого возраста, усиливающиеся в ночное время и плохо отвечающие на стандартную терапию нестероидными противовоспалительными средствами, в отличие от радикулопатий другого генеза. Неврит лицевого нерва при нейроборрелиозе может быть односторонним или двусторонним, клинически проявляется так же, как и невриты лицевого нерва другой этиологии.

Третья стадия ЛБ (поздняя). Данная стадия развивается спустя 6 месяцев и более от момента инфицирования *V. Burgdorferi* s. l. Для нее характерно поражение преимущественно одной системы: опорно-двигательного аппарата, кожи или нервной системы. В случае развития Лайм-артрита прежде всего поражаются крупные суставы, чаще коленные, в меньшей степени – тазобедренные, плечевые, локтевые, редко – мелкие суставы кистей и стоп. Клинически характерны типичные приступы артрита (припухлость пораженных суставов, болезненность и ограничение движений), которые могут длиться от нескольких недель до нескольких месяцев с периодами полной ремиссии между ними, а в ряде случаев процесс в течение нескольких лет может даже самопроизвольно разрешиться. В то же время у части пациентов явления Лайм-артрита сохраняются месяцы и даже годы, несмотря на адекватную этиотропную терапию. При этом комплекс лабораторно-инструментальных методов диагностики не подтверждает сохранение активной боррелиозной инфекции в организме.

Поражения кожи в поздней стадии ЛБ могут проявляться развитием хронического атрофического акродерматита. Как правило, данное состояние развивается спустя годы после инфицирования пациента. При этом на коже дистальных отделов конечностей появляются красно-фиолетовые пятна с последующим развитием атрофии в виде участков истонченной, морщинистой, легко собирающейся в складки кожи (вид папиросной бумаги).

Однако наиболее серьезные с клинических позиций поражения, характерные для позднего нейроборрелиоза, протекают в виде рассеянного энцефаломиелита либо подострой Лайм-энцефалопатии. Среди доминирующих клинических проявлений Лайм-ассоциированного рассеянного энцефаломиелита выделяются краниальные нейропатии (чаще VII-VIII черепных нервов), спастические парапарезы, атаксия, нарушения функции тазовых органов, когнитивная дисфункция.

Последствия перенесенного Лайм-боррелиоза (резидуальный период). Постлаймский синдром

В случае выявления пациента и лечения Лайм-боррелиоза на поздней стадии болезни возможно сохранение остаточных патологических проявлений заболевания со стороны опорно-двигательного аппарата либо нервной системы, однако оно не является признаком клинической неэффективности терапии и должно рассматриваться как резидуальные последствия перенесенного клещевого боррелиоза. Кроме того, у части пациентов с адекватно пролеченным ЛБ могут иметь место длительно сохраняющиеся соматические и/или нейрокогнитивные симптомы без объективных клинικο-лабораторных признаков активной инфекции. В этом случае выставляется «постлаймский синдром», который не связан с сохраняющейся персистенцией боррелий в организме пациента, не нуждается в повторных и длительных курсах антибактериальной терапии.

Диагностика. Необходимо учитывать, что 5-25% здоровых субъектов серопозитивны по антителам к клещевому боррелиозу в эндемичных регионах, при этом у них нет клинических признаков заболевания, они не нуждаются в

проведении антибактериальной терапии. Ложноположительные результаты выявления антител у здоровых лиц связаны с кросс-реактивностью с другими штаммами боррелий. В настоящее время не рекомендуется рутинно исследовать снятых с пациентов клещей на возбудителей клещевых инфекций для решения вопроса о назначении антибиотикопрофилактики. Позитивный результат означает инфицированность клеща, но не позволяет прогнозировать вероятность трансмиссии возбудителя человеку. Нередки случаи заболевания клещевым боррелиозом при отрицательном результате исследования клеща. Отрицательный результат исследования создает чувство ложной безопасности, пациент не обращается к врачу даже при появлении характерной клинической картины заболевания.

Не рекомендуется лабораторно подтверждать наличие ЛБ у пациента с мигрирующей эритемой, так как первые антитела к *B. burgdorferi* s. l., детектируемые в серологических реакциях, появляются лишь спустя 3-6 недель от момента попадания возбудителя в организм, что часто приводит к ложноотрицательным результатам диагностики в данную стадию заболевания, к отказу от правильного диагноза и назначения лечения, и как следствие — к высокому риску развития диссеминации инфекции.

Таблица 31. – Методы лабораторной и инструментальной диагностики Лайм-боррелиоза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Скрининговые серологические методы диагностики – РНИФ, ИФА в сыворотке крови	IgM появляются через 3 недели от момента инфицирования, IgG – с 4-6-й недели. Обнаружение только IgM без IgG к <i>B. burgdorferi</i> после 1 месяца от момента предполагаемого контакта с возбудителем – неспецифический ложноположительный результат
Серологический метод - в ликворе дополнительно можно определять специфические интратекальные антитела к <i>B. burgdorferi</i> s. l.	Подтверждение поражения ЦНС

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Подтверждающий серологический тест - для подтверждения положительных результатов скрининга применяется иммунный блоттинг	Позволяет выявлять антитела к отдельным специфическим протеинам клеточной стенки боррелий. В настоящее время применяется двухступенчатый подход (ИФА/РНИФ + ИБ)
Определение ДНК боррелий (ПЦР)	Низкая чувствительность при исследовании практически всех биологических образцов, за исключением синовиальной жидкости
Бактериологический метод (культивирование микроорганизма)	Трудоемок, дорог, необходимы специальные среды (низкой чувствительности в большинстве случаев), кроме исследования биоптатов кожи при мигрирующей эритеме и синовиальной жидкости при Лайм-артрите. Используется в референтных лабораториях в научных целях
Исследование СМЖ при наличии менингеальных симптомов, подозрении на поражение головного мозга	Типичен лимфоцитарный плеоцитоз с увеличением содержания белка
Электроэнцефалография	проводится при наличии очаговой неврологической симптоматики, судорожного синдрома
Компьютерная томография (КТ) головного мозга	Определение степени поражения головного мозга
Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга	Определение степени поражения головного мозга

Дифференциальный диагноз. Опухоли ЦНС, гнойные процессы головного мозга, глубокая сосудистая патология головного мозга, полиомиелит, менингоэнцефалит разной этиологии, комы разного генеза, энцефалиты иного генеза, сыпной тиф, грипп, лептоспироз, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клещевой энцефалит.

*Лечение. Болезнь Лайма. Мигрирующая эритема, вызванная *Borrelia burgdorferi*:*

1. Лечебное питание (диета М).

2. Антибактериальная терапия. ЛС выбора: доксициклин 100 мг внутрь, 2 раза/сут, 14-21 день. Альтернативные ЛС: полусинтетические пенициллины (амоксциллин 500 мг внутрь, 3 раза/сут, 14-21 день) или цефалоспорины (цефуроксим – 500 мг внутрь, 2 раза/сут, 14-21 день), или макролиды (азитромицин – 500 мг/сут внутрь, 7-10 дней). Макролиды использовать только при полной невозможности применения ЛС, указанных выше.

Болезнь Лайма. Прочие поражения II-III ст. боррелиоза (опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и нервной системы):

1. Лечебное питание (диета М).

2. Антибактериальная терапия: цефтриаксон 2 г в/в 1 раз/сут, 14-28 дней. При артрите – альтернативные ЛС: доксициклин 100 мг внутрь, 2 раза/сут или амоксциллин 500 мг внутрь, 3 раза/сут, 30-60 дней.

Признано правильным начинать этиотропную терапию менингоэнцефалита, не дожидаясь лабораторной верификации инфекции.

Профилактика. Избегать присасывания клещей при посещении леса и лесопарковых зон, при работе на приусадебных участках (использование одежды и репеллентов, регулярные само- и взаимоосмотры). Укус клеща безболезненный и почувствовать его движение по коже практически невозможно. Удалять клеща следует пинцетом или щипцами с острыми концами, захватив его как можно ближе к месту примыкания к коже и осторожно вытягивая, стараясь при этом не оторвать его голову. В случае, если оторвавшаяся голова клеща останется в коже, риск заражения КБ все же не увеличится. Для предотвращения заражения после удаления клеща следует обработать кожу дезинфицирующим средством.

В эндемичных по ЛБ регионах (к которым относится и Республика Беларусь) следует рутинно использовать постконтактную химиопрофилактику после каждого

присасывания клеща (доксциклин в дозировке 200 мг в первые 72 ч от момента присасывания клеща, перорально). Однократный прием доксциклина в дозировке 200 мг уменьшает вероятность развития заболевания в 12 раз по сравнению с отсутствием проведения химиопрофилактики. Для детей и беременных постконтактная профилактика Лайм-боррелиоза проводится амоксициллином в возрастных дозировках в течение 5 дней. В соответствии с рекомендациями CDC назначается разовая профилактическая доза доксциклина – 200 мг для взрослых и 4,4 мг/кг для детей весом менее 45 кг. Профилактика доксциклином противопоказана беременным и лицам с наличием аллергии на доксциклин в анамнезе (<https://www.cdc.gov/ticks/tickbornediseases/tick-bite-prophylaxis.html#>).

2.6.3 Малярия

Малярия – паразитарное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением ретикулоэндотелиальной системы, эритроцитов и проявляющееся периодическими приступами лихорадки, прогрессирующей анемией, гепатоспленомегалией и рецидивами.

Коды по МКБ-10:

B50.0 Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, с церебральными осложнениями.

B54 Малярия неуточненная.

B52.9 Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*, без осложнений.

P37.4 Другая врожденная малярия.

P37.3 Врожденная малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*.

B52.0 Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*, с нефропатией.

B50.9 Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, неуточненная.

B51.8 Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, с другими осложнениями.

B52.8 Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*, с другими осложнениями.

B51.0 Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, осложненная разрывом селезенки.

B53.1 Малярия, вызванная плазмодиями обезьян.

B53.8 Другие паразитологически подтвержденные малярии, не классифицированные в других рубриках.

B53.0 Малярия, вызванная *Plasmodium ovale*.

B50.8 Другие виды тяжелой и осложненной малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*.

B50 Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*.

B52 Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*.

B51 Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*.

Этиология. Вызывается простейшими рода *Plasmodium*: *P. vivax* (возбудитель трехдневной малярии), *P. malariae* (возбудитель четырехдневной малярии), *P. falciparum* (возбудитель тропической малярии), *P. ovale* (возбудитель малярии, подобной трехдневной), *Plasmodium knowlesi* – (вызывающий малярию у человека, обезьян). Тропность к определенным клеткам определяется лигандрецепторным взаимодействием поверхностных молекул паразита и клеток хозяина.

Plasmodium vivax (трехдневная малярия, или *vivax*-малярия) широко распространен во всем мире, составляет до 43% случаев малярии.

Plasmodium falciparum (тропическая малярия, или *falciparum*-малярия) широко распространена во всем мире, при отсутствии лечения заболевание быстро прогрессирует вплоть до смерти, составляет до 50% малярии в мире.

Plasmodium ovale (овале-малярия) встречается в Западной Африке, относительно редкое заболевание, составляет около 1% случаев малярии.

Plasmodium malariae (четырёхдневная малярия) довольно широко распространена во всем мире, бессимптомное длительно персистирующее заболевание с низким уровнем паразитемии, до 7% случаев малярии.

Plasmodium knowlesi – это паразит, вызывающий малярию у человека и приматов. Он встречается повсюду в Юго-

Восточной Азии, наиболее частая причина малярии человека в Малайзии.

Эпидемиология. Распространение. Согласно оценкам ВОЗ, в 2019 г. малярией во всем мире заболели 229 млн человек. В том же году от малярии, по подсчетам, умерли 409 000 человек. Особо восприимчивый к малярии контингент – дети в возрасте до 5 лет; в 2019 г. на их долю пришлось 67% (274 000) всех случаев смерти от малярии в мире. Непропорционально высокая доля глобального бремени малярии приходится на Африканский регион ВОЗ. В 2019 г. в этом регионе произошло 94% всех случаев заболевания малярией и смерти от нее.

Источник инфекции. Источник инфекции для человека – инфицированная самка комара рода *Anopheles*, в редких случаях болеющий малярией или паразитоноситель (вертикальный путь, гемоконтактный).

Пути передачи. Основной путь передачи – трансмиссивный, через самок комаров рода *Anopheles*; дополнительные – гемотрансфузионный (через донорскую кровь, нестерильный медицинский инструментарий, шприцы) и трансплацентарный (от матери плоду). Из более 400 разных видов комаров *Anopheles* около 30 видов – значимые переносчики малярии. Все значимые виды переносчиков кусают в сумерках и на рассвете. Интенсивность передачи зависит от факторов, связанных с паразитом-переносчиком, организмом человека-хозяина и окружающей средой. Передача инфекции происходит более интенсивно в местах с более длительной продолжительностью жизни комаров (при которой паразит имеет достаточно времени для завершения своего развития в организме комара). Передача инфекции зависит также от особенностей климата, таких как режим распределения осадков, температура и влажность, также влияющих на численность и выживание комаров. Другой важный фактор – иммунитет человека, особенно среди взрослых людей в районах с умеренной или интенсивной передачей инфекции. К группам риска по тяжелому течению малярии относят: детей младше 5 лет, беременных

женщин, ВИЧ-инфицированных и других иммунокомпрометированных лиц.

Жизненный цикл комара рода Anopheles. Время развития от яйца до взрослой особи занимает от 7 до 20 дней. При повышении температуры выше 35°C или снижении влажности ниже 50% период жизни резко уменьшается. Средняя продолжительность жизни самки комара при благоприятных условиях составляет 10-14 дней.

Самки *Anopheles* питаются кровью теплокровных животных, самцы – соком растений. Насасывание крови, достаточное для одной кладки яиц, должно длиться около 20 минут, поэтому потревоженная самка повторяет нападение и может заразить за один вылет несколько человек. Переваривание крови и созревание яиц завершается через 3-6 дней и самка делает кладку яиц на поверхность пресного водоема или водные растения. Цикл может повторяться до 10 раз. Через 2-3 дня из яиц появляются личинки. После трехкратной линьки личинки превращаются в куколку. Через 2-3 дня из куколки, которая в этот период не питается, появляется взрослый комар.

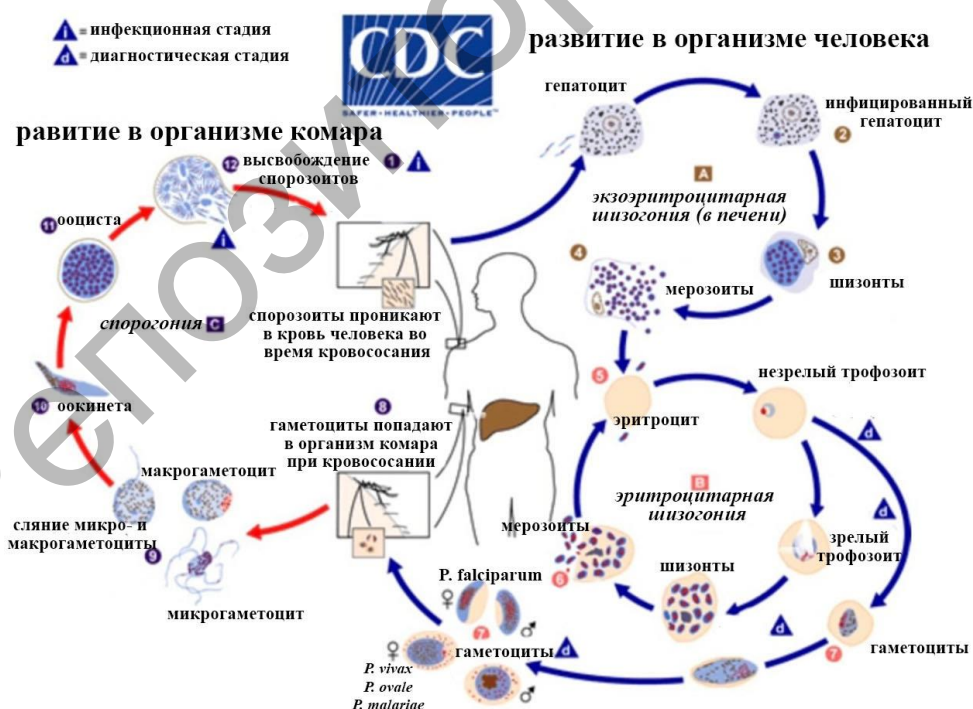


Рисунок 13. – Жизненный цикл плазмодия тропической малярии

При укусе в желудок комара вместе с кровью попадают гаметоциты – половые формы малярийного плазмодия. Эритроциты, содержащие возбудителя на других стадиях развития, перевариваются в желудке комара вместе с паразитом. Женский гаметоцит после разрушения оболочки пораженного эритроцита превращается в макрогамету, мужской разделяется на 4-8 микрогамет – зигота – внедрение в стенку желудка в виде оокинеты – ооциста – спорозоитов, которые накапливаются в слюнных железах комара. При кровососании спорозоиты вместе со слюной комара попадают в кровь человека. Спорозоиты проникают в гепатоциты благодаря наличию на поверхности специфического протеина. В клетках печени плазмодий проходит ряд стадий развития: трофозоиты – шизонты – мерозоиты. Развитие плазмодия в гепатоцитах (тканевая шизогония) заканчивается выходом в кровь большого количества мерозоитов.

Для двух форм малярийного плазмодия (*P. vivax* и *P. ovale*) характерно сохранение в печени дремлющих форм (гипнозоиты). Гипнозоиты активизируются либо через 6-8 месяцев после первичных проявлений, либо через 10-14 месяцев. Именно гипнозоиты обуславливают отдаленные рецидивы после первичных проявлений (рис. 14).

Тканевая шизогония не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями.

Вышедшие в кровь мерозоиты внедряются в эритроциты и начинается процесс эритроцитарной шизогонии. Мерозоит растет, превращаясь в трофозоит (кольцевидный, а затем амебовидный), и делится (шизонт). Плазмодии в процессе роста и развития используют в качестве метаболического пластического субстрата гемоглобин и другие белки эритроцитов. Конечный продукт – токсичный пигмент гемозоин. Энергетическим источником для паразитов служит глюкоза. В результате деления шизонта возникают мерозоиты, разрушающие эритроцит и через несколько минут проникающие в другие эритроциты.

Эритроцитарная шизогония обуславливает клиническую картину малярии.

Клиника. Тропическая малярия. Малярия, вызываемая *P. falciparum*, – наиболее тяжелая в клиническом отношении форма. Для нее характерно быстрое нарастание паразитемии, поражение большого количества эритроцитов, появление признаков полиорганной недостаточности и наступление смерти. Патогномоничная клиника отсутствует. Существенно, что в начале заболевания температура не имеет трехдневной цикличности. Несмотря на то, что в основе клиники тропической малярии лежит пароксизм, следует четко определить отсутствие так называемой типичной клинической картины заболевания. Обычно, начавшись утром, малярийный пароксизм продолжается в течение нескольких часов, сразу же сменяясь новым приступом. Иногда лихорадочный период продолжается более 36 часов и не сопровождается нормализацией температуры. Трехдневный характер заболевания приобретает лишь на второй неделе за счет оставшейся наиболее стойкой и многочисленной генерации плазмодия. Характерные признаки всех клинических форм тропической малярии – тенденция к гипотонии, тахикардия соответственно температуре, увеличение печени с первых дней заболевания, спленомегалия со второй недели болезни, анемия, лейкопения, повышенное СОЭ. Подобная клиническая картина наблюдается при обычном течении тропической малярии, однако опасность этой формы заключается в том, что при поздней диагностике и неадекватном лечении она может принять злокачественный характер.

К неблагоприятным прогностическим признакам, указывающим на развитие тяжелой (злокачественной) малярии, относятся:

- поражение ЦНС (от заторможенности до глубокой комы) при исключении других причин, кроме малярии;
- генерализованные судороги;
- тяжелая нормоцитарная анемия;
- гипогликемия;
- метаболический ацидоз с респираторными нарушениями;

- водно-электролитные нарушения;
- острая почечная недостаточность;
- отек лёгких или респираторный дистресс-синдром взрослых;
- сосудистый коллапс, шок, септицемия («алгидная» малярия);
- патологическая кровоточивость, ДВС-синдром;
- желтуха;
- гемоглобинурия;
- высокая лихорадка;
- паразитемия с поражением более 5% эритроцитов.

При тропической малярии наблюдаются рецидивы заболевания, обусловленные главным образом недостаточно интенсивным лечением, тяжелой сопутствующей патологией, приемом иммунодепрессантов.

Церебральная форма тропической малярии – наиболее частое и тяжелое осложнение тропической малярии, обуславливающее основную летальность. В раннем периоде заболевания это осложнение чаще всего отмечается у лиц, переносящих малярию впервые. Ранние жалобы пациентов – головная боль и вялость. Пациенты адинамичны, сонливы, иногда эйфоричны или раздражительны. Выражены фотофобия и гиперестезия. Иногда наблюдаются судорожные подергивания отдельных групп мышц. В ходе заболевания выделяют сомнолентную, сопорозную и коматозную стадии. В основе разделения лежит степень выраженности неврологических нарушений. При церебральной малярии, как правило, отмечаются клинические признаки внутричерепной гипертензии разной степени выраженности: симптомы Кернига, ригидность затылочных мышц. По мере усугубления малярийной комы угасают сухожильные рефлексы вплоть до полной арефлексии, возможно появление децеребрационной или декортикационной ригидности. Малярийная кома обычно скоротечна, без лечения она заканчивается летально. Иногда церебральной малярии может сопутствовать почечная недостаточность. В этих случаях ее часто принимают за химическую интоксикацию, а иногда за отравление алкоголем и его суррогатами.

Острая почечная недостаточность. Острая почечная недостаточность – самостоятельное осложнение или сопутствующее церебральной малярии. Проявляется нарастанием явлений интоксикации, олигоанурией, повышением в крови уровня мочевины и креатинина. Значительное повышение уровня мочевины (более 33 ммоль/л), уменьшение диуреза (ниже 400 мл в сутки), выраженная гиперкалиемия требуют экстракарпоральных методов детоксикации (гемодиализ) и снижения дозы специфических препаратов на 25%. Причина острой почечной недостаточности – острый тубулярный некроз, точный механизм развития которого при малярии до конца не изучен.

Острый гемолиз. Острый гемолиз часто сочетается с церебральными расстройствами и возникает до начала химиотерапии. В основе данного явления лежит высокая ломкость эритроцитов, активация ретикулоэндотелиальной системы, отложение циркулирующих иммунных комплексов на эритроцитах и макрофагах. В первую очередь гемолизируются пораженные эритроциты, нормальные также подвергаются гемолизу.

Отек легких – тяжелое осложнение тропической малярии, смертность при котором достигает 80%. Он может развиваться спустя несколько дней после адекватного лечения, что отличает это осложнение от других тяжелых проявлений злокачественной малярии. Чаще данный процесс выступает следствием секвестрации лейкоцитов в легочных капиллярах и повышения проницаемости последних за счет выделения медиаторов воспаления. Причиной отека легких также может быть введение пациенту избыточного количества жидкости.

Гемоглобинурийная лихорадка. В ее основе лежит внутрисосудистый гемолиз эритроцитов при дефиците фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Образовавшийся в клетках ретикулоэндотелиальной системы билирубин обуславливает быстро нарастающую желтуху. У пациентов выделяется темная моча. После отстаивания моча разделяется на 2 слоя: верхний (прозрачный, но темный) и нижний (рыхлый, крошкообразный). По течению гемоглобинурийная

лихорадка может быть легкой, среднетяжелой и тяжелой. При легкой форме заболевания наблюдается субфебрилитет и гемоглобинурия. Для среднетяжелой формы свойственна вся развернутая клиническая картина с характерной симптоматикой. В тяжелых случаях выражен геморрагический синдром, часто – коллапс и судороги, прогрессирующая анурия. Обычно время приступа длится 5-7 дней, однако в редких случаях наблюдаются еще 2-3 рецидива заболевания.

Гипогликемия. При тропической малярии она развивается вследствие снижения глюкогенеза в печени, увеличения потребления глюкозы паразитами и стимуляции секреции инсулина. Гипогликемия также может быть следствием гиперинсулинемии после назначения хинина, который нарушает разрушение инсулина в печени. Обычно она сопровождается ацидозом с накоплением молочной кислоты в тканях и выступает одним из факторов, способствующих летальному исходу.

Трехдневная малярия, вызванная P. vivax. Инкубационный период варьирует от 10-20 дней до 10-14 месяцев. Для трехдневной малярии характерна инициальная лихорадка, которая в начале второй недели заболевания сменяется правильными трехдневными циклами. Пароксизм обычно начинается в первой половине дня с потрясающего озноба, продолжающегося 1-3 часа. Наступающий затем период жара тяжело переносится пациентом и тянется до 4-6 часов. После этого у пациента начинается выраженное потоотделение, заканчивающееся падением температуры до нормальных и субнормальных значений. Следует отметить, что для трехдневной малярии характерно ослабление каждого последующего пароксизма; приступы становятся более короткими, клинические проявления ослабевают и постепенно, по мере нарастания специфического иммунитета, наступает выздоровление.

Овале-малярия. Данный вид малярии распространен к югу от Сахары, в основном в Западной Африке и в тропической зоне Северного полушария. Овале-малярия встречается в Индокитае, а также на некоторых островах Индонезийского

архипелага. Клинические особенности данного вида малярии: более легкое течение заболевания (поражение юных эритроцитов) и возникновение приступов в вечернее время.

Четырехдневная малярия, вызванная P. . Инкубационный период четырехдневной малярии составляет от 3 до 6 недель. Начало болезни острое, с первого приступа устанавливается строгая периодичность приступов – через 2 дня на третий день. Пароксизмы обычно начинаются в полдень. Они характеризуются наиболее длительным ознобом по сравнению с другими формами малярии. Длительность самого пароксизма также значительная и в среднем составляет 13 часов. Анемия, сплено- и гепатомегалия развиваются медленно и выявляются не ранее чем через 2 недели от начала заболевания. Клинические проявления четырехдневной малярии при отсутствии лечения купируются самостоятельно после 8-14 приступов. Обычно бывает 1-3 рецидива, которые возникают после коротких (14-53 дня) ремиссий.

Вследствие возможности длительного сохранения в крови возбудителей четырехдневной малярии при отсутствии клинических проявлений болезни передача инфекции может произойти при переливании свежей или кратковременно консервированной крови, а также при использовании инфицированных паразитами игл и шприцев. При четырехдневной малярии обычно поражаются только старые формы эритроцитов, что обуславливает невысокую паразитемию и в целом доброкачественное течение заболевания.

Диагностика. Несмотря на развитие серологических методов диагностики малярии, основным и решающим продолжает оставаться микроскопическое исследование мазка периферической крови. Исследование толстой капли и мазка крови должно стать необходимой диагностической процедурой для врача любой специальности, если лихорадка появилась у пациента из группы риска.

Таблица 32. – Методы лабораторной диагностики малярии

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Толстая капля крови (толстый мазок крови) окраска по Романовскому-Гимзе	Эритроциты в таком препарате лизируются; лейкоциты и малярийные плазмодии несколько меняют свою форму, что затрудняет их дифференцировку. Толстая капля используется для определения наличия малярии и подсчета числа паразитов (концентрации)
Микроскопия мазка крови (окраска по Романовскому-Гимзе): тонкий мазок крови	Эритроциты остаются интактными, плазмодии не деформируются и определяются в эритроцитах – используется для идентификации малярийных плазмодиев, после определения их в толстой капле
Экспресс-тесты основаны на методе тонкослойной иммунохроматографии	Тесты дают ответ в отношении <i>P. falciparum</i> : есть/нет; некоторые расшифровывают до вида. Менее чувствительны, чем микроскопия: для положительной реакции требуется не менее 200 паразитов/мкл (лучше >2000/мкл); менее информативны: не выявляют гаметоцитов <i>P. falciparum</i> и не определяют уровень паразитемии; тесты продолжают давать положительный результат и после исчезновения паразитов (до двух недель)
Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) – идентификации минимальных количеств специфических белков возбудителей	Чувствительность значительно выше, чем у микроскопии для выявления скрытых источников инфекции с субклинической паразитемией, позволяет легко выявлять смешанную инфекцию. В этом случае, как правило, один вид резко доминирует (обычно <i>P. falciparum</i>) и маскирует таким образом единичных паразитов второго вида при микроскопии крови

Идентификация вида плазмодия. Инфицированные *P. vivax* эритроциты увеличены в размере, бледноокрашены, содержат диффузно расположенные ярко-красные пятнышки (зерна Шюффнера); форма и размеры паразитов при этом могут быть самыми разнообразными. При овале-малярии инфицированные

эритроциты имеют овальную форму, в остальном они похожи на эритроциты, пораженные возбудителями трехдневной малярии (*P. vivax*). Размер эритроцитов, инфицированных возбудителем четырехдневной малярии (*P. malariae*), не изменен, они не содержат зернистость; паразиты часто принимают лентовидную форму, причем мерозоиты располагаются в виде розетки вокруг находящегося в центре пигмента. Возбудители тропической малярии (*P. falciparum*) кольцевидной формы, очень мелкие, они содержат один или чаще два комочка хроматина, распластаны, как правило, по краю эритроцита. В периферической крови обнаруживаются только кольцевидные стадии бесполой формы паразита, причем в одном эритроците могут встречаться несколько плазмодиев. Гамонты отличаются более крупными размерами, имеют банановидную (полулунную) форму. При уровне паразитов выше 2% есть все основания предполагать наличие тропической малярии.

Дифференциальный диагноз проводится с менингитами, брюшным тифом, сепсисом, арбовирусными инфекциями, гепатитами, лептоспирозом, возвратным тифом, геморрагическими лихорадками, вирусными энцефалитами, кишечными инфекциями, трипаносомозом, висцеральным лейшманиозом.

Лечение. Современные подходы к лечению малярии определены ВОЗ (Guidelines for the treatment of malaria, 2021). Все пациенты с малярией должны получать этиотропную терапию. ВОЗ активно проводит в отношении малярии политику «тестировать, лечить и отслеживать» для повышения качества лечения, достижения глобальной элиминации малярии.

Выбор схемы лечения зависит от вида малярийного плазмодия, тяжести заболевания, наличия осложнений, резистентности возбудителя малярии к антималярийным препаратам, индивидуальных особенностей пациента (возрастная группа, беременность, наличие иммуносупрессии, сопутствующая патология).

Для предотвращения или отсрочки формирования резистентности плазмодия малярии к лекарственным препаратам рекомендуется использовать для лечения как минимум два

эффективных противомаларийных препаратов с разными механизмами действия (комбинированная терапия). Для лечения детей и взрослых с неосложненной малярией *P. falciparum* (за исключением беременных женщин в первом триместре) рекомендуются артемизинин-содержащие схемы (АСС):

- артемизинин + люмефантрин;
 - артесунат + амодиахин;
 - артесунат + мефлохин;
 - дигидроартемизинин + пиперахин;
 - артесунат + сульфадоксин-пириметамин (СП).
- Продолжительность лечения АСС 3 дня. Артемизинин + люмефантрин (курс 3 дня, всего 6 доз в 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов от первой, одна доза – 4 таблетки); дигидроартемизинин + пиперахин (курс 3 дня, по 3 таблетки ежедневно); артесунат (4 мг/кг в день в течение 3 дней) плюс мефлохин (25 мг/кг, дозу разделить и принять через 12 часов); хинин (8 мг/кг по основанию 3 раза в день в течение 7 дней) плюс доксициклин (800 мг за 7 дней) или клиндамицин для беременных (300 мг 4 раза в день в течение 5 дней).

Если пациент принимал противомаларийные препараты для профилактики, их не следует использовать для лечения.

Терапия всех видов малярии, вызванных чувствительными к хлорохину возбудителями (*P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*, чувствительный к хлорохину *P. falciparum*) идентична: Chloroquine phosphate 1000 мг соли (600 мг основания) – начальная доза, далее по 500 мг соли (300 мг основания) через 6, 24 и 48 часов, курсовая доза 2,5 г. При *P. vivax* и *P. ovale* необходимо провести курс лечения примахином (Primaquine) в дозе 0,3 мг/кг в сутки в течение 14 суток после окончания терапии хлорохином (для эрадикации тканевых форм паразита). Важно при этом убедиться (при возможности) в отсутствии дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

При тяжелой осложненной малярии требуется перевести пациента в отделение интенсивной терапии. Для лечения тяжелой малярии используются парентеральные противомаларийные препараты (или ректальные).

Противомалярийное лечение должно быть назначено незамедлительно. Два класса препаратов доступны для парентерального лечения тяжелой малярии в настоящее время: производные артемизинина (артесунат или артемизинин) и алкалоиды хинного дерева (хинин и хинидин). Парентеральный артемизинин – терапия выбора для всех тяжелых форм малярии. Крупнейшие рандомизированные клинические испытания показали значительное снижение смертности при внутривенном или внутримышечном введении артемизинина по сравнению с парентеральным введением хинина. Кроме того, артемизинин проще и безопаснее в использовании.

Профилактика. Основным способом профилактики и уменьшения передачи малярии – борьба с переносчиками. Достаточно высокий охват конкретного района мерами борьбы с переносчиками обеспечивает определенной защитой от инфекции все население района.

Для защиты всех людей, подвергающихся риску малярии, ВОЗ рекомендует применять эффективные меры борьбы с переносчиками. Для этого в самых разных условиях могут эффективно применяться два способа – обработанные инсектицидом противомоскитные сетки и распыление инсектицидов остаточного действия внутри помещений.

Химиопрофилактика малярии проводится антималярийными лекарственными средствами, которые подбираются с учетом региона мира, индивидуальной переносимости, доступности и т. д. Прием антималярийных препаратов начинают за 1 день – 2 недели до отъезда в малярийную зону, в течение всего времени пребывания в эндемичном районе. Чтобы поддерживать достаточный защитный уровень в организме после возвращения из эндемичных областей необходимо продолжить прием антималярийных препаратов на протяжении последующих 4 недель. Исключение – Atovaquone– proguanil, который принимается только в течение недели после возвращения в связи с особенностями механизма действия на плазмодии. Всегда надо помнить о поздних проявлениях малярии *P. ovale* и *P. vivax* при заражении штаммами с длительной инкубацией

(при этом профилактика гематошизотропными препаратами не элиминирует гипнозоиты в печени).

Вакцинация. На сегодняшний день *RTS, S/AS01 (RTS,S)* «Mosquirix» – первая и пока единственная вакцина, продемонстрировавшая способность значительно снижать заболеваемость малярией и развитие опасной для жизни тяжелой формы малярии среди африканских детей младшего возраста от 6 недель до 17 месяцев жизни. Она действует против *P. falciparum* – самого смертоносного в мире и наиболее распространенного в Африке малярийного паразита. В ходе крупномасштабных четырехлетних клинических испытаний среди детей, получивших 4 дозы вакцины, она позволила предупредить заболевание малярией в 4 из 10 случаев.

Ведущие консультативные органы ВОЗ по вопросам малярии и иммунизации, принимая во внимание высокую значимость данной вакцины для здоровья населения, совместно рекомендовали ее поэтапное внедрение в некоторых районах Африки к югу от Сахары. В 2019 г. вакцину начали внедрять три страны (Гана, Кения и Малави) в отдельных районах с умеренной и высокой интенсивностью передачи малярии. Вакцинация проводится в рамках национальной программы плановой иммунизации каждой страны.

2.6.4 Сыпной тиф

Сыпной тиф (эпидемический сыпной тиф, вшивый сыпной тиф, военный тиф, голодный тиф) – острая трансмиссивная инфекционная болезнь, вызываемая риккетсиями Провачека (*Rickettsia prowazekii*), передаваемая вшами и характеризующаяся циклическим течением с лихорадкой, интоксикацией, тифозным состоянием, специфическими кожными высыпаниями, поражением центральной нервной системы и сосудистого аппарата. Различают и регистрируют две формы сыпного тифа – эпидемический (вшивый) сыпной тиф и рецидивный сыпной тиф (болезнь Брилла).

Коды по МКБ-10:

A75.0 Эпидемический вшивый тиф, вызываемый *Rickettsia prowazekii*.

А75.9 Сыпной тиф неуточненный.

А75 Сыпной тиф.

Этиология. Возбудитель сыпного тифа – риккетсии Провачека, названы в честь ученого Провачека, который изучал причину вшивого тифа и погиб от него в 1915 г. Характеризуются выраженным полиморфизмом, могут быть палочковидными, шаровидными, нитевидными, спор, капсул, жгутиков не имеют. Грамотрицательны, по Романовскому-Гимзе окрашиваются в сиреневый цвет, при окраске по Здродовскому – красные. Размножаются в основном внутриклеточно, чаще в цитоплазме эндотелиальных клеток. Культивируются в культуре клеток фибробластов куриного эмбриона, в желточном мешке куриного эмбриона, в кишечнике вшей или в их личинках. Имеют 2 антигена – термолабильный видовой специфический, белковой природы, расположен в поверхностных структурах цитоплазмы; другой АГ – термостабильный группоспецифический, общий для нескольких видов риккетсий, полисахаридной природы. Токсины: эндотоксин (ЛПС); другой токсический фактор – термолабильный белок, который находится в капсулоподобном слое.

Риккетсии Провачека длительно сохраняются в высушенном состоянии и при низких температурах, гибнут при прогревании до 100°C за 30 секунд и под действием обычно применяемых дезинфекционных средств.

Эпидемиология. Распространение в мире. По оценкам, 11-20 млн чел. ежегодно заболевают тифом и от 128 000 до 161 000 – умирают от него.

Источник инфекции – человек, болеющий сыпным тифом или болезнью Брилла.

Пути передачи. В месте укуса в результате действия фермента, находящегося в слюне вши, возникает зуд. Заражение человека происходит при втирании экскрементов вшей с содержащимися в них риккетсиями в ранку укуса или в расчесы. При самом укусе вшами заражения не происходит, так как в слюнных железах вшей возбудитель сыпного тифа отсутствует. В казуистических случаях возможно заражение

воздушно-пылевым путем, при вдыхании высохших фекалий вшей и при попадании их на конъюнктиву глаз.

Патогенез. Попад в организм человека, риккетсии Провачека проникают в эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, в которых они размножаются и гибнут, выделяя токсин. Под действием токсина клетки эндотелия набухают, происходит их разрушение и десквамация. Из разрушенных клеток риккетсии вновь поступают в кровь, часть из них гибнет, высвобождая токсин, остальные вновь проникают в клетки эндотелия кровеносных сосудов. Подобный процесс продолжается без видимых клинических проявлений до тех пор, пока не наступит насыщение организма риккетсиями и их токсином, а вследствие этого – и соответствующие качественные функциональные и органические изменения в сосудах, органах и тканях. Этот процесс соответствует инкубационному периоду и первым 1-2 дням лихорадочного периода.

Высвобождающийся токсин риккетсий оказывает вазодилатационный эффект, особенно в системе мелких сосудов. В результате этого создаются условия, способствующие развитию гиалиновых тромбов в местах паразитирования риккетсий, где произошла деструкция эндотелия сосудов, с последующим образованием в органах и тканях специфической сыпнотифозной гранулемы, представляющей собой микроскопически выявляемые скопления вокруг участка повреждения сосудов полиморфно-ядерных клеточных элементов и макрофагов, именуемых в литературе узелками Попова-Давыдовского. Больше всего их образуется в головном мозге, коже, надпочечниках, миокарде. Все это приводит к резкому нарушению функционального состояния нервной системы («сыпнотифозный менингоэнцефалит»), нарушению кровообращения. Риккетсии могут обнаруживаться в органах и тканях с последних дней инкубационного периода и до 3-6 дня нормализации температуры. У некоторых лиц риккетсии могут сохраняться и после выздоровления, вызывая через много лет рецидив сыпного тифа (болезнь Брилла).

Обратное развитие морфологических изменений начинается с 18-20 дня от начала болезни и завершается в основном к концу 4-5 недели, а иногда и позже.

Клиника. Инкубационный период длится от 5 до 25 дней, чаще 10-14 дней.

В течении болезни выделяют три периода:

1. Начальный период – первые 4-5 дней болезни от начала повышения температуры тела до появления характерной сыпи.

2. Период разгара болезни – длится от 4 до 8 дней от момента появления сыпи до окончания лихорадочного состояния.

3. Период выздоровления – от начала падения температуры и длится до полного исчезновения всех клинических проявлений болезни.

Начальный период. Продромальные явления отсутствуют, иногда в конце инкубации отмечается небольшая головная боль, ломота в теле, познабливание.

Заболевание обычно начинается остро, с повышения температуры до высоких цифр, появления чувства жара, слабости, иногда легкого познабливания, потливости, головокружения, головной боли, ломоты во всем теле, жажды и потери аппетита. Все эти явления прогрессивно нарастают, особенно головная боль, которая с первых дней становится мучительной. Температура тела повышается ко второму-третьему дню болезни и устанавливается в пределах 38,5-40,5°C и даже выше (иногда она достигает максимальной величины к концу первых суток).

В дальнейшем лихорадка имеет постоянный характер, реже – ремиттирующий (с небольшим понижением на 4, 8 и 12-й день болезни). Отмечается бессонница, боль в мышцах, суставах рук и ног, обостренность восприятия, раздражительность и беспокойство, переходящие в состояние эйфории и возбуждения, вследствие чего первые 1-2 дня пациенты могут оставаться «на ногах». Может быть повторная рвота.

Объективно выявляются выраженная гиперемия лица, конъюнктив (склерит, «кроличьи глаза», «красные глаза на красном лице»), кожи шеи и верхней части туловища, легкая

анемия, одутловатость лица, умеренный цианоз губ. Кожа на ощупь горячая, повышенной влажности, положителен симптом щипка. Возможны герпетические высыпания на губах и коже носа. Язык суховат и обложен белым налетом.

С третьего дня заболевания можно наблюдать симптом Киари-Авцына, т. е. конъюнктивальную сыпь, располагающуюся на переходных складках конъюнктив в виде единичных петехий, а также энантему на мягком небе (симптом Розенберга). Отмечается умеренная тахикардия и приглушенность тонов сердца, гипотония, умеренная одышка. Наблюдается тремор языка (симптом Говорова-Годелье). Перкуторно определяется увеличение печени и селезёнки.

Период разгара болезни. Разгар болезни наступает на 4-5 день заболевания с появления *обильной розеолезно-петехиальной сыпи*. Первые элементы сыпи появляются за ушами, на боковых поверхностях шеи с последующим распространением на кожу боковых поверхностей туловища, груди, живота, сгибательных поверхностей рук и внутренних поверхностей бедер. Размеры элементов обычно не более 3 мм. Различают первичные петехии – на неизмененной коже, и вторичные – в центре розеол. Иногда сыпь можно обнаружить на ладонной поверхности и почти никогда не бывает сыпи на лице. Розеола и петехии располагаются внутрикожно, поэтому они кажутся плоскими и расплывчатыми, с неровными краями, элементы сыпи не сливаются. Элементы сыпи в течение 3-5 дней имеют розовую, ярко-красную или несколько цианотичную окраску, после чего розеола бледнеет, а петехии становятся пигментированными. Через 7-9 дней от начала высыпания сыпь исчезает, оставляя на короткое время нечеткую пигментацию. Новых подсыпаний, как правило, не бывает.

В редких случаях сыпь может быть только розеолезной или розеолезно-папулезной, или полностью отсутствовать.

Значительно усиливаются головная боль и бессонница, нарастают слабость, тифозный статус. Возможен инфекционный делирий с галлюцинациями и бредом. Характерны возбужденность пациента, беспокойство, потливость. Иногда пациенты ведут себя агрессивно,

вскакивают с кровати, пытаются бежать. Инфекционные психозы и бред иногда приобретают систематизированный характер, часто отражающий профессиональную деятельность или бытовые отрицательные ситуации (бред ревности). Могут наблюдаться умеренные менингеальные симптомы при незначительном плеоцитозе и слабо выраженных ригидности мышц затылка, симптомах Кернига и Брудзинского. Наблюдается четкая симптоматика поражения некоторых черепно-мозговых нервов – легкая сглаженность одной из носогубных складок; типичны одутловатость лица и дрожание языка, иногда девиация (отклонение его в сторону), пациент показывает язык толчками «симптом спотыкания языка о зубы», отмечается гиперестезия кожи.

Почти у всех пациентов в большей или меньшей степени выражен общий тремор, могут наблюдаться снижение слуха, полиневриты.

Нарастает нарушение кровообращения. Пульс частый, слабого наполнения и напряжения, иногда нитевидный, аритмичный. Артериальное давление падает, особенно резко уменьшается диастолическое давление. Границы сердца расширены, тоны сердца становятся глухими, выслушивается систолический шум на верхушке. На ЭКГ выявляются признаки диффузного миокардита: уменьшение общего вольтажа зубцов, удлинение интервала PQ, расширение и зазубренность комплекса QRS, уплощенный или отрицательный зубец T, предсердные или желудочковые экстрасистолы, высокий систолический показатель. В это время может развиваться коллапс: пациент в прострации, кожа покрыта холодным потом, губы синюшные, дыхание частое, поверхностное, пульс частый и нитевидный, диастолическое артериальное давление низкое или не определяется, тоны сердца не прослушиваются.

Со стороны органов дыхания почти всегда регистрируется одышка. На высоте болезни выявляются трахеобронхит и очаговая пневмония. Аппетит значительно снижен или совершенно отсутствует, сильно беспокоит жажда. Язык сухой, неотечен, обложен густым серо-грязным налетом, может

принимать бурую окраску, нередко появляются глубокие трещины. Диурез уменьшен, но увеличивается в основном одновременно с «температурными кризами», у некоторых пациентов отмечается парадоксальная ишурия, когда мочеиспускание происходит каплями при переполненном мочевом пузыре, у тяжело болеющих пациентов возможно непроизвольное мочеиспускание. В моче обнаруживают белок, единичные зернистые и гиалиновые цилиндры, эритроциты и лейкоциты (в небольшом количестве).

Период выздоровления. Первые признаки выздоровления – снижение температуры ускоренным лизисом или кризисом, которая нормализуется в течение 2-3 суток, что сопровождается уменьшением интоксикации и, соответственно, тифозного статуса (просветление сознания) и признаков делирия. Симптомы – предвестники снижения лихорадки – побледнение или угасание элементов сыпи.

К третьему-пятому дню нормальной температуры нормализуются частота пульса и дыхания, сокращаются до нормы размеры печени и селезёнки, восстанавливается нормальное артериальное давление.

Однако, несмотря на улучшение общего состояния, у пациентов отмечается умеренная адинамия и слабость, сохраняется гиперестезия кожи. Эти явления держатся 7-8 дней.

В период выздоровления может наблюдаться психическая астения с проявлениями нервозности, капризности, плаксивости, легкой возбудимости. Память и логика долго остаются сниженными, ассоциации поверхностные, речь часто медленная, слова подбираются с трудом.

На 12-й день нормальной температуры при отсутствии осложнений пациенты могут быть выписаны из стационара. Полное выздоровление наступает примерно через месяц после нормализации температуры. Мышечная слабость сохраняется 2-3 месяца.

Клинические формы сыпного тифа. Болезнь может протекать в легкой (у 10-20% пациентов), наиболее типичной среднетяжелой (у 60-65%), тяжелой (у 10-15%) и очень тяжелой формах (молниеносный тиф). При легкой форме температура

обычно не превышает $38,5^{\circ}\text{C}$, явления интоксикации незначительные, тифозное состояние всегда отсутствует, сознание не изменено или пациенты несколько заторможены, головная боль и бессонница умеренные. Преобладает розеолезная сыпь с незначительным количеством петехий. Печень и селезенка увеличены примерно у трети пациентов. Лихорадка длится до 9 дней и лишь иногда – 10-12 дней. Пациенты всегда выздоравливают. Легкое течение свойственно лицам молодого возраста и особенно детям.

Среднетяжелая форма наиболее типична с точки зрения выраженности симптомов и встречается у большинства пациентов. Явления интоксикации ярко выражены. Повышение температуры доходит до $39,5^{\circ}\text{C}$. Часто регистрируются тифозный статус, галлюцинации и бред. Печень и селезенка увеличены. Лихорадочный период длится в среднем 12-14 дней.

Тяжелая форма характеризуется более интенсивным развитием симптомов, особенно сосудистых и мозговых, вследствие значительной интоксикации. Пульс частый – до 140 ударов в 1 минуту (опережает температуру). Артериальное давление падает до 70-80 мм рт. ст. Тоны сердца глухие, наблюдается акроцианоз, тахипное, возможны патологические ритмы дыхания. Кроме рано появляющихся резкого возбуждения, сыпнотифозного делирия, которые быстро сменяются тормозной реакцией, можно отметить менингеальный синдром вплоть до появления судорог, нарушения глотания, дизартрию и т. д. Температура тела достигает $40-41,5^{\circ}\text{C}$. Сыпь преимущественно петехиальная, с возможными истинными геморрагиями, что является угрожающим признаком. Возможно кровоизлияние в надпочечники с развитием инфекционно-токсического шока.

При очень тяжелой форме (молниеносный тиф) вследствие тяжелой интоксикации и изменений в надпочечниках пациенты погибают с явлениями инфекционно-токсического шока. Тяжелое и очень тяжелое течение чаще отмечается у пожилых людей.

Иногда встречаются атипичные формы болезни, когда те или иные симптомы отсутствуют или проявляются в

нехарактерном для сыпного тифа виде. Подобные формы могут быть следствием раннего применения антибиотиков.

Рецидивный сыпной тиф, или болезнь Брилла (Брилла-Цинссера), – острая циклическая инфекционная болезнь, проявляющаяся через многие годы у лиц, переболевших эпидемическим сыпным тифом, характеризующаяся более легким течением и типичным клиническим симптомокомплексом.

Рецидивная природа этого заболевания доказана выделением риккетсий из лимфатической ткани умерших, в анамнезе которых был ранее перенесенный эпидемический сыпной тиф.

Патогенез и клиническая картина при болезни Брилла те же, что и при эпидемическом сыпном тифе, но относительно менее выражена риккетсиозная интоксикация. Как и эпидемический сыпной тиф, болезнь Брилла начинается остро, с появления чувства жара, слабости, головной боли, бессонницы, иногда легкого познабливания, потери аппетита. Эти явления нарастают в течение 2-3 дней, когда пациенты остаются еще «на ногах». Головная боль с первых дней становится почти всегда очень сильной и мучительной. Характерна стойкая бессонница.

Температура тела достигает максимума к четвертому-пятому дню болезни (39-40,5°C).

Средняя длительность лихорадочного периода – 8-10 дней. С первых дней болезни обычно появляется гиперемия и одутловатость лица, гиперемия шеи и верхней трети туловища, умеренный цианоз губ, положительный симптом щипка, симптом Киари-Авцына, энантема на слегка гиперемизированной слизистой мягкого неба.

У большинства пациентов отмечается обильная типичная розеолезно-петехиальная сыпь, розеолы могут быть более крупными, чем при сыпном тифе, наблюдаются и розеолезно-папулезные элементы; петехиальные элементы могут быть скудными и даже отсутствовать. Сыпь сохраняется в течение 3-7 дней. Наблюдается одышка, но чаще дыхание соответствует температуре. Нередко отмечается тахикардия и гипотония.

Тоны сердца приглушены, иногда значительно, может выслушиваться систолический шум. Выявляются явления миокардита. Аппетит снижен или отсутствует, язык обложен. Печень и селезенка умеренно увеличены. Часто наблюдаются олигурия, изредка – парадоксальная ишурия, незначительная альбуминурия.

Серьезные психические нарушения наблюдаются редко, но могут быть эйфория и возбужденность пациентов или заторможенность, умеренный делирий, иногда деперсонализация, двигательное возбуждение в той или иной степени отмечаются часто. Возможен общий тремор (дрожание губ и конечностей, особенно пальцев рук, незначительная дизартрия), легкая сглаженность носогубных складок, девиация языка, симптом Говорова-Годелье, симптомы менингизма. Один или несколько из этих симптомов, чаще симптом Говорова-Годелье и гиперестезия кожи, появляются уже на третий-четвертый день болезни. Нередко отмечается неврит слухового нерва. Тяжелое течение встречается только у пожилых лиц.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы исчезают к пятому-седьмому дню нормальной температуры.

Реконвалесценция протекает легче и короче, чем при эпидемическом сыпном тифе. Сердечно-сосудистая деятельность восстанавливается к пятому-седьмому дню нормальной температуры и лишь у некоторых пациентов в более поздние сроки наблюдается постинфекционный миокардит. Восстановление функций центральной нервной системы наступает к 15-17-му дню нормальной температуры.

Размеры печени и селезенки нормализуются к третьему-четвертому дню периода реконвалесценции (нормализации температуры). При бесконтрольном, сверххранном начале антибиотикотерапии (первый-второй дни болезни) возможны ранние рецидивы сыпного тифа. В условиях завшивленности пациенты с болезнью Брилла могут стать источником заболеваний эпидемическим сыпным тифом.

Диагностика. В начальном периоде болезни, вплоть до 6-7 дня, сыпной тиф может быть диагностирован на основании клинико-эпидемиологических данных. В начальном периоде

болезни, с 3-5 дня и в период разгара болезни характерны тромбоцитопения, умеренный лейкоцитоз или тенденция к нему, нейтрофильная реакция, часто с некоторым палочкоядерным сдвигом, эозинопения. Лимфопения, ускорение СОЭ. Период разгара болезни длится 8-12 дней без лечения. В период реконвалесценции кровь нормализуется, проходя стадию постинфекционного лимфоцитоза.

Таблица 33. – Методы лабораторной диагностики сыпного тифа

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
РСК с риккетсиями Провачека	Положительный результат не ранее 8-10 дня болезни. Максимальные титры антител (1:320 – 1:5120) регистрируются на второй-третьей неделе болезни. Диагностическим титром при однократном определении считается 1:160. Более достоверно определение антител в динамике (через 5-7 дней после предыдущего исследования). Для ретроспективной диагностики сыпного тифа диагностические титры – 1:10 – 1:20
РНГА с риккетсиями Провачека	Дает возможность диагностировать свежие случаи сыпного тифа, положительная у большинства пациентов уже с третьего-пятого дня болезни. Максимальные титры антител при РНГА (1:6400 – 1:12800) регистрируются на второй-третьей неделе болезни. Диагностический титр при однократном определении в РНГА – 1:1000
РА	Применяется редко, так как менее чувствительная, чем РСК и РНГА. Диагностический титр реакции РА – 1:160. Она высокочувствительна при применении антигена, полученного из риккетсий, выращенных во вшах (реакция Вейгля)
ПЦР крови	Выявления ДНК риккетсий Провачека

Дифференциальный диагноз. Сыпной тиф необходимо дифференцировать с гриппом, очаговой пневмонией, менингитами, геморрагическими лихорадками, а в разгар болезни – с брюшным тифом и паратифами, клещевым сыпным тифом, лекарственной болезнью, трихинеллёзом, разными эритемами, орнитозом.

Лечение. Антибактериальная терапия (7 дней). ЛС выбора: доксициклин – 100 мг внутрь, 2 раза/сутки. Альтернативные ЛС: хлорамфеникол по 500 мг внутрь, 4 раза/сутки. Дезинтоксикационная терапия (10-30 мл/кг/сут): 5% раствор глюкозы; 0,9% раствор натрия хлорида; растворы электролитов; декстраны. НПВС: кеторолак – 40-120 мг/сут внутрь или в/м; метамизол – 500-2000 мг/сут внутрь или в/м; парацетамол – 500-2000 мг/сут внутрь.

Профилактика. Для профилактики сыпного тифа большое значение имеет борьба со вшивостью, ранняя диагностика, изоляция и госпитализация пациентов с сыпным тифом. Необходима тщательная санитарная обработка пациентов в приемном покое стационара и дезинфекция. Для специфической профилактики использовалась инаktivированная формалином вакцина, содержащая убитые риккетсии Провачека. Вакцины использовались во время повышенной заболеваемости и были эффективными. В настоящее время при наличии активных инсектицидов, эффективных методов этиотропной терапии и низкой заболеваемости значение противосыпнотифозной вакцинации значительно снизилось.

Вопросы и задания к разделу «Трансмиссивные инфекции»

1. Перечислите разновидности вируса клещевого энцефалита.
2. Перечислите резервуары и переносчиков вируса клещевого энцефалита.
3. Назовите пути передачи клещевого энцефалита.
4. Перечислите клинические формы клещевого энцефалита.
5. Перечислите лабораторные методы верификации клещевого энцефалита.
6. Охарактеризуйте изменения в СМЖ при клещевом энцефалите.
7. Назовите инструментальные методы, используемые в диагностике клещевого энцефалита, их информативность.
8. Перечислите меры профилактики клещевого энцефалита.
9. Охарактеризуйте стадию мигрирующей эритемы.
10. При какой стадии Лайм-боррелиоза диагноз может быть установлен без лабораторного подтверждения?
11. Охарактеризуйте раннюю диссеминированную стадию Лайм-боррелиоза.

12. Охарактеризуйте клинические проявления поздней стадии Лайм-боррелиоза.
13. Что такое постлаймовский синдром? Врачебная тактика.
14. Назовите скрининговые и подтверждающие тесты Лайм-боррелиоза, их клинико-диагностическое значение.
15. Инструментальные методы, используемые в диагностике Лайм-боррелиоза.
16. Назовите препараты, используемые для этиотропной терапии разных стадий Лайм-боррелиоза.
17. Как проводится профилактика Лайм-боррелиоза?
18. Перечислите виды плазмодиев, вызывающих малярию у человека.
19. Назовите инфекционную и диагностическую стадии жизненного цикла малярийного плазмодия.
20. Особенности жизненного цикла *Plasmodium ovale* и *vivax*.
21. При каких условиях происходит созревание плазмодиев в организме переносчика?
22. Назовите группы пациентов, у которых малярия протекает наиболее тяжело.
23. Перечислите типичные симптомы малярийного приступа.
24. Назовите критерии тяжелого течения малярии.
25. Опишите церебральную форму тропической малярии.
26. Назовите методы лабораторной верификации малярии, их информативность и клинико-диагностическое значение.
27. Опишите характерные морфологические проявления малярии.
28. Назовите артемезин-содержащие схемы лечения малярии, их преимущества.
29. Назовите схему выбора для лечения малярии, вызванной *P. vivax* и *P. Ovale*.
30. Назовите схему лечения тропической малярии, содержащую хинин.
31. Принципы профилактики малярии при выезде в эндемичный регион мира?
32. Источник инфекции и пути передачи сыпного тифа.
33. Назовите периоды сыпного тифа и их продолжительность.
34. Опишите сыпь при сыпном тифе.
35. Перечислите методы лабораторной диагностики сыпного тифа, их клинико-диагностическое значение.
36. Принципы лечения и профилактики сыпного тифа?

2.7 Особо опасные инфекции

2.7.1 Чума

Чума (pestis) – острое инфекционное заболевание, вызываемое *Yersinia pestis*, характеризуется выраженной интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфатической системы, легких и других органов. Чума относится к группе особо опасных карантинных инфекций.

Коды по МКБ-10:

A20 Чума.

A20.0 Бубонная чума.

A20.1 Целлюлярнокожная чума.

A20.2 Легочная чума.

A20.3 Чумной менингит

A20.7 Септическая чума.

A20.8 Другие формы чумы.

A20.9 Чума неуточненная.

Этиология. Возбудитель чумы (*Yersinia pestis*) относится к семейству Enterobacteriaceae, роду *Yersinia*, имеет вид полиморфной палочки длиной 1-3 мкм и шириной 0,3-0,7 мкм; концы ее закруглены, а середина несколько вздута, вследствие чего она имеет бочкообразную (овоидную) форму. Окрашивается обычными анилиновыми красками, грамотрицательная, характерна биполярность окраски, когда средняя часть окрашивается бледнее, чем концы, спор не образует, заключена в слизистую капсулу, неподвижна. Возбудитель чумы – факультативный анаэроб, хорошо, но замедленно растет на обычных питательных средах при pH 6,9-7,2 и оптимальной температуре 38°C. При росте в бульоне характерно наличие в верхних слоях пленки со спускающимися вниз наподобие сталактитов нитевидными образованиями и хлопьевидного осадка на дне пробирки. Характерны также колонии на агаре, центральная часть которых окружена нежным ободком, напоминающим кружево. Токсические субстанции, выделявшиеся из микроба чумы, обладают свойствами эндо- и экзотоксина и содержатся в клетке в

капсульной субстанции микроба. Различают термостабильный соматический антиген и термолабильный капсульный антиген.

Устойчивость микроба чумы к внешним влияниям невелика. Особенно губительны для него высокая температура, прямой солнечный свет, высушивание, конкуренция гнилостных микробов; низкую температуру он переносит хорошо. Нагревание убивает при 60°C в течение 40-60 минут, при 70°C – через 3-10 минут и при 100°C палочки гибнут через несколько секунд. Обычные дезсредства (сулема в разведении 1:1000, 3-5% раствор лизола, 5% раствор карболовой кислоты, 10% раствор известкового молока) вызывают гибель возбудителя в течение 2-10 минут. Чумная палочка может длительно сохранять жизнеспособность в отделяемом болеющих людей, трупах (в бубонном гное иерсинии живут до 20-30 дней, в трупах людей и павших животных – до 60 дней), переносит замораживание.

Эпидемиология. Чума относится к числу инфекций, в борьбе с которыми достигнут значительный прогресс. Эпидемические проявления чумы в 2011-2020 гг. зарегистрированы на территории 11 государств; общее число случаев заболеваний – 6347, из них летальных – 892 (14,1%). Высокая заболеваемость населения отмечалась в Африке – в Республике Мадагаскар (5451), Демократической Республике Конго (608), Республике Уганда (74) и Объединенной Республике Танзания (61). В Южной и Северной Америке случаи заражения зарегистрированы в Республике Перу (67), Боливии (4) и США (51). На территории Азии регистрировали sporadическую заболеваемость в Китайской Народной Республике (14), Монголии (13), Российской Федерации (3) и Кыргызской Республике (1). Наиболее сложная эпидемиологическая ситуация в 2011-2020 гг. складывалась на территории Республики Мадагаскар, где в 2017 г. имела место крупная вспышка легочной чумы. В 2020 г. в четырех странах мира зарегистрировано 139 случаев заболевания (148 случаев в 6 странах в 2019 г.), из которых 23 закончились летальным исходом. Эпидемиологическое неблагополучие отмечалось на территориях Демократической Республики Конго (124 случая

заболевания; 17 летальных), Китайской Народной Республики (4 случая заболевания; 2 летальных), Монголии (6 случаев заболевания; 3 летальных) и США (5 случаев заболевания; 1 летальный).

Резервуар и источник чумы – дикие грызуны (сурки, полевки, песчанки, пищухи). В разных природных очагах резервуаром могут служить разные виды грызунов, в городских условиях – преимущественно крысы. Человек становится источником инфекции при легочной форме чумы либо при непосредственном соприкосновении с бубонным гноем, блохи также могут получать возбудителя от болеющих септической формой чумы. Заражение возможно непосредственно от чумных трупов.

Чума передается при помощи разнообразных механизмов, реализация которых зависит от клинической формы заболевания. При бубонной чуме, когда источником инфекции выступают разные виды грызунов, ведущее место занимает трансмиссивный путь передачи. Переносчики возбудителя чумы – блохи и клещи некоторых видов. Блохи заражают животных, которые переносят возбудителя с миграцией, распространяя также блох. Люди заражаются при втирании в кожу, при расчесах экскрементов блох. Насекомые сохраняют заразность около 7 недель (имеются данные о контагиозности блох на протяжении года). Заражение чумой также может происходить контактным путем (через поврежденные кожные покровы при взаимодействии с мертвыми животными, при разделке туш, заготовке шкур и др.), алиментарно (при употреблении мяса больных животных в пищу). Таким образом, человек, переносящий бубонную чуму, до вскрытия бубона не представляет опасности для окружающих и даже после вскрытия нагноившегося бубона эта опасность невелика. При переходе бубонной чумы в септическую или легочную форму пациент, выделяя возбудителя с мокротой, мочой, испражнениями, становится источником чумной инфекции. В этот период человек от человека может заразиться через инфицированные предметы обихода, чаще воздушно-капельным путем.

Человек является источником чумы при наличии у него легочной формы заболевания. Заражение при легочной чуме воздушно-капельным путем происходит при приближении к пациенту на расстояние 1,5-2 м. Опасность заражения возрастает по мере уменьшения этого расстояния. Нахождение пациентов с чумой в закрытом помещении, особенно при скученности людей, может привести к заражению всех окружающих лиц, в то время как опасность заражения чумой на открытом воздухе невелика. Эпидемии легочной чумы возникают и развиваются обычно в осенне-зимний сезон.

Выделяют 2 типа очагов чумы: антропоургические («крысиные», или «городские»), существование которых связано с деятельностью человека, и природные, «дикие», очаги, где инфекция с древних времен поддерживается у диких грызунов. Антропоургические очаги чумы находятся в районах земного шара с влажным тропическим климатом, где существуют благоприятные условия для размножения мелких грызунов.

Восприимчивость человека к чумной инфекции крайне высока. Перенесенная болезнь оставляет довольно прочный иммунитет, хотя повторные случаи чумы возможны.

Патогенез и патологическая анатомия. Возбудитель чумы может быть занесен в организм человека разными путями: через кожу, слизистые оболочки, дыхательные пути, пищеварительный тракт. Локализация входных ворот влияет на клинические проявления чумы.

Наиболее часто место проникновения инфекции – кожа, причем заражение может наступить и без видимых нарушений ее целостности. Чумная палочка, попав на кожу человека и не вызвав воспалительных изменений, проникает дальше и с током лимфы заносится в ближайший регионарный узел. В лимфатическом узле и прилежащих тканях возбудитель чумы вызывает воспалительные изменения, весьма характерные для бубонной формы заболевания.

Патогенетически различают первичные и вторичные бубоны. Возникая лимфогенно, первичные бубоны всегда имеют территориальную связь с местом входных ворот

инфекции. Вторичные же бубоны всегда возникают гематогенно, чаще всего это происходит в более поздние сроки, причем могут быть поражены самые разные лимфатические узлы, как периферические, так и глубокие. Вторичные бубоны чаще бывают множественными. Первичные бубоны в зависимости от продвижения инфекции принято делить на бубоны первого, второго (и т. д.) порядка.

Патологоанатомически в бубонах обнаруживается острое геморрагически-некротическое воспаление наряду с явлениями гиперплазии стромы узла.

При первично-септической форме чумы (1-10%) характерно проникновение возбудителя в силу ряда условий (массивная доза инфекта, недостаточность защитных факторов организма, слабость лимфатического барьера и т. д.) через кожу и слизистые оболочки, прорыв через лимфатические узлы и поступление микробов чумы в общий ток крови, что быстро вызывает генерализацию процесса. Наблюдается бактериемия с заносом возбудителя во внутренние органы и ткани. Характерны мелкие и крупные кровоизлияния, гемолиз эритроцитов, пропитывание гемоглобином эндокарда, стенки сосудов. Во внутренних органах отмечаются дистрофические изменения. Селезенка увеличена, полнокровна, кровоизлияния в капсулу. На вскрытии характерна картина геморрагической септицемии.

Пациент с септической формой чумы выделяет возбудителя с мочой, калом, мокротой, что делает таких пациентов эпидемиологически особо опасными.

Так называемая кишечная форма чумы представляет собой вторичное проявление септицемии и не может рассматриваться как самостоятельная первичная форма.

При первично-легочной чуме пневмония сначала имеет серозно-геморрагический характер, а впоследствии переходит в некротический. В патологический процесс часто вовлекается плевра с развитием фибринозного или фибринозно-геморрагического плеврита. Патоморфологически различают три варианта проявлений первичной легочной чумы:

1) лобулярная бронхопневмония; 2) сливная лобулярная (псевдолобарная) бронхопневмония; 3) лобарная пневмония.

Клиника. Инкубационный период колеблется от нескольких часов до 10 суток, чаще он длится 3-6 дней. У лиц, получавших профилактические прививки или антибиотики с профилактической целью, инкубационный период может удлиняться до 8-10 суток. При первично-лёгочной и септической чуме инкубационный период обычно короче (до 1-2 суток и даже до нескольких часов).

Независимо от клинической формы, как правило, заболевание начинается внезапно, без продромального периода. Быстро развивается картина сильной интоксикации. При резком ознобе температура поднимается до 38-39°C и выше. Характерны сильная головная боль, нарастающее чувство разбитости, мышечные боли, иногда рвота. Температура продолжает оставаться на высоких цифрах, а у тяжелобольных поднимается еще выше. У некоторых пациентов отмечается нарастание беспокойства, непривычная суетливость, излишняя подвижность. Головная боль и чувство разбитости нарастают, жар сочетается с гиперемией лица и конъюнктивитом. Язык покрывается характерным белым налетом («натертый мелом») и припухает, что вместе с сухостью во рту делает речь невнятной. В более тяжелых случаях развивается бред галлюцинаторного характера, в бреду пациенты особенно беспокойны, часто соскакивают с постели, стремясь куда-то убежать. Шатающаяся походка, гиперемия лица и конъюнктив, а также невнятная речь напоминают поведение в состоянии опьянения. В дальнейшем в особо тяжелых случаях отмечается цианотичность, заострение черт лица, порой появление на нем страдальческого выражения, иногда ужаса.

Со стороны сердечно-сосудистой системы имеются явные и резкие нарушения пульса, его наполнения, ритма, частоты (до 120-160 и более ударов в минуту), глухие тоны и значительное снижение артериального давления. У тяжелобольных обнаруживается частый, нередко дикротический, иногда нитевидный пульс. Почти аналогичное значение имеет

артериальное давление. Пациенты с чумой погибают при нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности.

Согласно классификации Г. П. Руднева (1970), различают следующие клинические формы чумы:

А. Преимущественно локальные формы (обычно периферические с относительно скудной внешней диссеминацией):

- 1) кожная;
- 2) бубонная;
- 3) кожно-бубонная.

Б. Внутренне-диссеминированные, или генерализованные, формы:

- 1) первично-септическая;
- 2) вторично-септическая.

В. Внешне-диссеминирующие формы (центральные, чаще с обильной внешней диссеминацией):

- 1) первично-легочная;
- 2) вторично-легочная;
- 3) кишечная.

Кожная форма, как правило, переходит в кожно-бубонную, изменения со стороны кожи протекают в следующем порядке: пятно, папула, везикула, пустула, язва. Пустула, окруженная зоной красноты, с багровым оттенком ближе к центру, наполнена темно-кровавым, иногда черноватым содержимым. Зона красноты явно выступает над уровнем прилегающей здоровой кожи (багровый вал), от которой она нередко отграничена. Такой чумной карбункул отличается значительной болезненностью, редко усиливающейся при надавливании, что важно для диагностики. Когда пустула лопается, образуется язва с желтоватым инфильтрированным твердым дном, покрываемая затем темным струпом. Чумные язвы на коже отличаются крайней длительностью течения, заживают медленно, образуя рубцы.

Бубонная форма чумы. Ранние признаки следующие: в том месте, где должен развиваться бубон, пациент ощущает сильнейшую боль, которая затрудняет движения рукой, ногой и т. д. Позднее пациент может принимать из-за боли в области

бубона неестественные, вынужденные положения (согнутая нога, оттопыренная рука, согнутая шея и т. д.). Первичные бубоны первого порядка развиваются в первые дни болезни. Вторичные бубоны появляются позднее, в разные сроки от начала заболевания. Лимфангоиты, как правило, не наблюдаются.

В 55% случаев бубоны возникают на нижних конечностях, реже – в подмышечной области, на шее, в околоушной области. В прогностическом отношении наиболее опасны шейные и подмышечные бубоны, так как они чаще всего приводят к осложнению в виде вторичной легочной чумы.

Клинически бубон характеризуется следующими признаками: кожа над бубоном по мере увеличения бубона краснеет, натягивается, иногда несколько блестит, лоснится. Сам бубон в первые дни заболевания может прощупываться в виде отдельного небольшого уплотнения, привлекающего внимание пациента своей резкой болезненностью, иногда окружающая его клетчатка несколько отекает, кожа над ним приобретает цианотичный оттенок, главным образом в центре. Болезненность в это время может несколько уменьшиться. В процесс обычно вовлекаются вся группа лимфатических узлов и окружающие ткани (периаденит), образуется единый конгломерат, лишь изредка сохраняющий характер бугристой дольчатости. Отсутствие четких контуров бубона – характерный диагностический признак чумного бубона. Наличие периаденита обуславливает тесную спаянность бубона с прилегающими тканями и обычно с кожей.

Исход бубона может быть следующим: 1) полное рассасывание; 2) гноевидное размягчение с самоизъязвлением; 3) стойкое затвердение – склероз бубона).

Без лечебного вмешательства нагноившийся бубон может самостоятельно вскрыться и дать изъязвление с плохо заживающей фистулой. При самоизъязвлении бубона возможно присоединение довольно обширных аденофлегмон, часто присоединяется вторичная инфекция, заживление наступает медленно и с образованием рубцов.

При бубонной чуме наиболее опасны осложнения специфического характера со стороны легких (вторичная легочная чума), она встречается примерно в 5-10% случаев. Поэтому пациент с бубонной формой чумы обязательно должен подвергаться всестороннему клиническому исследованию и особенно систематическому исследованию легких.

При развитии *вторично-легочной чумы* отмечаются появление температуры, острые колющие боли в груди, появление кашля с последующим выделением типичной кровавой мокроты, содержащей большое количество чумных палочек. У пациентов с бубонной формой чумы может развиваться *вторично-септическая чума*, что отмечается чаще у тяжелобольных и в значительной степени повышает эпидемиологическую опасность таких пациентов. Вторичный чумной менингит встречается редко, как правило, заканчивается смертельно.

Первично-легочная чума представляет собой наиболее опасную в эпидемиологическом отношении и исключительно тяжелую клиническую форму болезни. По Г. П. Рудневу различают три основных периода болезни – период начального лихорадочного возбуждения, период разгара болезни и сопорозный (терминальный) период. Обычно отмечаются внезапное начало, ознобы, быстрое повышение температуры, сильная головная боль, часто – неоднократная рвота, позже – режущие боли в груди, сердцебиение, учащение пульса, сильная одышка, нередко бред, еще позднее – прострация и, наконец, кома, смерть. Кашель может появиться как с самого начала, так и в более поздние периоды болезни. Количество мокроты может варьировать от нескольких плевков при «сухой» чумной пневмонии до громадных количеств (целыми тазами) при «обильно влажной» форме. Мокрота вначале пенистая, стекловидная, прозрачная, затем приобретает кровянистый вид. Позже она становится чисто кровавой. Обычно мокрота бывает жидкой консистенции, что рассматривается как один из диагностических признаков. При клиническом обследовании поражает скудность выявленных физикальных данных со стороны легких, что

диаметрально противоположно крайне тяжелому общему состоянию пациента и признано достаточно типичным. Сумма объективных данных позволяет рассматривать процесс как наличие плевропневмонии, лобулярной или псевдолобарной пневмонии.

В период разгара первично-легочной чумы характерно возбужденно-бредовое состояние, которое быстро сменяется периодом общего угнетения. В это время у пациентов повторяются ознобы, иногда потрясающие, реже возникает чувство жара. Беспокоит мучительная головная боль, иногда появляются неоднократная рвота и боли в эпигастральной области. По мере развития заболевания у пациентов путается сознание, обнаруживается беспокойное поведение, буйство, бред.

Лицо пациента, у которого легочная чума, имеет ярко выраженный румянец с цианотичным оттенком. Дыхание частое, в тяжелых случаях поверхностное (до 30-60 раз в минуту), на вдохе пациенты отмечают боль в груди или под лопатками. Физикальные данные со стороны лёгких в первые сутки заболевания отсутствуют или крайне скудные, затем при перкуссии выявляется зона притупления в пределах сегмента или целой доли легкого. В этих участках отмечаются ослабленное или с бронхиальным оттенком дыхание, рассеянные сухие и влажные, часто крепитирующие хрипы.

В дальнейшем развивается сопорозное состояние, нарастает одышка, лицо пациента становится синюшным. Силы пациента явно угасают, пульс учащается и становится нитевидным. Одни пациенты впадают в кому, другие гибнут во время неоднократных попыток встать и бежать. Болезнь тянется всего 3-5 дней, редко дольше и без лечения заканчивается смертью.

При *кишечной форме* чумы наблюдается обильный понос, иногда с большой примесью крови и слизи в кале. Дефекация сопровождается болезненными тенезмами, порой пациенты жалуются на резкие боли в эпигастральной области, иногда на многократную рвоту. Почти всегда эти симптомы сопровождаются высокой температурой, потерей аппетита и

резкой слабостью. В подобных случаях обычно вскоре наступает смерть.

Для первично-септической формы чумы характерны многочисленные кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки. Тяжелая септицемия сочетается с кровотечениями из почек, кишечника и кровавой рвотой. Важно, что генерализация процесса возникает и развивается без предшествующих явлений местного порядка. В клинической картине при септической форме чумы, кроме отмеченных характерных множественных кровоизлияний, на фоне высокой лихорадки преобладают явления общей интоксикации и особенно угнетения центральной нервной системы. Выражены резкая одышка, цианоз, нитевидный пульс. Заболевание септической формой обычно быстро ведет к смертельному исходу.

Абортивная чума, бессимптомная чума, малая чума, относящиеся к другим формам чумы, встречаются крайне редко. При абортивной форме чумы клиническое течение заболевания легкое. У пациентов развивается небольшое повышение температуры и небольшое увеличение лимфатических узлов. Тем не менее, организм вырабатывает специфические антитела, формируется иммунный ответ.

Бессимптомная форма чумы характеризуется отсутствием клинических проявлений, однако при исследовании клинического материала от человека может обнаруживаться возбудитель чумы.

Малая чума – доброкачественная форма чумы. Регистрируется, как правило, только среди людей, проживающих на эндемичных по чуме территориях. Малая чума характеризуется легким течением, лихорадкой, лимфаденитом, головной болью, которые разрешаются спонтанно в течение недели.

Не исключена возможность развития *чумного менингита* с тяжелым течением, заканчивающегося также неблагоприятным исходом. Широкое применение антибиотиков, изменяющих клиническую картину чумы, может привести к появлению стертых и атипичных форм болезни, включая ангинозные формы (чума неуточненная A20.9).

Диагностика. Ввиду особой опасности инфекции и крайне высокой восприимчивости к микроорганизму выделение возбудителя производится в условиях специально оборудованных лабораторий. Материалом для исследования от людей с подозрительным на чуму заболеванием служат: при бубонной форме – пунктат из бубона или отделяемое при вскрывшемся бубоне; при кожной форме – содержимое везикул, пустул, карбункулов, отделяемое язв; при легочной чуме – мокрота и слизь из зева; при септической и всех вышеперечисленных формах – кровь. Материал от пациентов должен быть собран до начала лечения антибиотиками.

Таблица 34. – Методы лабораторной диагностики чумы

<i>Методы диагностики</i>	<i>Диагностическое значение</i>
Бактериоскопический	Нахождение в препаратах грамотрицательных овоидных биполярно окрашенных палочек позволяет поставить предварительный диагноз чумы (через 20-30 минут от начала исследования) с учетом клинических и эпидемиологических данных
Бактериологический метод	Выделение культуры <i>Y. pestis</i> в посевах биоматериала человека, определение чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам
Биологический метод исследования	В качестве биопробных животных используются белые мыши и морские свинки. Заражают животных подкожно в паховую область биоматериалом, полученным от болеющего человека. Далее исследования по верификации возбудителя проводятся с биоматериалом биопробных животных
Молекулярно-биологический метод	Обнаружение ДНК <i>Y. pestis</i> в пробах биоматериала человека
Иммуносуспензионные методы: РНГА, РНА, ИФА, дот-ИФА, РИА (моча, спинномозговая жидкость, пунктат бубона), МФА	Поиск антигена FI возбудителя чумы, экспресс-методы диагностики, позволяют дать ориентировочный ответ о наличии антигена чумного микроба в исследуемом материале в течение 1-3 часов, для выдачи предварительного диагноза

<i>Методы диагностики</i>	<i>Диагностическое значение</i>
Серологические методы диагностики РНГА, ИФА, РНАТ, РНАГ, РТПГА	Определение антител – используются для ретроспективного диагноза

Специфическую бактериологическую диагностику производят для подтверждения клинического диагноза либо при продолжительной интенсивной лихорадке у пациентов в эпидемиологическом очаге.

Окончательный диагноз может быть установлен на основании выделения и индентификации культуры чумы. Неспецифические методы диагностики – анализ крови, мочи (отмечается картина острого бактериального поражения), при легочной форме – рентгенография легких (отмечаются признаки пневмонии) и другие инструментальные методы.

Картина периферической крови характеризуется нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом формулы влево, повышением СОЭ.

Дифференциальный диагноз. Наиболее опасные эпидемиологические последствия возникают при нераспознанной легочной чуме, которая неправильно диагностируется как крупозная или бронхопневмония. Легочная форма чумы может быть смешана с легочной формой сибирской язвы. Бубонную форму чумы необходимо дифференцировать с туляремией, гнойными стафилококковыми и стрептококковыми лимфаденитами.

Лечение. Пациенты с чумой подлежат обязательной госпитализации в специальный чумной стационар. Лечение пациентов с чумой должно быть комплексным – этиотропным, патогенетическим и симптоматическим. Патогенетическая терапия направлена на устранение нарушений состояния системы гомеостаза организма пациента. Проводится дезинтоксикация, устранение нарушений системы свертывания крови, противошоковая терапия.

Этиотропные средства для экстренной профилактики и лечения чумы – антибактериальные препараты: амикацин, нетилмицин, гентамицин, канамицин, тобрамицин, рифампицин, доксициклин, тетрациклин, цефтриаксон, цефтизоксим,

цефотаксим, цефтазидим, офлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, сульфамонетоксин/триметоприм, ампициллин/сульбактам, азтреонам. Суточные дозы антибиотиков вводят дробно, с интервалом в 6, 8 или 12 часов. При этом препараты выбора – цефтриаксон, ципрофлоксацин и доксициклин. При тяжелом состоянии пациента применяют внутривенное введение цефтриаксона или ципрофлоксацина. При улучшении состояния переходят на пероральное применение одного из 3 указанных препаратов. При отсутствии эффекта от лечения в течение двух дней применения препарата на третий день осуществляют его замену.

Реконвалесцентов бубонной формы чумы выписывают из стационара не ранее 4 недель со дня клинического выздоровления после двукратной (через 5-6 дней) контрольной пункции бубона с отрицательным результатом при бактериологическом исследовании пунктата.

При легочной форме чумы выздоравливающего выписывают после исчезновения всех клинических проявлений, при условии нормальной рентгенограммы легких и наличия нормальной температуры в течение 6 недель, а также после трехкратного отрицательного бактериологического исследования мокроты и слизи из зева, проводимого через каждые две недели.

Профилактика. Чума относится к конвенционным болезням, меры борьбы и профилактики которых регламентируются международными правилами и положениями. Профилактические мероприятия предусматривают: охрану границ и территории страны от завоза инфекции; предупреждение заболевания в природных очагах; последовательное оздоровление природных очагов.

В случаях появления заболевания у человека разворачивается система противоэпидемических мероприятий, которая предусматривает: изоляцию пациента с чумой в специальный госпиталь и лечение его; активное выявление пациентов путем подворных обходов; изоляцию пациентов с подозрением на чуму (лихорадящих) в провизорный госпиталь; изоляцию лиц, общавшихся с пациентом с чумой; дезинфекцию

в очаге; дератизационные и дезинсекционные мероприятия; ограничительные (карантинные) меры, исключающие возможность выноса инфекции за пределы пораженной зоны; при необходимости может проводиться вакцинация населения.

Вакцинация против чумы проводится по эпидпоказаниям с помощью живой вакцины. Основной метод вакцинации – накожный. Вакцинацию проводят согласно действующей «Инструкции по применению вакцины чумной живой сухой», которая вкладывается в каждую коробку препарата. При проведении массовой вакцинопрофилактики возможно использование ингаляционного метода «Инструкция по ингаляционной иммунизации людей против чумы» (Москва, Саратов, 1987). Продолжительность иммунитета до 5 месяцев, поэтому при наличии показаний ревакцинация проводится через полгода. Контактным по чуме лицам проводится экстренная профилактика антибиотиками широкого спектра действия. С целью предупреждения инфицирования медицинский персонал в госпиталях для пациентов с чумой работает в защитных (противочумных) костюмах.

2.7.2 Желтая лихорадка

Желтая лихорадка – острая зооозно-антропанозная природно-очаговая трансмиссивная вирусная инфекция, передаваемая инфицированными комарами.

Коды по МКБ-10:

A95 Желтая лихорадка.

A95.0 Лесная желтая лихорадка.

A95.1 Городская желтая лихорадка.

A95.9 Желтая лихорадка неуточненная.

«Желтой» она называется из-за того, что у некоторых пациентов развивается желтуха.

Этиология. РНК-геномный вирус, арбовирус рода *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. Имеет антигенное родство с вирусами японского энцефалита и лихорадки денге. Патогенен для обезьян, белых мышей и морских свинок. Культивируется в развивающемся курином эмбрионе и культурах тканей. Длительно (более года) сохраняется в замороженном состоянии и

при высушивании, но при 60°C инактивируется в течение 10 минут. Быстро погибает под воздействием ультрафиолетовых лучей, эфира, хлорсодержащих препаратов в обычных концентрациях. Низкие значения pH среды действуют на него губительно.

Эпидемиология. Вирус эндемичный в тропических районах Африки, Центральной и Южной Америки. Масштабные эпидемии желтой лихорадки случаются тогда, когда инфицированные люди заносят вирус в густонаселенные районы с высокой плотностью популяции комаров при условии низкого или полного отсутствия иммунитета к этой болезни у большинства населения ввиду отсутствия вакцинации. В таких условиях начинается передача вируса зараженными комарами от человека человеку.

Сорок семь стран в мире – 34 на Африканском континенте и 13 в Центральной и Южной Америке – либо полностью эндемичные, либо имеют в своем составе регионы, эндемичные по желтой лихорадке. По оценочным данным, в 2013 г. в этих странах было 84.000-170.000 случаев тяжелой формы заболевания и 29.000-60.000 случаев смертей.

Периодически лица, совершающие поездки в страны, эндемичные по желтой лихорадке, могут завезти заболевание в страны, где оно отсутствует. В целях предотвращения завозных инфекций многие страны при выдаче виз требуют представить справку о вакцинации против желтой лихорадки, особенно если человек проживал или посещал эндемичные районы.

В прошлом (в XVII-XIX веках) желтая лихорадка попадала в Северную Америку и Европу, что провоцировало крупные вспышки болезни, наносило вред экономике стран, подрывало их развитие, в некоторых случаях приводило к гибели большого числа людей.

Стратегия по ликвидации эпидемий желтой лихорадки (EYE) стартовала в 2017 г. Ожидается, что к 2026 г. более миллиарда человек будут защищены от этого заболевания

Источник инфекции: обезьяны, комары-переносчики заболевания, инфицированный вирусом человек в период виремии.

Основные переносчики – комары видов *Aedes* и *Haemagogus*. В зависимости от среды обитания комаров выделяют: домашние виды – размножаются вблизи жилищ, дикие – в джунглях, полудомашние встречаются в обеих средах обитания. Существует три типа циклов передачи инфекции.

Лесная желтая лихорадка: распространена во влажных тропических лесах, основной резервуар инфекции – обезьяны, которые заражаются в результате укуса диких комаров видов *Aedes* и *Haemagogus*, передают вирус другим обезьянам. Периодически инфицированные комары кусают людей, работающих или находящихся в лесах, после чего у людей развивается желтая лихорадка.

Промежуточная желтая лихорадка: в данном случае полудомашние комары инфицируют как обезьян, так и людей. Более частые контакты между людьми и инфицированными комарами приводят к более частым случаям передачи инфекции, вспышки заболевания могут происходить одновременно во многих изолированных селениях отдельно взятых районов. Это самый распространенный тип вспышки болезни в Африке.

Городская желтая лихорадка: крупные эпидемии происходят в тех случаях, когда инфицированные люди заносят вирус в густонаселенные районы с высокой плотностью популяции комаров видов *Aedes* и *Haemagogus* и низким или отсутствующим иммунитетом к данной болезни у большинства населения из-за отсутствия вакцинации или перенесенной ранее желтой лихорадки. В этих условиях инфицированные комары передают вирус от человека человеку.

Патогенез. Вирус проникает в организм при укусе комара. Первичное размножение вируса желтой лихорадки происходит в регионарных лимфатических узлах во время инкубационного периода. В течение первых нескольких дней болезни вирус с кровотоком распространяется по всему организму, вызывая поражения сосудистого аппарата печени, почек, селезенки, костного мозга, миокарда, головного мозга и других органов. В них развиваются выраженные дистрофические, некробиотические, геморрагические и

воспалительные изменения. Характерны множественные кровоизлияния в органы ЖКТ, плевру и легкие, а также периваскулярные инфильтраты в головном мозге.

Клиника. Инкубационный период составляет 3-6 дней. Во многих случаях заболевание протекает бессимптомно. При появлении симптомов наиболее распространены повышенная температура, мышечная боль с сильной болью в спине, головная боль, потеря аппетита и тошнота или рвота. В большинстве случаев симптомы исчезают в течение 3-4 дней. В типичных случаях заболевание проходит несколько последовательных стадий.

Фаза гиперемии. Характеризуется острым началом болезни, быстрым нарастанием температуры тела – выше 38°C – с ознобом, головной болью, миалгиями, болями в мышцах спины, тошнотой и рвотой, возбуждением и бредом. При осмотре пациентов отмечают гиперемию и одутловатость лица, шеи, плечевого пояса, яркую гиперемию сосудов склер и конъюнктив, фотофобию, слезотечение. Особо характерна гиперемия языка и слизистой оболочки рта. Выраженная тахикардия сохраняется при тяжелом течении болезни или быстро сменяется брадикардией, начальная артериальная гипертензия – гипотензией. Незначительно увеличиваются размеры печени, реже – селезенки. Возникают олигурия, альбуминурия, лейкопения. Появляются цианоз, петехии, развиваются симптомы кровоточивости. В конце фазы может быть отмечена иктеричность склер. Длительность фазы гиперемии – 3-4 дня.

Затем в типичных случаях заболевание переходит во вторую стадию – кратковременной *ремиссии*. Это стадия длится от нескольких часов до 1-2 суток. В это время температура тела обычно снижается (вплоть до нормальных значений), самочувствие и состояние пациентов несколько улучшается. В ряде случаев при легких и abortивных формах в дальнейшем постепенно наступает выздоровление. Однако чаще вслед за кратковременной ремиссией вновь возникает высокая лихорадка, которая может держаться до 8-10 суток, считая от начала болезни.

В тяжелых случаях желтой лихорадки ремиссию сменяет 3 стадия заболевания – реактивный *период (стадия венозного стаза)*. В этот период вирусемия отсутствует, однако сохраняется лихорадка, отмечают бледность и цианоз кожи. Пульс редкий (до 50-40 уд/мин), не соответствует повышенной температуре (симптом Фаже), желтушное окрашивание склер, конъюнктив и мягкого нёба. Состояние пациента прогрессивно ухудшается, цианоз, как и желтуха, быстро прогрессируют. Возникают распространенные петехии, пурпура, экхимозы в связи с развитием ДВС-синдрома. Выражен гепатолиенальный синдром. Характерны рвота кровью, мелена, кровоточивость десен, органы кровотечения. Развиваются олигурия или анурия, азотемия. Возможны инфекционно-токсический шок, энцефалит. Инфекционно-токсический шок, почечная и печеночная недостаточность приводят к смерти пациентов на 7-9-й день болезни. Летальность может достигать 50%. В случаях выздоровления развивается длительный период реконвалесценции. Постинфекционный иммунитет пожизненный.

Осложнения – пневмония, миокардит, гангрена мягких тканей или конечностей, сепсис в результате наслоения вторичной бактериальной микрофлоры.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Распознавание желтой лихорадки основывается на эпидемиологических предпосылках (пребывание в эндемичной местности, уровень заболеваемости желтой лихорадкой и др., наличие или отсутствие вакцинации от желтой лихорадки) и клинических данных. Желтая лихорадка на территории Республики Беларусь может встретиться только в виде завозных случаев. При клинической дифференциальной диагностике обращают внимание на последовательную смену основных двух фаз в развитии заболевания – гиперемии и венозного стаза – с возможным коротким периодом ремиссии между ними. Тяжелые формы болезни надо дифференцировать с тяжелой малярией, лептоспирозом, вирусным гепатитом (особенно фульминантным), другими геморрагическими лихорадками (например геморрагическая лихорадка денге) и отравлением.

Таблица 35. – Методы лабораторной диагностики желтой лихорадки

<i>Методы диагностики</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Биологические методы диагностики (заражение новорожденных мышат)	Выделение вируса из крови человека (специализированные лаборатории)
Молекулярно-генетический метод (ПЦР)	РНК вируса из крови
Серологические методы: реакция подавления, бляшкообразования, ИФА	IgM, IgG – в парных сыворотках. На поздних этапах болезни необходимо тестирование на наличие антител (иммуноферментный анализ и реакция нейтрализации бляшкообразования)
Серологический метод: твердофазный иммуноферментный анализ	Обнаружение антигенов вируса позволяет подтвердить диагноз в течение 3 часов
Общий анализ крови	Лейкопения, нейтропения

Из лабораторных исследований диагностическое значение имеет также обнаружение белка и цилиндров в моче, характерных изменений при гистологическом исследовании биоптатов печени, в биохимическом анализе крови отмечаются – увеличение содержания билирубина в сыворотке крови, остаточного азота, креатинина и значительное повышение активности сывороточных аминотрансфераз, АсАТ > АлАТ.

Лечение. На данный момент противовирусных препаратов от желтой лихорадки не существует, проводится патогенетическое и симптоматическое лечение: регидратация, борьба с печеночной или почечной недостаточностью, жаропонижающая, дезинтоксикационная терапия, коррекция нарушений гемостаза. При сопутствующих бактериальных инфекциях назначаются антибиотики.

Профилактика

1. *Вакцинация* – основной способ профилактики желтой лихорадки. Применяется живая аттенуированная вакцина из штаммов 17-Д или Дакар. Одна доза вакцины достаточна для формирования пожизненного иммунитета без необходимости ревакцинации. Для предотвращения желтой лихорадки и ее распространения применяется ряд стратегий: плановая

иммунизация детей раннего возраста; проведение кампаний по массовой вакцинации для расширения охвата в странах, где существует риск вспышек болезни; вакцинация лиц, совершающих поездки в районы, эндемичные по желтой лихорадке. В районах с высоким риском заболевания, для которых характерен слабый охват прививками, важнейшее условие предотвращения эпидемий – своевременное выявление и подавление вспышек болезни посредством массовой вакцинации населения (не менее 80%).

В редких случаях возможно возникновение серьезных побочных эффектов на вакцины против желтой лихорадки. Показатель частоты таких серьезных «неблагоприятных проявлений после иммунизации», когда после введения вакцины наблюдается поражение печени, почек и нервной системы, составляет от 0,09 до 0,4 случая на 10 000 доз вакцин.

К числу лиц, не подлежащих вакцинации, относятся:

- дети грудного возраста (младше 9 месяцев);
- беременные женщины (кроме случаев вспышки желтой лихорадки и высокого риска инфекции);
- лица с тяжелыми формами аллергии на яичный белок;
- лица с тяжелым иммунодефицитом, связанным с симптоматическим ВИЧ/СПИДом или другими факторами, а также лица с нарушениями функции вилочковой железы.

2. *Борьба с комарами* – переносчиками заболевания. Риск передачи желтой лихорадки в городских районах можно сократить путем ликвидации мест, пригодных для размножения комаров, в том числе обработкой ларвицидами резервуаров и других объектов со стоячей водой. Чтобы избежать укусов комаров, рекомендуется использовать средства индивидуальной защиты, такие как закрытая одежда и репелленты. Использование противомоскитных сеток на кровати имеет ограниченную эффективность, поскольку комары вида *Aedes* активны в дневное время.

2.7.3 Контагиозные геморрагические лихорадки

2.7.3.1 Лихорадка Ласса

Лихорадка Ласса – острая зоонозная природно-очаговая вирусная инфекция с множественными механизмами передачи возбудителя, длительностью от 1 до 4 недель и получившая распространение в Западной Африке.

Код по МКБ-10:

A96.2 Лихорадка Ласса.

Этиология. Вирус содержит одноцепочечную РНК и принадлежит к семейству аренавирусов (*Arenaviridae*). Вирус, вызывающий болезнь Ласса, впервые выявлен в 1969 г.

Эпидемиология. Лихорадка Ласса – эндемичное заболевание для стран Западной Африки: Бенина, Гвинеи, Ганы, Либерии, Мали, Сьерра-Леоне и Нигерии.

Лихорадка Ласса – зоонозное заболевание, люди инфицируются при контакте с инфицированными животными. Резервуаром (носителем) вируса Ласса является грызун вида *Mastomys*, общеизвестный как «многососковая крыса». Крысы *Mastomys*, инфицированные вирусом Ласса, сами не болевают, но способны передавать вирус через мочу и помет.

Вирус Ласса передается человеку при контакте с едой или предметами обихода, загрязненными мочой или пометом грызунов.

Вирус Ласса может передаваться от человека к человеку при непосредственном контакте с кровью, мочой, фекалиями или иными выделениями человека, инфицированного лихорадкой Ласса. Инфицирование человека встречается в лабораторных условиях, в медицинских учреждениях, где не принимаются надлежащие меры по профилактике инфекции и инфекционному контролю. Часто инфицирование человека встречается в результате использования инфицированного медицинского оборудования, в частности при многократном использовании игл. Имеются сведения о передаче вируса Ласса половым путем.

Наибольшему риску инфицирования подвергаются люди, проживающие в сельской местности, где, как правило,

встречаются крысы вида *Mastomys*, особенно в совокупности с плохими санитарными условиями или с тесными условиями проживания. Риску подвергаются медицинские работники, оказывающие помощь пациентам с лихорадкой Ласса при отсутствии надлежащих барьерных методов ухода и методик инфекционного контроля.

Клиника. Инкубационный период лихорадки Ласса длится от 6 до 21-го дня. Примерно 80% людей, инфицированных вирусом Ласса, не имеют симптомов. В каждом пятом манифестном случае инфекция приводит к развитию тяжелого заболевания, при котором вирус поражает несколько органов, в частности, печень, селезенку и органы мочевыделительной системы. Заболевание начинается с постепенного подъема температуры тела, достигая высоких цифр, общей слабости и недомогания. Спустя несколько дней могут появиться головная боль, боль в горле, кашель, мышечные боли, боли в груди, тошнота, рвота, диарея и боль в животе. При тяжелых формах болезни может развиваться отек лица, гидроторакс, кровотечение из рта, носа, влагалища или желудочно-кишечного тракта, развивается выраженная гипотония. В моче может обнаруживаться белок. Позднее могут наблюдаться шок, судороги, тремор, дезориентация и кома. У 25% излечившихся пациентов развивается глухота. У половины этих пациентов происходит частичный возврат слуха спустя 1-3 месяца. В период выздоровления может наблюдаться временное выпадение волос и нарушение походки.

В случаях с летальным исходом смерть, как правило, наступает в течение 14 дней после появления симптомов болезни. Заболевание протекает особо тяжело на поздних стадиях беременности, при этом уровни материнской смертности и/или потери плода на протяжении последнего триместра превышают 80%. В целом летальность при лихорадке Ласса составляет 1%, среди госпитализированных пациентов – до 15%.

Диагностика. Для установления окончательного диагноза необходимо лабораторное подтверждение диагноза, возможное лишь в специализированных лабораториях. Лабораторные

образцы высококонтагиозны, поэтому при обращении с ними необходимо соблюдать строжайшие меры инфекционного контроля. Окончательный диагноз инфекции, вызванной вирусом Ласса, может быть поставлен только в лаборатории при проведении следующих тестов:

1. Иммуноферментный анализ (ИФА) – выявление антител к вирусу (IgM и IgG).
2. Тесты на выявление антигенов вируса.
3. Метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) – выявление РНК вируса.
4. Изоляция вируса путем культивирования в культуре клеток.

Дифференциальную диагностику лихорадки Ласса проводят с другими вирусными геморрагическими лихорадками, такими как болезнь, вызванная вирусом Эбола, малярией, шигеллёзом, брюшным тифом и желтой лихорадкой.

Лечение. На ранних стадиях заболевания эффективным средством для противовирусного лечения лихорадки Ласса считается препарат рибавирин. Информации об эффективности рибавирина в качестве постэкспозиционного профилактического средства от лихорадки Ласса нет. Кроме этиотропной терапии, проводится патогенетическая и симптоматическая поддерживающая терапия, направленная на дезинтоксикацию, регидратацию и т. д.

Профилактика и контроль. На сегодняшний день не существует вакцины против лихорадки Ласса. Профилактика лихорадки Ласса основана на соблюдении надлежащей гигиены, борьбы с проникновением грызунов в жилища. В число эффективных мер входит хранение зерна и другого продовольствия в емкостях, не доступных для грызунов, удаление мест для утилизации отходов от жилищ, поддержание чистоты в домах и содержание кошек.

Членам семьи необходимо всегда принимать меры предосторожности для предотвращения контактов с кровью и физиологическими жидкостями при уходе за болеющими людьми.

При уходе за пациентами в медицинских учреждениях, независимо от предполагаемого диагноза, медработники всегда должны соблюдать стандартные меры профилактики инфекции и инфекционного контроля: гигиена рук, респираторная гигиена, использование средств индивидуальной защиты (от брызг или иных контактов с инфицированными материалами), безопасные методики инъекций и безопасные захоронения умерших.

Медицинским работникам, оказывающим помощь пациентам с предполагаемой или подтвержденной лихорадкой Ласса, необходимо принимать дополнительные меры инфекционного контроля в целях предотвращения контактов с кровью и физиологическими жидкостями пациентов, а также с инфицированными поверхностями или материалами, в частности с одеждой и постельным бельем.

Работники лабораторий относятся к группе высокого риска инфицирования. С образцами, взятыми у людей и животных для исследований, должен работать обученный персонал, исследования должны проводиться в лабораториях в условиях максимальной биозащиты.

2.7.3.2 Болезнь, вызванная вирусом Эбола

Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ), ранее известная как геморрагическая лихорадка Эбола – острая вирусная высококонтагиозная болезнь, характеризуется тяжелым течением, высокой летальностью и развитием геморрагического синдрома.

Код по МКБ-10:

A98.4 Болезнь, вызванная вирусом Эбола.

Этиология. РНК-вирус из семейства вирусов *Filoviridae*, рода Эбола. Вирусы имеют форму нитей диаметром 80-100 нм. Нуклеокапсид обладает спиральной симметрией, внешняя оболочка образуется из липидов клеточной мембраны клетки-хозяина. Генетический материал вирусов представлен одноцепочечной РНК негативной полярности. Вирусы устойчивы при комнатной температуре, длительно сохраняют

вирулентность. Инактивировать их можно путем нагревания до 60°C в течение 30 минут и с помощью органических растворителей (этилового спирта, хлороформа), а также при воздействии гамма-излучения. Выделены 6 видов Эболы: Заир, Бундибуджио, Судан, Рестон, Таи форест и Бомбали. Вирус, вызвавший нынешнюю вспышку в ДРК и вспышки 2014-2016 гг. в Западной Африке, относится к виду *Zaire ebolavirus*. Первые 3 из них – вирусы Эбола Бундибуджио, Заир и Судан – ассоциируются с крупными вспышками в Африке.

Эпидемиология. Впервые БВВЭ стала известна в 1976 г. в связи с двумя одновременными вспышками в Нзаре (Южный Судан), и в Ямбуку, ДРК. Вторая вспышка произошла в селении рядом с рекой Эбола, от которой болезнь и получила свое название. Вспышка в Западной Африке в 2014-2016 гг. – самая крупная и сложная вспышка Эболы со времени обнаружения данного вируса в 1976 г. В ходе этой вспышки заболели и умерли больше людей, чем во всех остальных вспышках, вместе взятых. Она распространилась между странами, начавшись в Гвинее и перекинувшись через сухопутные границы в Сьерра-Леоне и Либерию. Вспышка 2018-2019 гг. в восточных районах ДРК также имела чрезвычайно сложный характер.

Естественный резервуар вируса Эбола – фруктовые летучие мыши семейства *Pteropodidae*. Эбола попадает в популяцию человека в результате тесного контакта с кровью, выделениями, органами или иными жидкостями организма инфицированных животных, например, шимпанзе, горилл, фруктовых летучих мышей, обезьян, лесных антилоп и дикообразов.

Эбола передается от человека человеку при тесном контакте (поврежденных кожных покровов или слизистой оболочки) через: кровь или физиологические жидкости заболевшего Эболой или умершего от нее лица; предметы, загрязненные физиологическими жидкостями (кровь, кал, рвота) заболевшего Эболой лица, тело умершего от Эболы пациента.

Медработники часто заражаются при оказании помощи пациентам с подозреваемой или подтвержденной БВВЭ.

Это происходит в результате тесных контактов с пациентами при недостаточно строгом соблюдении инфекционного контроля. Погребальные обряды, которые включают прямой контакт с телом умершего, также способствуют распространению вируса Эбола среди людей. Человек заразен до тех пор, пока вирус находится в организме.

Патогенез. Воротами инфекции служат слизистые оболочки респираторного тракта и микротравмы кожи. На месте ворот инфекции видимых изменений не развивается. Характерна быстрая генерализация инфекции с развитием общей интоксикации и тромбогеморрагического синдрома. При обследовании населения в эндемичных районах у 7% обнаружены антитела к вирусу Эбола, что позволяет допустить возможность легкого и даже бессимптомного течения инфекции, которая остается невыявленной.

Клиника. Инкубационный период – от 2 до 21 дня. Инфицированный Эболой человек не может распространять болезнь до момента появления симптомов. В начальный период заболевания у пациента отмечается лихорадка до 39-40, головная боль, артралгии, выраженная слабость, анорексия, боли в животе, сухость слизистых оболочки глотки, ощущение «(веревки в горле)», тошнота, рвота. В период разгара болезни присоединяется неукротимая рвота, диарея, боли в животе, сухой кашель, сыпь, нарушение функций почек, печени и других органов; кровотечения из носа, влагалища, из десен, кровь в кале, кровавая рвота. В период разгара на коже появляются петехии, экхимозы, признаки ДВС синдрома. На фоне развития дегидратации, интоксикации возникает гиповолемический или инфекционно-токсический шок. У выживших пациентов период реконвалесценции длится от 2 до 3 месяцев. В этот период отмечается снижение массы тела, астенизация, анорексия.

Прогноз заболевания тяжелый. Летальность достигает от 50% до 90%. Основные причины летальности: кровотечение, интоксикация, гиповолемический шок, инфекционно-токсический шок.

Дифференциальную диагностику проводят с желтой лихорадкой, сыпным тифом, менингококкцемией, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, геморрагическим васкулитом (болезнь Шенлейна-Геноха).

Диагностика базируется на клинико-эпидемиологических данных: пребывание в эндемичной местности, контакты с пациентами, наличие характерной клинической симптоматики. Специфические лабораторные исследования выполняются лишь в специально оборудованных лабораториях. Предпочтительный материал для лабораторной диагностики: цельная кровь, собранная в ЭДТК у живых пациентов с клиническими симптомами заболевания, образцы жидкости из ротовой полости у скончавшихся пациентов или в случае, когда забор крови невозможен. Образцы, взятые у пациентов, представляют чрезвычайно высокую биологическую опасность.

Таблица 36. – Методы лабораторной диагностики БВВЭ

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Молекулярно-генетические методы: автоматизированные и полуавтоматизированные тесты методом амплификации нуклеиновых кислот (NAT), ОТ-ПЦР	Выделение РНК вируса
Серологические тесты: экспресс-тест по выявлению антигенов вируса	Рекомендуется использовать в целях скрининга в качестве компонента эпиднадзора, однако реактивные (положительные) тесты необходимо подтверждать методом NAT
Серологические тесты: ИФА, реакция нейтрализации	Определение IgM и IgG
Вирусологический метод	Выделение вируса в клеточной культуре

Лабораторные тесты выявляют лейкопению, тромбоцитопению, анемию наряду с повышением активности печеночных ферментов.

Лечение. Проводится патогенетическая и симптоматическая терапия, включая поддерживающую терапию с пероральным или внутривенным введением жидкости.

В настоящее время в США (FDA) одобрены два *противовирусных препарата* для лечения БВБЭ, вызванного вирусом Эбола вида *Zaire ebolavirus*, у взрослых и детей. Первый препарат, одобренный в октябре 2020 г., Inmazeb – комбинация трех моноклональных антител. Вторым препаратом, Ebanga – одно моноклональное антитело, был одобрен в декабре 2020 г.

Оба метода лечения оценивались в ходе рандомизированного контролируемого исследования во время вспышки лихорадки Эбола в Демократической Республике Конго в 2018-2020 гг. Общая выживаемость была намного выше у пациентов, получавших любой из двух методов лечения, которые в настоящее время одобрены FDA.

Эффективность Inmazeb и Ebanga не установлена для других видов, кроме эболавируса Заира.

Профилактика БВБЭ. Вакцинация. Вакцина против вируса Эбола (Заир) представляет собой способную к репликации живую аттенуированную рекомбинантную вакцину на основе вируса везикулярного стоматита (rVSV).

Торговое название вакцины – Ervebo (Merck). Вакцина безопасна, так как содержит только ген вируса Эбола, а не весь вирус. FDA одобрило вакцину 19 декабря 2019 г.

В мае 2020 г. Европейское агентство по лекарственным средствам выдало регистрационное удостоверение на вакцины против БВБЭ Zabdeno (Ad26.ZEBOV) и Mvabea (MVA-BN-Filo). Вакцинный препарат Mvabea компании Bavarian Nordic содержит вирус осповакцины Анкара (MVA), модифицированный для выработки четырех белков заирского штамма вируса Эбола и трех других филовирусов.

К другим методам профилактики БВБЭ относятся:

1. Повышение информированности населения эндемичных регионов мира о факторах риска заражения БВБЭ и мерах индивидуальной защиты (включая вакцинацию).
2. Снижение риска передачи инфекции от диких животных человеку в результате ограничения контактов с

инфицированными фруктовыми летучими мышами, обезьянами/приматами, лесными антилопами и дикобразовыми и потребления их сырого мяса.

3. Снижение риска передачи инфекции от человека человеку в результате прямого или тесного контакта с людьми, имеющими симптомы БВВЭ, особенно с жидкостями их организма. При уходе за пациентами в домашних условиях необходимо надевать перчатки и надлежащие средства индивидуальной защиты. После посещения пациентов в больницах и ухода за пациентами в домашних условиях необходимо регулярно мыть руки.

4. Раннее выявление и изоляция заболевших лиц с целью предупреждения дальнейшей передачи вируса.

5. Быстрое и безопасное погребение умерших.

6. Выявление контактных лиц, мониторинг состояния их здоровья в течение 21 дня.

7. Для снижения риска возможной передачи инфекции половым путем лицам, перенесшим БВВЭ, рекомендуется практиковать безопасный секс и соблюдать правила гигиены в течение 12 месяцев после появления симптомов заболевания или до тех пор, пока не будут получены два негативных результата теста спермы на вирус Эбола. Рекомендуется избегать контактов с физиологическими жидкостями и мыть руки с мылом. Выжившим лицам должны предоставляться презервативы.

Известно, что вирус Эбола может длительно сохраняться в иммунопривилегированных частях тела некоторых людей, перенесших болезнь – в семенниках, глазах, центральной нервной системе. У женщин, инфицированных во время беременности, вирус сохраняется в плаценте, околоплодной жидкости и в эмбрионе. У женщин, инфицированных во время грудного вскармливания, вирус может сохраняться в грудном молоке. Возобновление симптомов у пациента, перенесшего БВВЭ, в связи с репликацией вируса в определенной части тела документально зарегистрировано, хотя и представляет собой редкое явление. Причины этого феномена окончательно не выяснены.

2.7.3.3 Болезнь, вызванная вирусом Марбург

Болезнь, вызванная вирусом Марбург (БВВМ), ранее известная как марбургская геморрагическая лихорадка – острая вирусная болезнь, характеризующаяся тяжелым течением, высокой летальностью, геморрагическим синдромом, поражением печени, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы.

Код по МКБ-10:

A98.3 Болезнь, вызванная вирусом Марбург.

Этиология. Вирус Марбург, как и вирус Эбола, относится к семейству филовирусов (Filoviridae). Эти два заболевания имеют похожую клиническую картину, хотя и вызваны разными вирусами. Оба заболевания относятся к редким и способны провоцировать вспышки с высокими коэффициентами летальности.

Вирусы Марбурга и Эбола сходны по своей морфологии, но отличаются по антигенной структуре. Характерен полиморфизм, вирионы могут быть червеобразной, спиралевидной и округлой формы. Длина их колеблется от 665 до 1200 нм, диаметр поперечного сечения – 70-80 нм. По ультраструктуре и антигенному составу отличаются от всех известных вирусов. Вирусные частицы содержат РНК, липопротеин; присутствия гемагглютининов и гемолизинов не выявлено. Вирусы выделяются и пассируются на морских свинках и в культуре перевиваемых клеток почки зеленой мартышки (Vero). При пассировании в культурах тканей вирус оказывает неполный цитопатический эффект или вовсе его не вызывает. Вирус относится к семейству Filoviridae, роду Lyssavirus.

Эпидемиология. Впервые болезнь была описана в результате двух крупных вспышек, произошедших в 1967 г. одновременно в Марбурге и Франкфурте (Германия), в Белграде (Сербия). Эти вспышки болезни были связаны с использованием в лабораториях африканских зеленых мартышек (*Cercopithecus aethiops*), ввезенных из Уганды. Впоследствии вспышки болезни и отдельные случаи заболевания регистрировались в Анголе, Демократической

Республике Конго, Кении, Уганде, Южной Африке (у человека, который незадолго до этого совершил поездку в Зимбабве) и Уганде. В 2008 г. в Уганде были зарегистрированы два эпидемиологически не связанных между собой случая заболевания после посещения пещеры, где обитают колонии летучих мышей *Rousettus*.

Естественными хозяевами марбургского вируса считаются *Rousettus aegypti*, плодоядные летучие мыши из семейства Pteropodidae. Марбургский вирус передается людям от летучих мышей и распространяется среди людей путем передачи от человека человеку.

Заболевший человек представляет опасность для окружающих. Выделение вируса происходит с носоглоточным содержимым, мочой, заразна также кровь инфицированных лиц. Инфицирование людей может происходить воздушно-капельным путем, при попадании вируса на конъюнктивы, а также на кожу (случайные уколы иглой или порезы), не исключается возможность полового пути передачи инфекции (вирус обнаруживался в семенной жидкости). Вирус в организме переболевшего человека может сохраняться до 3 месяцев и более. Нередки случаи заражения медицинских работников, оказывавших помощь пациентам с подозрением на БВВМ или с подтвержденным диагнозом. В таких случаях заражение было следствием несоблюдения надлежащих контрольно-профилактических мер при тесных контактах с пациентами. Заражение через инфицированный инъекционный инструмент или при травмах от уколов иглой ассоциируется с более тяжелым течением болезни, стремительным ухудшением состояния пациента и, вероятно, более высоким коэффициентом летальности. Одним из факторов передачи вируса Марбург могут быть погребальные церемонии, сопровождающиеся непосредственным контактом участников церемонии с телом покойного. Пациент остается источником инфекции до тех пор, пока вирус сохраняется в крови.

Патогенез. Воратами инфекции служат поврежденная кожа, слизистые оболочки (ротовая полость, глаза). Характерна диссеминация вируса. Размножение его может происходить в

разных органах и тканях (печень, селезенка, легкие, костный мозг, яички и др.). Вирус длительно обнаруживается в крови, сперме (до 12 недель). Патогистологические изменения отмечаются в печени (ожирение печеночных клеток, некробиоз отдельных клеток, клеточная инфильтрация), почках (поражение эпителия почечных канальцев), селезенке, миокарде, легких. Множественные мелкие кровоизлияния в разных органах (головной мозг и др.).

Клиника. Инкубационный период (интервал между инфицированием и появлением симптомов) варьирует в пределах от 2 до 21 дня. Болезнь, вызываемая вирусом Марбург, начинается внезапно и сопровождается резким повышением температуры тела, сильной головной болью и тяжелым недомоганием. Распространенный симптом – мышечные боли. На третий день могут развиваться острая водянистая диарея, боли и спазмы в области живота, тошнота и рвота. Диарея может сохраняться до одной недели. На этой стадии заболевания у пациентов отмечаются характерный осунувшийся вид, глубоко ввалившиеся глаза, апатия. Во время вспышки болезни в Европе в 1967 г. через 2-7 дней после появления симптомов болезни у многих пациентов наблюдалась сыпь, не вызывающая зуд. На 5-7 день болезни у многих пациентов наблюдаются тяжелые геморрагические симптомы, кровотечения, часто множественные – частый симптом в случаях с летальным исходом. Присутствие свежей крови в рвотных массах и фекалиях часто сопровождается кровотечениями из носа, десен и влагалища. Особенно проблематичными могут быть спонтанные кровотечения из мест венепункции (мест прокола стенок венозных сосудов для внутривенного введения жидкостей или взятия образцов крови). При тяжелой форме болезни у пациентов отмечается высокая температура тела. Поражение центральной нервной системы нередко проявляется в спутанности сознания, раздражительности и агрессивности. В некоторых случаях на поздней стадии болезни (15-й день заболевания) может развиваться орхит (воспаление одного или двух яичек). В смертельных случаях заболевания летальный исход,

которому обычно предшествуют тяжелая кровопотеря и шок, чаще всего наступает через 8-9 дней после появления симптомов.

Диагностика. Взятые у пациентов образцы биоматериалов относятся к самой высокой категории биологической опасности; лабораторное тестирование образцов, не прошедших инактивацию, должно проводиться в лабораториях максимального уровня биобезопасности. Для внутренней или международной перевозки всех образцов биологических материалов должен соблюдаться принцип тройной упаковки.

Таблица 37. – Методы лабораторной диагностики БВВМ

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Молекулярно-генетические методы: ОТ-ПЦР	Выделение РНК вируса
Серологические тесты: экспресс-тест по выявлению антигенов вируса	Рекомендуется использовать в целях скрининга в качестве компонента эпиднадзора, однако реактивные (положительные) тесты необходимо подтверждать методом ПЦР
Серологические тесты: ИФА, реакция нейтрализации	Определение IgM и IgG
Вирусологический метод	Выделение вируса в клеточной культуре

Дифференциальная диагностика проводится с такими заболеваниями, как малярия, брюшной тиф, шигеллёз, менингит и другие вирусные геморрагические лихорадки.

Лечение. На данный момент зарегистрированных вакцин или противовирусных препаратов для БВВМ нет. Для повышения показателей выживаемости пациентов показаны поддерживающая терапия (пероральная или внутривенная регидратация) и симптоматическое лечение.

Возможно экспериментальное использование моноклональных антител (МАТ) и некоторых противовирусных препаратов, например ремдесивира и фапиравира, которые ранее применялись в рамках клинических испытаний для лечения болезни, вызванной вирусом Эбола (БВВЭ).

Профилактика

- Повышение осведомленности населения о факторах риска заражения вирусом Марбург и мерах профилактики.
- Снижение риска заражения человека от летучих мышей в результате длительного пребывания в шахтах или пещерах, где обитают колонии плодовых летучих мышей.
- Снижение риска передачи инфекции от человека к человеку в результате непосредственного или тесного контакта с инфицированными пациентами, особенно с их физиологическими жидкостями. После посещения госпитализированных членов семьи, а также при оказании помощи пациентам на дому следует регулярно мыть руки.
- Быстрое, безопасное погребение умерших.
- Выявление лиц, которые могли быть в контакте с инфицированными, помещение контактных лиц под медицинское наблюдение на 21 день.
- Изоляция заболевших во избежание дальнейшего распространения инфекции, а также тщательное соблюдение правил личной гигиены и поддержание чистоты.
- Сокращение риска возможной передачи инфекции половым путем.
- Работникам здравоохранения следует систематически соблюдать стандартные меры профилактики при работе со всеми пациентами вне зависимости от предполагаемого диагноза. К этому относятся элементарные гигиена рук, респираторная гигиена, использование средств индивидуальной защиты (для защиты от брызг или контакта с инфицированным материалом), правила безопасного выполнения инъекций, а также обеспечение безопасного погребения умерших.

Вакцинный препарат Mvabea компании Bavarian Nordic содержит вирус осповакцины Анкара (MVA), модифицированный для выработки четырех белков заирского штамма вируса Эбола и трех других филовирусов. Теоретически предполагается, что данная вакцина может обеспечивать иммунитет к вирусу Марбург, однако ее эффективность не проверялась в рамках клинических испытаний.

Вопросы и задания к разделу «Особо опасные инфекции»

1. Охарактеризуйте возбудителя чумы.
2. Назовите природные резервуары и источники чумы, пути передачи инфекции человеку.
3. Охарактеризуйте очаги чумы.
4. Представьте патогенез формирования бубона при чуме.
5. Представьте классификацию клинических форм чумы.
6. Назовите биологический материал человека для исследования на чуму.
7. Назовите методы прямой лабораторной верификации диагноза чумы, укажите их информативность.
8. Какие серологические тесты используются в диагностике чумы, их клинико-диагностическое значение?
9. Назовите антибактериальные препараты, эффективные в лечении и профилактике чумы.
10. В чем заключается профилактика чумы?
11. Назовите регионы мира, эндемичные по желтой лихорадке.
12. Охарактеризуйте возбудителя желтой лихорадки, эпидемиологические типы циклов передачи возбудителя.
13. Назовите стадии типичного течения желтой лихорадки и ее осложнения.
14. Назовите типичные изменения в общем и биохимическом анализе крови при желтой лихорадке.
15. В чем заключается профилактика желтой лихорадки?
16. Назовите контингенты лиц, не подлежащие вакцинации от желтой лихорадки.
17. Назовите страны, эндемичные по лихорадке Ласса.
18. Назовите природные резервуары вируса лихорадки Ласса, пути передачи вируса человеку.
19. Перечислите методы лабораторной верификации лихорадки Ласса, укажите их информативность.
20. Назовите принципы лечения лихорадки Ласса.
21. Назовите принципы профилактики лихорадки Ласса.
22. Охарактеризуйте возбудителей и назовите известные виды вируса Эболы.
23. Назовите источники инфекции и пути передачи вируса Эболы человеку.
24. Перечислите методы лабораторной диагностики для верификации болезни, вызванной вирусом Эболы, укажите их диагностическое значение.
25. Назовите методы профилактики БВВЭ.
26. Охарактеризуйте возбудителя лихорадки Марбург.

27. Назовите источники инфекции и пути передачи вируса лихорадки Марбург человеку.

28. Перечислите методы лабораторной диагностики для верификации болезни, вызванной вирусом Марбург, укажите их диагностическое значение.

29. Назовите методы профилактики лихорадки Марбург.

2.8 Зоонозные инфекции

2.8.1 Туляремия

Туляремия – природноочаговый зооноз, распространенный преимущественно в ландшафтах умеренного климатического пояса Северного полушария, характеризующийся воспалительными изменениями в области ворот инфекции, регионарным лимфаденитом, лихорадкой, симптомами общей интоксикации.

Коды по МКБ-10:

A21 Туляремия.

A21.0 Ульцерогландулярная туляремия.

A21.1 Окулогландулярная туляремия.

A21.2 Легочная туляремия.

A21.3 Желудочно-кишечная туляремия.

A21.7 Генерализованная туляремия.

A21.9 Туляремия неуточненная.

Этиология. Возбудитель туляремии – мелкая грамотрицательная неподвижная полиморфная палочка *Francisella tularensis*. Возбудитель туляремии обнаруживает значительную устойчивость во внешней среде, особенно при низких температурах. Длительность инфицирования продуктов питания прямо зависит от температуры хранения: в молоке, сливках (8-15°C) – до 8 суток; в замороженном молоке – более трех месяцев. При выраженной устойчивости во внешней среде при низких температурах возбудитель туляремии весьма чувствителен к разным физическим (солнечные, ультрафиолетовые лучи, ионизирующая радиация, высокая температура) и химическим воздействиям.

Эпидемиология. Заболевание распространено на территории умеренного климатического пояса Северного

полушария. На территории Республики Беларусь сохраняется значительное количество очагов, приуроченных к обширной гидрологической сети бассейнов Черного и Балтийского морей.

Источник инфекции. Водяные крысы, ондатры, зайцы, мыши.

Первичные переносчики – клещи (Соединенные Штаты, бывший Советский Союз и Япония), москиты (бывший Советский Союз, Скандинавия и Балтийский регион), и укусы мух (Соединенные Штаты [особенно Юта, Невада и Калифорния] и бывший Советский Союз).

Пути передачи. *F. tularensis* может передаваться человеку с помощью разных механизмов:

1) трансмиссивный (инокулятивный) механизм заражения человека осуществляется в результате укусов инфицированными кровососущими членистоногими (комарами, слепнями, клещами);

2) контактный – происходит через поврежденные кожные и слизистые покровы при соприкосновении с больными или павшими грызунами и зайцами;

3) алиментарный – при употреблении инфицированных больными грызунами продуктов питания (хлеб, печенье, сухари и т. д.), сельскохозяйственной продукции (зерно, свекла и т. д.) и воды (колодезной, горных ручьев и других открытых водоемов);

4) аспирационный – при вдыхании воздушно-пылевого аэрозоля, образующегося при переработке зерна и перекладке сена, соломы, инфицированных больными грызунами, а также в результате вдыхания капельно-жидкого аэрозоля, образующегося в процессе мойки и резки свеклы и других кормов, контаминированных выделениями больных туляремией грызунов.

Заражение людей происходит в природных (или во вторичных синантропных) очагах этой инфекции. На риск заражения оказывают влияние особенности того или иного типа природного очага, а также формы хозяйственной деятельности, в процессе которой осуществляется взаимодействие человека с природными очагами.

Патогенез. Ворота инфекции – микротравмы кожи, слизистые, желудочно-кишечный тракт и легкие. На месте внедрения развивается воспалительный процесс, происходит размножение микробов, проникновение в регионарные лимфатические узлы. Здесь микробы размножаются (часть их гибнет), выделяя эндотоксин, который поступает в кровь и вызывает явления общей интоксикации. Бактериемия может наблюдаться уже в ранней фазе инфекции. Возникает множественное увеличение лимфатических узлов, могут развиваться гранулемы в органах (чаще в печени, селезенке). Перенесенное заболевание оставляет после себя стойкий иммунитет.

Классификация. Клиническая классификация туляремии производится в зависимости от локализации инфекции (бубонная, язвенно-бубонная, глазо-бубонная, ангинозно-бубонная, абдоминальная, легочная и генерализованная туляремия), продолжительности (острая (до 3 месяцев), затяжная (до 6 месяцев) и рецидивирующую формы) и степени тяжести (легкая, среднетяжелая и тяжелая). По классификации Dennis, 1998 выделяют 6 форм:

1. Гландулярная туляремия (от 10 до 25% естественно возникающих случаев).
2. Ульцерогландулярная туляремия (от 45 до 85% естественных случаев).
3. Легочная туляремия (<5% естественных случаев, хотя были зарегистрированы вспышки ингаляционного заражения; (часто связана с тифоидной формой) относительно часто возникает вторичная пневмония в результате гематогенного распространения возбудителя в легкие).
4. Окулогландулярная туляремия (<5%).
5. Орофарингеальная туляремия (<5%).
6. Тифоидная туляремия (<5%, хотя во время вспышки, вызванной аэрозольным заражением, этот процент может быть значительно выше).

Клиника. Инкубационный период чаще от 3 до 7 дней. Начало острое или даже внезапное. Температура тела

повышается до 38-40°C. Жалобы на головную боль, слабость, мышечные боли, отсутствие аппетита. В зависимости от клинической формы в области ворот инфекции пациенты предъявляют разные жалобы – боли в глазах, при глотании, за грудиной, в области развивающегося бубона. Температурная кривая чаще ремиттирующая или неправильно интермиттирующая. Общая продолжительность болезни при затяжных и хронических формах может затянуться до нескольких месяцев. К концу первой недели болезни увеличиваются печень и селезенка.

Ульцерогландулярная туляремия обычно развивается при трансмиссивном заражении. В месте внедрения микроорганизмов формируется язва (минуя последовательно стадии пятна, папулы, везикулы и пустулы) с приподнятыми краями и покрытым темной корочкой дном, небольшой глубины, напоминающая кокард. Язва заживает крайне медленно. Первые признаки лимфаденита появляются на второй-третий день болезни. Чаще это подмышечные и шейные, несколько реже – локтевые и еще реже – бедренные и паховые лимфатические узлы. Размеры постепенно увеличиваются и достигают 3-5 см в диаметре. Лимфатические узлы не спаяны с окружающими тканями и между собой. Болезненность выражена умеренно. Нагноение их происходит к концу второй или на третьей неделе. При нагноении узлов может образоваться свищ, из которого выделяется густой сливкообразный гной.

При проникновении возбудителя через конъюнктиву туляремия проявляется в виде *окулогландулярной туляремии*: сочетания язвенно-гнойного конъюнктивита с регионарным лимфаденитом. Конъюнктивит проявляется в виде воспаления (покраснение, отек, болезненность, ощущение песка в глазах), затем появляются папулезные образования, прогрессирующие в эрозии и язвочки с гнойным отделяемым. Роговица обычно не поражается. Такая форма туляремии часто протекает весьма тяжело и длительно. Нередко возникает конъюнктивит Парино (преимущественно односторонний конъюнктивит с образованием язв, узелков, сопровождается лихорадкой и

увеличением околоушных и подчелюстных лимфатических узлов).

Орофарингеальная туляремия возникает, если воротами инфекции служит слизистая глотки, заражение происходит посредством употребления зараженных пищевых продуктов и воды. Клинически проявляется болью в горле, дисфагией (затруднение глотания), при осмотре отмечают гиперемию и отечность миндалин. На поверхности увеличенных, спаянных с окружающей тканью миндалин зачастую виден сероватый, с трудом удаляемый некротический налет. С прогрессированием заболевания миндалины некротизируются, образуя с трудом заживающие язвы и (позднее) рубцы. Лимфаденит при этой форме туляремии возникает в околоушных, шейных и подчелюстных узлах со стороны пораженной миндалины.

При поражении инфекцией лимфатических сосудов брыжейки кишечника туляремия проявляется в виде абдоминальной клинической формы, сильных болей в животе, тошноты (иногда рвоты), анорексии. Может отмечаться диарея. Пальпаторно болезненность локализуется в области пупка, отмечается гепатоспленомегалия.

Легочная туляремия (развивающаяся при вдыхании пыли, содержащей бактерии) встречается в двух клинических вариантах: бронхитическом и пневмоническом. Бронхитический вариант (при поражении бронхиальных, паратрахеальных средостенных лимфатических узлов) характеризуется сухим кашлем, умеренно выраженной болью за грудиной и общей интоксикацией, протекает довольно легко, выздоровление обычно наступает через 10-12 дней. Пневмоническая форма протекает длительно, начало постепенное, течение — изнуряющее, с признаками очаговой пневмонии. Пневмоническая туляремия часто осложняется бронхоэктазами, плевритом, формированием абсцессов, каверн, вплоть до легочной гангрены.

Генерализованная (тифоидная) туляремия протекает по типу тифозных и паратифозных инфекций или сепсиса. Лихорадка неправильно ремиттирующая, длительно сохраняющаяся, интоксикация выражена, интенсивные

мышечные боли, прогрессирующая слабость, головная боль, головокружение, бред, галлюцинации, спутанность сознания.

В ряде случаев при позднем начале лечения заболевание принимает затяжной характер, а в последующем возможны рецидивы. Рецидив может наступить через короткие сроки после перенесенного заболевания (4-6 месяцев), а также через 2-6 лет спустя и более. Чаще всего рецидив проявляется в виде воспаления лимфатических узлов на месте первоначального регионарного лимфаденита. Воспаление лимфатических узлов при рецидивах развивается постепенно без повышения температуры тела и особого расстройства в общем состоянии больного. Несколько позже присоединяется субфебрилитет, слабость, возможны потливость, нарушение сна. Лимфоузлы обычно не достигают таких размеров, как при первичном заболевании, болезненность их не выражена. Исход лимфаденита при рецидивах может быть таким же, как и при первичном заболевании, однако нагноение происходит значительно реже.

Прогноз. Смертность при туляремии при отсутствии лечения составляет 5-15%; если проведено лечение, смертность 1-3%. Число летальных случаев в 2-3 раза выше у пациентов с тифоидной формой туляремии, чем при других формах. Также факторы, связанные с большим летальным исходом, это повышенный уровень креатинкиназы, почечная недостаточность и другие серьезные сопутствующие заболевания, а также поздняя диагностика. Смертность также зависит от вовлеченного в заболевание подвида; *F. tularensis* биовар *tularensis* значительно более опасен, чем другие, чаще выступает причиной летальных исходов.

Туляремия в 1994 г. была удалена из перечня «Национальных заболеваний, подлежащие регистрации», но в 2000 г. была восстановлена в связи с опасностью использования туляремии, в качестве биологического оружия *F. tularensis* относится к биотеррористическим возбудителям категории А (CDC: Bioterrorism agents/diseases).

Диагностика. При постановке диагноза необходимо учитывать информацию о проживании или пребывании на

территории природного очага туляремии (в эндемичной зоне) в течение трех недель до заболевания. Верификация диагноза туляремии осуществляется лабораторными методами диагностики. Диагноз «туляремия» традиционно основывается на сопоставлении результатов аллергического и серологических исследований, с окончательным диагностическим критерием четырехкратным или большим увеличением титров антител между сыворотками острой фазы и фазы выздоровления.

Таблица 38. – Методы лабораторной диагностики туляремии

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Бактериологический	Выделение культуры <i>Francisella tularensis</i> на средах – свернутая желточная среда, желточно-агаровая, разные варианты агаровых сред, содержащих цистин, глюкозу, кровь, другие факторы роста, а также специальные среды для культивирования туляремиального микроба. Малоэффективен, так как в организме человека бактерии содержатся в малом количестве, информативен в первые 2-3 недели от начала заболевания
Биологическая проба	Выделение культуры <i>Francisella tularensis</i> , наиболее чувствительный способ обнаружения возбудителя в любом исследуемом материале
ПЦР-исследование	ДНК <i>Francisella tularensis</i> – метод ранней диагностики
ИФА на антиген	Антиген <i>Francisella tularensis</i>

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
ИФА на антитела (IgM и IgG) – кровь. Реакция макроагглютинации – кровь, реакция микроагглютинации, РПГА, непрямой иммунофлуоресцентный метод	Для подтверждения диагноза необходимо: обнаружение IgM или нарастание титра IgG к <i>F. tularensis</i> в ИФА; четырехкратное нарастание титра антител при повторном исследовании подтверждает диагноз
Внутрикожная аллергическая проба с тулярином в количестве 0,1 мл, который вводят строго внутрь кожи левого предплечья (на границе верхней и средней трети).	Ответ на третий-пятый день от начала заболевания бывает положительным, сохраняется многие годы. Учет реакции производят через 24-48 часов. Реакция положительная при инфильтрате и гиперемии не менее 0,5 см

Необходимо учитывать, что в крови у пациента может находиться высококонтагиозный возбудитель, поэтому работа с выделениями пациента, прежде всего с кровью, проводится в соответствующих средствах индивидуальной защиты, с последующим обеззараживанием объектов, соприкасавшихся с материалами от пациента. Для лабораторной диагностики используют отделяемое кожного аффекта, содержимое лимфоузлов, мокроты, мазков с конъюнктивы, из ротоглотки, испражнений и крови.

Дифференциальный диагноз. Анаплазмоз, паратуберкулез, кокцидоз, бруцеллёз, чума, сепсис и другие.

Лечение. Для этиотропной терапии показаны следующие антибактериальные препараты выбора (10 дней): гентамицин – 5 мг/кг в/в 1 раз/сут или 2,5 мг/кг в/в 2 раза/сут; стрептомицин – 10 мг/кг в/в 2 раза/сут.

Альтернативные антибактериальные средства (14-21 день): цiproфлоксацин – 750 мг внутрь 2 раза/сут или 400 мг в/в 2 раза/сут; доксициклин – 100 мг в/в 2 раза/сут НПВС: кеторолак 40-120 мг/сут внутрь или в/м; метамизол –

500-2000 мг/сут внутрь или в/м; парацетамол – 500-2000 мг/сут внутрь.

Посиндромное лечение заключается в коррекции нарушений гемостаза, электролитных нарушений, синдрома интоксикации, дыхательной недостаточности.

При кишечной и генерализованной форме в альтернативное ЛС добавляют доксициклин – 100 мг в/в или внутрь 2 раза/сутки.

При кишечной форме – коррекция водно-солевого баланса.

Профилактика. Туляремия не передается от человека человеку, поэтому не требует использования индивидуальных средств защиты, кроме стандартных. Основу профилактики туляремии составляют вакцинация уязвимых контингентов населения высокоэффективной живой противотуляремийной вакциной, а также профилактические мероприятия, квалифицируемые как средства и методы неспецифической профилактики.

Неспецифическая профилактика туляремии проводится по двум основным направлениям:

- устранение условий заражения людей (общесанитарные и гигиенические мероприятия, включая информационно-разъяснительную работу);
- мероприятия по дератизации и дезинсекции в природных очагах туляремии.

Для *иммунопрофилактики* туляремии используют живую туляремийную вакцину для предупреждения заражения групп риска, проживающих в эндемичной зоне и имеющих контакт с потенциальными источниками инфекциями, а также лабораторным персоналом, работающим с возбудителем туляремии. Вакцинация обеспечивает формирование стойкого и длительного иммунитета у привитых (5-7 и более лет). Различают плановую и внеплановую вакцинацию против туляремии.

2.8.2 Бруцеллез

Бруцеллез (лихорадка мальтийская, средиземноморская, гибралтарская, кипрская, ундулирующая, тифомалярийная, болезнь Банга) – зоонозная инфекционная болезнь, вызываемая бактериями, объединенными под общим названием *Brucella*, характеризующаяся системным поражением органов и систем с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата, нервной и половой системы.

Коды по МКБ-10:

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 Бруцеллез.

A23.9 Бруцеллез неуточненный.

Этиология. Возбудители – аэробные и микроаэрофильные неподвижные грамотрицательные бактерии рода *Brucella*. По Международной классификации, род *Brucella* состоит из 7 самостоятельных видов. Патогенными для человека признаны 4 представителя: *B. Melitensis*, *B. Abortus*, *B. Suis*, *B. Canis*. Бруцеллы обладают высокой инвазивностью, могут проникать через неповреждённые слизистые оболочки. Возбудитель обладает устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды, способен длительное время сохраняться в разных субстратах. Бруцеллы чувствительны к действию многих дезинфицирующих средств – 2% раствор карболовой кислоты, 3% раствор креолина и лизола, 0,2-1% раствор хлорной извести и хлорамина убивают их в течение нескольких минут. Бруцеллы – факультативные внутриклеточные грамм-негативные коккобациллы, лишенные капсулы, жгутиков, не образуют спор и нативных плазмид. Бруцеллы отличаются выраженным полиморфизмом: в одном препарате наблюдаются кокки и удлиненные палочки.

Эпидемиология. Распространение в мире. Больше распространен в сельских районах. Бруцеллёз – профессиональное заболевание упаковщиков мяса, ветеринаров, охотников, фермеров, производителей домашнего

скота и работников микробиологических лабораторий. Бруцеллёз редок в США, Европе и Канаде, встречаются на Ближнем Востоке, в Средиземноморских регионах, Мексике и Центральной Америке.

Источник инфекции. Основным источником для человека – овцы, козы, крупный рогатый скот и свиньи, носители трех основных видов возбудителя (*B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*). Реже заболевания у людей могут вызывать *B. canis*, *B. ceti* и *B. pinnipedialis*.

Пути передачи. Передача возбудителя бруцеллёза и заражение людей происходит контактным, алиментарным и реже – аэрогенным путем, возможны сочетанные пути передачи. Факторами передачи инфекции человеку от больного животного служат сырые животного происхождения (шерсть, пух, шкуры), мясомолочные продукты, инфицированные предметы ухода за животными, экскременты и другие объекты, инфицированные бруцеллами. Роль человека в передаче бруцеллёзной инфекции эпидемиологического значения не имеет. Тем не менее, доказана возможность инфицирования бруцеллой через плаценту от матери плоду, в период родов, а также при вскармливании грудным молоком. Описаны единичные случаи инфицирования при переливании крови, пересадке костного мозга, заражения медицинского персонала при проведении операции кесарево сечение, при половых контактах в супружеских парах.

Патогенез. После инфицирования большинство бруцелл быстро элиминируются в результате фагоцитоза. Однако фагоцитоз носит незавершенный характер и часть бруцелл после проникновения в макрофаг сохраняются жизнеспособными в фагосомах. Бактерии способны выживать, размножаться в эндоплазматическом ретикулуме и оставаться нераспознанными в ретикулоэндотелиальной системе. Лимфогенным путем возбудители заносятся в регионарные лимфатические узлы и накапливаются в них – первая фаза патогенеза соответствует инкубационному периоду. Бруцеллы могут длительно сохраняться в лимфатических узлах, обуславливая иммунологическую перестройку организма без

каких-либо клинических проявлений (первичная латенция). При значительном накоплении возбудителя бруцеллы могут поступать в кровь и распространяться по всему организму – фаза гематогенного заноса, первичной генерализации. Клинически это соответствует острому периоду болезни, характеризующемуся лихорадкой, ознобами, потами, микрополиаденитом и другими симптомами. Из крови возбудитель захватывается клетками системы мононуклеарных фагоцитов разных органов (печень, селезенка, костный мозг и др.) с формированием в них метастатических очагов инфекции – фаза полиочаговых локализаций. С началом генерализации инфекции и формированием метастатических очагов происходит иммуноаллергическая перестройка организма. Бруцеллы длительно сохраняются в метастатических очагах, из них происходит повторная, многократная генерализация возбудителя с развитием реактивно-аллергических изменений – фаза экзоочаговых обсеменений и реактивно-аллергических изменений. Хроническое течение болезни, сопровождающееся многократной и повторной генерализацией возбудителя из метастатических очагов, придает заболеванию характер хронического сепсиса. Следующая фаза – фаза резидуального метаморфоза – соответствует исходам бруцеллёза, завершающегося либо полным рассасыванием воспалительных образований, либо формированием стойких необратимых рубцовых изменений в пораженных органах и тканях.

Классификация

По длительности: острая форма – длительностью до 3 месяцев.

Подострая форма – длительностью 3-6 месяцев.

Хроническая форма – более 6 месяцев.

Резидуальная форма – клиника последствий.

По степени тяжести: легкая, средней степени тяжести, тяжелая форма.

По фазе заболевания – компенсации, субкомпенсации и декомпенсации процесса.

Клиника. Инкубационный период при бруцеллёзе длится от 7 до 30 дней.

Острая и подострая форма бруцеллёза. Имеет место продромальный период длительностью 3-5 дней. К концу продрома признаки интоксикации нарастают. Развиваются основные клинические проявления заболевания: гипертермия, сопровождающаяся ознобами и проливными потами, гепатоспленомегалия. Лихорадка длительная, в разгар заболевания температура ремиттирующего типа с подъемом во второй половине дня или в вечерние часы. Может быть ундулирующий (волнообразный) и интермиттирующий тип температурной кривой или длительный субфебрилитет.

Острая форма. При острой форме бруцеллёза в течение одного и того же дня у пациентов наблюдаются однократные и многократные познобливания, иногда потрясающий озноб. В начале озноба температура тела иногда снижается ниже нормы, затем возникает жар, сухость во рту, постепенно повышается температура. Каждый раз озноб и повышение температуры завершаются профузным потоотделением. Лимфатические узлы, особенно шейные и подмышечные, увеличены до размеров фасоли, безболезненные и не спаяны с окружающей тканью. В подкожной клетчатке, в области сухожилий и мышц образуются плотные, болезненные узелки – фиброзиты и целлюлиты. У большинства пациентов обнаруживается умеренное расширение границ сердца, приглушенность тонов, систолический шум на верхушке; в тяжелых случаях могут развиваться миокардит, эндокардит, перикардит. При острой форме заболевания по мере развития токсикосептического процесса выявляются изменения со стороны органов дыхания: катары верхних дыхательных путей, бронхиты, бронхопневмонии, бронхоадениты. Печень и селезенка увеличены, мягкие, болезненные при пальпации. О поражении нервной системы в разгаре острой формы заболевания свидетельствуют головные боли, раздражительность, эмоциональная неустойчивость, чрезмерно быстрая утомляемость, нарушение сна. В тяжелых случаях бруцеллезной инфекции наблюдаются расстройства психики, явления менингизма и менингита. Течение менингита обычно вялое, без четко выраженных общемозговых и менингеальных

симптомов. Опорно-двигательный аппарат при остром бруцеллёзе поражается лишь у части пациентов. Боли в суставах кратковременные, исчезают по мере уменьшения признаков интоксикации.

Подострая форма. У части пациентов заболевание характеризуется склонностью к затяжному течению с переходом его в подострую и хроническую форму. После проведенной этиотропной терапии в организме пациентов даже при полном отсутствии клинических симптомов могут сохраняться бруцеллы. Они располагаются внутриклеточно в системе мононуклеарных фагоцитов внутренних органов. Рецидивы могут возникать через 1-2 месяца после выздоровления и в более поздние сроки. Обычно рецидивы бруцеллёза протекают с ознобами, повышением температуры, усилением потоотделения. С первых же дней рецидива развивается очаговое поражение отдельных органов и систем, чаще всего поражается опорно-двигательный аппарат.

Хронический бруцеллёз развивается чаще всего вследствие ранее перенесенных острой и подострой форм инфекции и ее рецидивов. Однако допускается возможность его развития непосредственно после периода первичной латенции (первично-хронический бруцеллёз).

Клиническая классификация хронического бруцеллёза:

- Висцеральная форма: сердечно-сосудистая; легочная; гепатолиенальная.
- Костно-суставная (локомоторная) форма: поражение суставов; поражение костей; поражение мягкого скелета; комбинированная.
- Нервная форма (нейробруцеллез): поражение периферической нервной системы; поражение ЦНС; психобруцеллез.
- Урогенитальная форма.
- Клинически комбинированная форма.
- Хронический бруцеллез-микст: бруцеллез в сочетании с малярией.

Наиболее часто при хронической форме бруцеллеза наблюдаются поражения опорно-двигательного аппарата в виде

артритов, бурситов, тендовагинитов, периоститов, перихондритов.

Поражение периферической нервной системы при хроническом бруцеллёзе проявляется радикулитами, плекситами, межреберными и другими видами невралгий, расстройством чувствительности, парезами, невритами слухового и зрительного нервов со значительным снижением слуха и зрения. Менингиты и менингоэнцефалиты при хронической форме бруцеллёза отличаются вялым течением и слабовыраженными клиническими симптомами. Наблюдаются кратковременные психосенсорные расстройства, оптико-вестибулярные и рецепторные нарушения. Более стойкими бывают расстройства психики с астеническим, ипохондрическим синдромами, ослабление памяти, понижение или повышение эмоциональной возбудимости. При хроническом бруцеллёзе нередко поражается урогенитальная система: возникают орхит, эпидидимит, оофорит, сальпингит, эндометрит, расстройство менструального цикла и прерывание беременности.

У лиц, перенесших бруцеллёз (резидуальная фаза бруцеллёза), нередко наблюдаются те или иные остаточные явления, в основном функционального характера, обусловленные иммуноаллергической перестройкой организма и расстройствами вегетативной нервной системы. У таких пациентов отмечаются повышенная потливость, раздражительность, изменения со стороны нервно-психической сферы; нередко имеются артралгии. Боли в суставах чаще непостоянного характера, при этом видимых изменений в суставах не выявляется. Эти боли усиливаются при выполнении физической работы и в связи с переменой погоды. Иногда у перенесших бруцеллёз развиваются органические изменения опорно-двигательного аппарата с деформацией суставов за счет разрастания околосуставной ткани, что выявляется при клиническом наблюдении и рентгенологическом обследовании.

Прогноз для жизни, как правило, благоприятный. Летальность крайне низкая. Прогноз в отношении

трудоспособности и здоровья далеко не всегда удовлетворительный.

Диагностика. Большое значение имеет тщательный сбор эпиданамнеза (профессиональная деятельность, употребление пищевых продуктов животного происхождения, недостаточно термически обработанных и пр.). Важны такие эпидданные, как проживание в эпидемиологически неблагополучном регионе, профессиональная деятельность: чабаны, доярки, скотники, зооветперсонал, работники ветлабораторий, ветеринарные работники, участие в сезонных работах по стрижке и окоту, работники мясоперерабатывающих и шерстомойных комбинатов; лица, прибывшие на сезонные работы из неблагополучных по бруцеллёзу регионов; владельцы индивидуального поголовья; лица, употребляющее некипяченое молоко, молочные продукты из непроверенного молочного сырья, термически плохо обработанное мясо.

Изменения в гематологических лабораторных тестах также характеризуются неспецифичными изменениями. В общем анализе крови чаще всего отмечается нормальное количество лейкоцитов, возможен лимфоцитоз, показатели СОЭ соответствуют норме, но в 25% случаев отмечается ускоренная СОЭ до 30-40 мм в час. Острофазовые воспалительные реакции соответствуют нормальным значениям либо отмечаются незначительные отклонения. Возможны умеренно выраженные изменения функциональных тестов печени: повышение уровня АсАТ, АлАТ, билирубина и других. При поражении ЦНС необходимо клиническое и биохимическое исследование спинномозговой жидкости (при развитии менингита). Выполняются консультации врачом-ревматологом, врачом-неврологом (по показаниям).

Верификация диагноза основана на лабораторных тестах, которые проводятся в лабораториях особо опасных инфекций, имеющих лицензию на работу с возбудителями I-II группы патогенности.

Клинический материал для отбора проб, предназначенных для дальнейшего исследования на бруцеллез, от лиц с подозрением на бруцеллёз, болеющих людей в

зависимости от клинической формы болезни: кровь, костный мозг, спинномозговая жидкость, пунктат из лимфоузлов, моча, желчь, суставная жидкость (при артритах), гной (при абсцессах). Материал от пациентов с подозрением на бруцеллёз забирают при поступлении пациента до начала антибиотикотерапии.

Таблица 39. – Методы лабораторной диагностики бруцеллёза

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Бактериологическое исследование биоматериала на питательные среды по методу Кастанеда или на питательную среду для накопления бруцелл (до антибиотикотерапии)	Выделение культуры бруцеллы, определение чувствительности к антибиотикам, требуется 3-5 недель После курса антибиотикотерапии используют среды для выделения L-форм
Биологическое исследование биоматериал (	Выделение культуры <i>бруцелл</i> , подтверждение диагноза
ПЦР исследование: кровь, сыворотка крови, пунктат из лимфатических узлов, синовиальная жидкость	ДНК бруцелл, тест высокочувствителен и специфичен (
ИФА на антиген	Антиген бруцелл
Пластинчатая реакция агглютинации (реакция Хеддельсона)	В случае положительной реакции в первые же минуты в каплях сыворотки с антигеном появляются хлопья (агглютинат). Максимальный срок наблюдения 8 минут. Имеет значение только + результат реакции
Реакция агглютинации в пробирках (реакция Райта)	Один из основных методов диагностики бруцеллёза у людей. Наибольшую диагностическую ценность представляет при острой и подострой форме бруцеллёза. Диагностический титр – не менее 2+ при разведении сыворотки 1:100 и выше

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Антиглобулиновая проба (реакция Кумбса). Используют предварительно оттитрованную антиглобулиновую сыворотку против глобулинов человека	В диагностике бруцеллёза у людей и животных, особенно при хроническом течении инфекции, когда реакция агглютинации может быть отрицательной или положительной в низких титрах. Диагностическим титром РК считается агглютинация не менее 2+ в разведении сыворотки 1:50
Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА)	Специфичный и высокочувствительный метод: титр 1:50 – реакция сомнительная, титр 1:100 и выше – положительная
Иммуноферментный анализ (ИФА)	Используют для диагностики всех форм заболевания, а также при эпидеобследовании населения, при отборе лиц для вакцинации. Диагностический титр: разведение сыворотки более чем 1:400
Кожно-аллергическая проба Бюрне (внутрикожная аллергическая проба). Учет реакции производится через 24-48 часов после введения аллергена путем осмотра и ощупывания кожи – появляется красноватая или бледная болезненная отечность удлиненной или овальной формы	Реакция специфична, но выявляется у пациентов позднее, чем антитела, сохраняется очень долго после исчезновения клинических симптомов. Может быть положительной в случаях бессимптомной инфекции, у привитых живой бруцеллёзной вакциной и длительно контактировавших со специфическим антигеном
Реакция лизиса лейкоцитов (РЛЛ)	РЛЛ основана на учете разрушения лейкоцитов сенсibilизированного организма под влиянием специфического антигена, регистрируемого методом <i>invitro</i> , высокоспецифична, позволяет получить ответ через 3-4 часа после взятия крови

Дифференциальный диагноз. Острый бруцеллёз дифференцируют от заболеваний, сопровождающихся длительной лихорадкой (тифопаратифозные заболевания, малярия, туберкулёз, неспецифические системные заболевания, ВИЧ-инфекция, сепсис, лимфогранулематоз и другие); *хронический бруцеллёз* – с ревматическим полиартритом, ревматоидным артритом, туберкулёзным артритом, подагрой, синдромом Рейтера, болезнью Бехтерева и других.

Лечение. Лечебное питание (диета М). Антибактериальная терапия. ЛС выбора: доксициклин – 100 мг внутрь 2 раза/сут, 6 недель в сочетании с гентамицином – 5 мг/кг в/в 1 раз/сут, 7 дней; доксициклин – 100 мг внутрь 2 раза/сут, 6 недель в сочетании с рифампицином – 600-900 мг внутрь 1 раз/сут, 6 недель.

При наличии артритов: (доксициклин – 100 мг внутрь 2 раза/сут, 6 недель в сочетании с рифампицином – 600-900 мг внутрь 1 раз/сут, 3 месяца) в сочетании с гентамицином – 5 мг/кг в/в 1 раз/сут, 7 дней; ципрофлоксацин – 750 мг внутрь 2 раза/сут с рифампицином – 600-900 мг внутрь 1 раз/сут, 3 месяца.

Во время беременности: сульфаметоксазол/триметоприм – 800/160 мг 5 мг/кг (по триметоприму) внутрь 2 раза/сут в сочетании с рифампицином – 600-900 мг внутрь 1 раз/сут, 4 недели.

При поражении нервной системы (доксициклин – 100 мг внутрь или в/в 2 раза/сут в сочетании с рифампицином – 600-900 мг внутрь 1 раз/сут) в сочетании с цефтриаксоном – 2000 мг в/в 2 раза/сут до нормализации показателей спинномозговой жидкости.

НПВС: кеторолак – 40-120 мг/сут внутрь или в/м; метамизол – 500-2000 мг/сут внутрь или в/м; парацетамол – 500-2000 мг/сут внутрь.

Посиндромное лечение синдрома интоксикации, коррекция нарушений гемостаза, электролитных нарушений.

Профилактика. Профилактика бруцеллёза основана на эпиднадзоре и предупреждении факторов риска. Наиболее эффективная стратегия профилактики – элиминация инфекции

у животных. В районах с высоким уровнем распространенности энзоотий рекомендуется проводить вакцинацию крупного рогатого скота, коз и овец. В районах с низким уровнем распространенности инфекции эффективны также проведение серологических и других тестов и выбраковка скота. Пастеризация молока для непосредственного потребления и изготовления продуктов, таких как сыр – важный шаг для предотвращения передачи инфекции от животных человеку. Могут быть эффективными просветительские кампании, направленные на недопущение изготовления продукции из непастеризованного молока, равно как и политика в отношении сбыта такой продукции. В сфере сельскохозяйственной деятельности и переработки мяса важная стратегия профилактики – обеспечение защитных барьеров, а также правильное обращение с плацентами, тушами и внутренними органами животных и их надлежащая утилизация.

Вакцинопрофилактика. Для иммунизации людей против бруцеллёза используется сухая живая вакцина, приготовленная из вакцинного штамма коровьего вида (*B. abortus* 19-ВА). Вакцинации подлежат лица с четкими отрицательными серологическими и аллергическими реакциями на бруцеллёз. Показание к вакцинации людей – угроза заражения *B. melitensis* в связи с распространением бруцеллёза среди овец и коз, а также при установленной миграции бруцелл данного вида на крупный рогатый скот или другой вид животных. В районах, свободных от бруцеллёза козье-овечьего вида, иммунизация персонала хозяйств, неблагополучных по бруцеллёзу, вызванному *B. abortus*, *suis*, *ovis*, *canis*, не проводится. К работе с инфицированными животными или сырьем от них люди могут допускаться не ранее чем через 1 месяц после прививок. Иммунитет сохраняет наивысшую напряженность в течение 5-6 месяцев. Ревакцинация проводится через 10-12 месяцев после вакцинации лицам с отрицательными серологическими и аллергическими реакциями на бруцеллёз.

2.8.3 Лептоспироз

Лептоспироз – острая природно-очаговая зоонозная инфекционная болезнь диких, домашних животных и человека, широко распространенная в разных ландшафтно-географических зонах мира.

Коды по МКБ-10:

A27 Лептоспироз.

A27.0 Лептоспироз желтушно-геморрагический.

A27.9 Лептоспироз неуточненный.

Этиология. Возбудитель относится к роду *Leptospira*, который включает только один вид *Leptospira interrogans*. Вид подразделяется на два комплекса – паразитический (*Interrogans*) и сапрофитный (*Biflexa*). Известно более 230 сероваров патогенных лептоспир, объединенных на основании антигенного родства в 23 серологические группы. Наиболее распространены из них *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Pomona*, *Grippotyphosa*, *Sejroe*, *Tarassovi*. Под микроскопом в темном поле зрения лептоспиры имеют вид тонких, подвижных серебристых нитей. Лептоспиры имеют спиралевидную форму, обладают прямолинейной и ротационной подвижностью. Количество завитков зависит от длины (в среднем около 20). Важное условие для их выживания во внешней среде – повышенная влажность и рН в пределах 7,0-7,4, оптимальный рост лептоспир наблюдается при температуре 28-30°C. Растут лептоспиры медленно, рост их обнаруживается на пятый-седьмой день.

Эпидемиология. Распространение в мире. Распространена по всему миру, но больше всего возбудителей встречается в болотистых местностях и особо влажных регионах. В Российской Федерации ежегодно регистрируется в среднем от 1,5 до 2,5 тыс. случаев лептоспироза у людей. Более половины больных приходится на Северо-Кавказский регион (преимущественно Краснодарский край). Высокий уровень заболеваемости отмечается также в Республиках Адыгее и Мордовии, Калининградской, Тульской, Вологодской, Ульяновской, Пермской областях и др. Показатель заболеваемости лептоспироза на 100 тысяч населения

колеблется в пределах от 0,95 до 20,2. Дети составляют 40-60% всех заболевших. Заболеваемость характеризуется сезонностью: с июня по сентябрь.

Источник инфекции. Источники лептоспирозной инфекции для человека – дикие, домашние и промысловые животные, которых подразделяют на 2 группы. К 1 группе относят грызунов и насекомых, представляющих природный резервуар лептоспирозной инфекции, ко 2 – домашних (свиньи, крупный рогатый скот, собаки, овцы, лошади) и промысловых животных (лисицы, песцы, нутрии), которые обуславливают формирование антропургических очагов.

Пути передачи. Основной путь передачи инфекции – водный, меньшее значение имеют контактный и пищевой путь. Человек от человека не заражается. В организм человека и животных возбудитель проникает через поврежденные кожу и слизистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, глаз, носа, наружных половых органов.

Патогенез. Первая фаза – внедрения и размножения лептоспир. С током крови происходит диссеминация лептоспир в разные органы и ткани (печень, почки, легкие, селезенка и др.). Вслед за адгезией лептоспир к поверхности клеток происходит их размножение и накопление в межклеточном пространстве. Эта фаза патогенеза соответствует инкубационному периоду заболевания.

Вторая фаза патогенеза начинается с массивного поступления в кровь возбудителей и генерализации инфекции, появлением и накоплением в крови токсинов и токсических метаболитов лептоспир, а также вторичной диссеминацией лептоспир в организме, соответствует начальному периоду заболевания, характеризующемуся выраженным синдромом интоксикации.

Третья фаза патогенеза характеризуется развитием максимальной выраженности токсинемии и тяжелыми полиорганными нарушениями. В результате повреждения эндотелия капилляров и повышения их проницаемости закономерно развивается геморрагический синдром. Под действием лептоспир, эндотоксина и токсических

продуктов метаболизма возбудителей формируются дегенеративные и некротические изменения в печени, почках, мышцах и другие. Эта фаза патогенеза соответствует периоду разгара заболевания.

В четвертой фазе патогенеза формируется нестерильный иммунитет. Соответствует периоду угасания клинических проявлений.

Пятая фаза патогенеза – формирование стерильного серовар-специфического иммунитета, продолжается от 4-8 недели до 6 месяцев от начала болезни, соответствует периоду реконвалесценции.

Классификация. Согласно клинико-патогенетической классификации В. И. Покровского и соавт. (1979), *лептоспироз* следует классифицировать по клиническим формам – желтушная, безжелтушная; по ведущему синдрому – ренальный, гепаторенальный, менингеальный, геморрагический; по течению – без рецидивов, с рецидивами; без осложнений, с осложнениями; по степени тяжести: легкая, средней степени тяжести и тяжелая.

Клиника. Инкубационный период чаще 7-9 дней. Болезнь начинается остро, среди полного здоровья без продромальных явлений. Появляется озноб, нередко сильный, температура тела быстро достигает высоких цифр (39-40°C). Пациенты жалуются на сильную головную боль, бессонницу, отсутствие аппетита, жажду. Характерный признак – сильные боли в мышцах, особенно в икроножных. В процесс могут вовлекаться мышцы бедра и поясничной области, пальпация их болезненна. У части пациентов миалгия сопровождается резко выраженной гиперестезией кожи (сильная жгучая боль).

При объективном обследовании обнаруживается гиперемия и одутловатость лица, гиперемия шеи и верхних отделов грудной клетки («симптом капюшона»). Отмечается также инъекция сосудов склер, однако нет признаков конъюнктивита. Температура тела держится на высоком уровне в течение 5-10 дней, затем снижается коротким лизисом. У части пациентов через 3-12 дней наблюдается вторая волна лихорадки, которая обычно короче первой.

При более тяжелом течении лептоспироза с третьего-пятого дня болезни появляется иктеричность склер, а затем и желтушное окрашивание кожи. В это же время у 20-50% пациентов появляется экзантема. Элементы сыпи полиморфны, располагаются на коже туловища и конечностей. Нередки герпетические высыпания на губах, крыльях носа. Тромбогеморрагический синдром проявляется, помимо петехиальной сыпи, кровоизлияниями в склеры, в местах инъекций, носовыми кровотечениями.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается брадикардия, гипотония, приглушение тонов сердца, на ЭКГ – признаки миокардита.

Почти у всех пациентов к четвертому-пятому дню болезни отмечается увеличение печени, у половины пациентов увеличивается селезенка. Печень умеренно болезненная при пальпации.

Со стороны ЦНС может наблюдаться выраженный менингеальный синдром. При исследовании спинномозговой жидкости выявляется цитоз (чаще в пределах 400-500 клеток в 1 мкл) с преобладанием нейтрофилов.

У большинства пациентов выявляются признаки поражения почек. Резко снижается количество мочи (до анурии), увеличивается уровень мочевины, креатинина. В моче появляется белок (1 г/л и более), при микроскопии можно обнаружить гиалиновые и зернистые цилиндры, клетки почечного эпителия.

Диагностика. В начальный период и разгар заболевания характерным для лептоспироза считается нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, анэозинофилия, лимфопения, ускорение СОЭ. Количество лейкоцитов обычно находится в пределах $10-20 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы составляют 70-80%, из них 20-25% приходится на палочкоядерные. СОЭ увеличивается до 50-60 мм/ч. При тяжелой форме лептоспироза, особенно вызванного *L. icterohaemorrhagiae*, в анализе крови наблюдается снижение эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов. Количество эритроцитов может снижаться до $2 \times 10^{12}/\text{л}$ и ниже. Нарушения в

системе гемостаза могут протекать по типу ДВС-синдрома. Патологические изменения в моче, характеризующиеся альбуминурией, наличием лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров в осадке, фиксируются практически у всех пациентов с лептоспирозом и при тяжелой форме заболевания выражены в большей степени. В соответствии с развитием у пациентов острой почечной недостаточности (ОПН), как отмечено выше, в сыворотке крови повышается содержание мочевины и креатинина. Особенность биохимических тестов, характеризующих функцию печени, заключается в том, что даже у пациентов с тяжелой желтушной формой лептоспироза при высоких показателях билирубина крови значительные изменения активности aminотрансфераз (более чем в 2-3 раза) происходят не во всех случаях. Определенное дифференциально-диагностическое значение при лептоспирозе имеет повышение уровня креатинфосфокиназы сыворотки крови как показателя повреждения мышечной ткани.

Верификация диагноза. Материал для исследования на лептоспироз – кровь, моча, спинномозговая жидкость (СМЖ) пациента, а при летальных исходах – паренхиматозные органы, грудной и брюшной транссудат.

Таблица 40. – Методы лабораторной диагностики лептоспироза

<i>Метод диагностики</i>	<i>Клинико-лабораторное значение</i>
Бактериоскопический метод: кровь и СМЖ с 1 по 5-7 день болезни; моча с 10-16 дня болезни	Выявление живых лептоспир в темном поле. Имеет ориентировочное значение, необходимо подтверждение другими методами.
Бактериологический метод – посев биологического материала на среду Уленгута (водно-сывороточная среда)	Выделении чистой культуры лептоспир, подтверждение диагноза
Серологический метод: реакция агглютинации-лизиса лептоспир основана на выявлении антител в сыворотке пациентов, которые обнаруживаются с 6-8 дня болезни; исследуемую сыворотку разводят от 1:50 до 1:800-1:1600, к	При учете реакции отмечают феномен лизиса и агглютинации. Реакция агглютинации лептоспир, не сопровождающаяся лизисом, не может считаться специфичной. Диагностический титр – 1:100, максимальный титр

<i>Метод диагностики</i>	<i>Клинико-лабораторное значение</i>
каждому разведению добавляют в качестве антигена живые типовые культуры лептоспир, результат учитывают в темном поле	наблюдают на 14-17-й день. Нарастание титра антител при повторном исследовании, свидетельствует о заболевании
Серологический метод: РСК	Комплементсвязывающие антитела появляются в крови с 5-6 дня болезни и сохраняются 8-10 месяцев после выздоровления. Положительной считается реакция в разведении 1:10 при интенсивности 4 и 3 плюса.
Биологический метод: используют кроликов-сосунков 7-8-дневного возраста (молодых морских свинок, белых мышей), которых заражают внутрибрюшинно или подкожно: до 5-6 дня болезни вводят животным кровь, с 8 дня – СМЖ, с 13 дня – утреннюю порцию мочи.	Если в материале были лептоспиры, то через 3-5 суток животные заболевают и погибают, тогда делают посевы из органов.

Дифференциальный диагноз. Заболевание лептоспирозом дифференцируется с гриппом, геморрагическими лихорадками, сыпным тифом, вирусным гепатитом (чаще гепатитом «А»), брюшным тифом и паратифами, инфекционным мононуклеозом, туляремией и холециститом.

Лечение. Лечебное питание (диета М). Антибактериальная терапия: ЛС выбора: бензилпенициллин – 1,5-2 млн ЕД в/в 4 раза/сут, 7 дней (при менингите – до 24 млн ЕД/сут) или цефтриаксон – 2 г в/в 1 раз/сут, 7 дней. Альтернативные ЛС: доксициклин – 100 мг в/в 2 раза/сут, 7 дней. *Посиндромное лечение:* коррекция нарушений гемостаза, электролитных нарушений, синдрома интоксикации, септического шока, острой печеночной и (или) почечной недостаточности.

В литературе имеются сообщения о сочетанном применении антибиотиков, противолептоспирозного гетерологичного или гомологичного гамма-глобулина и плазмы с высоким содержанием противолептоспирозных антител в ранние сроки болезни. Эффективно использование

человеческой плазмы с высоким титром противолептоспирозных антител (1:80-1:320) по 200 мл ежедневно в течение 3 дней; назначение аллогенного гамма-глобулина позднее 3-5 дней болезни нецелесообразно ввиду его низкой эффективности.

Профилактика. Неспецифическая профилактика. Охрана источников водоснабжения от загрязнения. Защита продуктов от грызунов. Болеющие лептоспирозом люди опасности для окружающих не представляют.

Специфическая профилактика. Профилактическая вакцинация против лептоспироза проводится населению по эпидемическим показаниям, определяемым территориальными центрами гигиены и эпидемиологии в зависимости от эпидемической и эпизоотической ситуации. Вакцина представляет собой смесь убитых нагреванием лептоспир в виде двух инъекций с интервалом 7 дней. Плановой иммунизации подлежат сотрудники лабораторий, работающие с патогенными лептоспирами (в любое время), а также лица, направляемые на строительные и сельскохозяйственные работы в места активно действующих природных и антропоургических очагов лептоспироза (не позднее чем за месяц до начала работы в них).

Вакцинация животных.

2.8.4 Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек по типу острого интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности.

Код по МКБ:

A98.5 Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Этиология. Возбудители ГЛПС – вирусы Пуумала, Добрава, Хантаан, Сеул и Амур – относятся к роду Hantavirus, семейства Bunyaviridae. Вирионы имеют овальную или сферическую форму, диаметр вируса составляет 90-130 нм. Это сложные РНК-геномные вирусы, содержащие три внутренних нуклеокапсида со спиральным типом симметрии. Возбудитель ГЛПС при температуре от +4 до +20°C относительно устойчив во внешней среде. При +4°C в сыворотке крови, взятой у болеющих людей, сохраняется свыше 4 суток. Вирус инактивируется при температуре +50°C в течение 30 минут. Хорошо сохраняется в высушенном состоянии и при температуре ниже -20°C, в том числе в холодильнике выживает в течение 12 часов. Полностью инактивируется при pH ниже 5 и выше 8. Разрушается многими дезинфектантами и детергентами. Чувствителен к эфиру, хлороформу, ацетону, бензолу, УФ-облучению. Хантавирусы, в отличие от других буньявирусов, с трудом культивируются на клеточных линиях позвоночных животных, но хорошо размножаются в культуре клеток Vero E6 без выраженного цитопатогенного действия.

Эпидемиология. ГЛПС распространена по всему миру. Регистрируется в скандинавских странах (Швеция, Норвегия, Финляндия), Болгарии, Югославии, Чехословакии, в Бельгии, Франции, на Дальнем Востоке (КНР, КНДР, Южная Корея) и в России. ГЛПС регистрируется в Евразии с начала XX в. Ежегодно в Китае регистрируется примерно 50 тыс. случаев ГЛПС, в связи с чем страна занимает первое место в мире по количеству заболевших ГЛПС. В 1940-1960 гг. природные очаги ГЛПС были установлены на территории России, Украины, Беларуси, Молдавии. В России ГЛПС занимает лидирующие позиции среди всех природно-очаговых болезней уже многие десятилетия. По данным на 2019 г., показатель заболеваемости ГЛПС в России составил 3,98 случая на 100 тыс. населения, причем 98% всех выявленных случаев болезни регистрируется в европейской части страны.

Источник инфекции. Хантавирусы распространены повсеместно. Основным естественным резервуаром хантавирусов –

разные мышевидные грызуны, хомяковые. В Европейском регионе важными носителями возбудителя инфекции служат: рыжие полевки, желтогорлые мыши, домовые, полевые и лесные мыши, крысы, лемминги. Часто очаги хантовиральной инфекции сопряжены с очагами лептоспирозов, поскольку и те, и другие обнаруживаются у одних и тех же хозяев.

Пути передачи. Среди животных наблюдается трансмиссивная передача вируса гамазовыми клещами, блохами. Животные латентную хроническую инфекцию переносят бессимптомно. В периоды обострения (время длительностью 7-12 дней) происходит выделение хантавирусов в окружающую среду со слюной, мочой, экскрементами. Продолжительность выделения вирусов с фекалиями – не менее 1 месяца, с мочой – 12 месяцев. Основным путем передачи возбудителя от животных к человеку – воздушно-пылевой, при вдыхании вируса с высохшими испражнениями (мочой) инфицированных грызунов. На долю воздушно-пылевого пути заражения приходится около 90% всех случаев инфицирования людей.

Значительно реже регистрировались случаи ГЛПС, обусловленных алиментарным путем заражения посредством употребления не прошедших термическую обработку контаминированных продуктов (капуста, яблоки, морковь) или водным путем (около 5-8%). В результате контактно-бытового пути передачи, который реализуется при соприкосновении загрязненных возбудителем объектов внешней среды (пыль, почва, зерно, солома, хворост, сено, разделка тушек животных и др.) и поврежденных кожных или слизистых покровов человека, регистрируется около 2-5% случаев заболеваний.

Восприимчивость всеобщая. Заболевают чаще мужчины (70-90% пациентов) наиболее активного возраста (от 16 до 50 лет), преимущественно рабочие промышленных предприятий, водители, трактористы, работники сельского хозяйства. Редко болеют дети (3-5%), женщины и лица пожилого возраста. Заболеваемость ГЛПС характеризуется выраженной летне-осенней сезонностью, что связано с более тесными контактами с природой в этот период.

Патогенез. После внедрения в организм человека и репликации в клетках СМФ вирус поступает в кровь (вирусемия), что проявляется развитием общетоксических симптомов. Вирус повреждает стенки кровеносных капилляров как непосредственно, так и в результате повышения активности гиалуронидазы, а также вследствие высвобождения гистамина и гистаминаподобных веществ, активизации калликреин-кининового комплекса. В результате повреждения сосудистой стенки нарушаются реологические свойства крови, что приводит к расстройству микроциркуляции и способствует возникновению микротромбов. Наибольшие изменения наблюдаются в почках, что сопровождается снижением клубочковой фильтрации, нарушением канальцевой реабсорбции. ОПН при ГЛПС вызвана поражением почечной паренхимы, острым интерстициальным нефритом.

Классификация. Клиническая классификация ГЛПС выделяет формы заболевания, исходя из тяжести течения: легкая, среднетяжелая, тяжелая, очень тяжелая формы заболевания.

Клиника. Болезнь характеризуется циклическим течением и многообразием клинических вариантов от abortивных лихорадочных форм до тяжелых форм с массивным геморрагическим синдромом и стойкой почечной недостаточностью. Инкубационный период чаще составляет от 1 до 5 недель, в среднем – 2-3 недели. Основные симптомы: высокая лихорадка, гиперемия и одутловатость лица, возникновение с 3-4-го дня болезни геморрагического синдрома и нарушения функции почек в виде олигурии, массивной протеинурии и азотемии с последующей полиурией.

В течении болезни выделяют 4 периода:

- Лихорадочный (начальная фаза инфекции) период, характеризуется острым повышением температуры, появлением мучительных головных (преимущественно в лобно-височной области) и мышечных болей, жажды, сухости во рту. Температура тела повышается до 38,5-40°C и удерживается несколько дней на высоких цифрах, после чего снижается до нормы. Через

несколько дней может появиться субфебрилитет «двугорбая» кривая. Нередко пациенты жалуются на нарушение зрения, появление «сетки» перед глазами. Со второго-третьего дня болезни на слизистой оболочке мягкого неба появляется геморрагическая энантема, а с третьего-четвертого дня – петехиальная сыпь в подмышечных впадинах, на груди, в области ключиц, иногда на лице, на шее.

- Олигурический (4-12-й день) период. Состояние пациентов заметно ухудшается. Появляются сильные боли в поясничной области. Отмечается нарастание головной боли, возникает повторная рвота, приводящая к обезвоживанию. Значительно усиливаются проявления геморрагического синдрома: кровоизлияния в склеры, носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кровохарканье.
- Полиурический (с 8-12 по 20-24-й день) период. Состояние пациентов заметно улучшается: прекращаются тошнота, рвота, появляется аппетит, диурез увеличивается до 5-8 л в сутки, характерна никтурия. Пациенты испытывают слабость, жажду, их беспокоит одышка, сердцебиение даже при небольшой физической нагрузке. Боли в пояснице уменьшаются, но слабые, ноющие боли могут сохраняться в течение нескольких недель. Характерна длительная гипоизостенурия.
- Период реконвалесценции. Полиурия уменьшается, постепенно наступает восстановление функций организма.

Осложнения при ГЛПС подразделяются на две группы:

а) специфические – инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, азотемическая уремия, отек легких, отек головного мозга, кровоизлияния в мозг, гипофиз, надпочечники, миокард, профузные кровотечения, эклампсия, острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфекционный миокардит, надрыв или разрыв капсулы почек, серозный менингоэнцефалит; б) неспецифические – пиелонефрит,

пневмонии, гнойные отиты, абсцессы, флегмоны, паротит, сепсис и другие.

Инфекционно-токсический шок – одна из основных причин летальных исходов при ГЛПС, чаще развивается на 4-6 день болезни.

Уремия как терминальная стадия острой почечной недостаточности может развиваться в тяжелых случаях в конце олигоурического периода после 5-7 дней олигоурии или анурии.

Эклампсия как осложнение ГЛПС наблюдается относительно редко. Предвестники – упорные головные боли, артериальная гипертензия. На их фоне внезапно происходит потеря сознания, развиваются тонические и клонические судороги, замедляются пульс и дыхание, выделяется пена изо рта. Длительность приступа – несколько минут. Затем судороги прекращаются, нормализуются пульс и дыхание, наступает глубокий сон.

Разрыв почки или надрыв коркового вещества и почечной капсулы с кровоизлиянием в околопочечную клетчатку. Разрывы капсулы с образованием забрюшинной гематомы проявляются резкими болями в пояснице и животе на стороне разрыва, симптомами внутреннего кровотечения (бледность кожных покровов, снижение АД, учащение пульса, одышка, тошнота, общая слабость). Определяются симптомы раздражения брюшины.

Тяжелое осложнение – ДВС-синдром, желудочно-кишечное кровотечение, кровоизлияния в мозг, гипофиз, надпочечники, миокард. К специфическим осложнениям ГЛПС также относятся отек головного мозга, вирусно-бактериальные пневмонии.

Среди неспецифических осложнений ГЛПС чаще регистрируются пиелонефриты, особенно после сеансов гемодиализа, бактериальная пневмония, в местах инъекций могут быть абсцессы, флегмоны, редко – острая задержка мочеиспускания (парадоксальная ишурия). Характерна своеобразная патоморфологическая триада летальных случаев

ГЛПС – геморрагические некрозы в почках (медуллярной зоне), в сердце (правом предсердии), отек легких.

Диагностика. Клинико-биохимические показатели крови меняются в зависимости от периода болезни. В конце начального периода лабораторные сдвиги характеризуются небольшим повышением сывороточных уровней креатинина, мочевины, умеренной гиперферментемией (АлАТ, АсАТ), увеличением относительной плотности мочи, умеренной протеинурией и появлением в осадке единичных свежих эритроцитов, в периоде олигоурии характерна массивная протеинурия с быстрой положительной динамикой.

В анализе крови выявляется лейкопения, реже – тенденция к лейкоцитозу со сдвигом влево, сгущение крови на фоне плазмореи и гиповолемии – повышение уровня эритроцитов и гемоглобина.

Таблица 41. – Методы лабораторной диагностики ГЛПС

<i>Метод исследования</i>	<i>Клинико-диагностическое значение</i>
Метод ИФА – определение антител к вирусу	IgM в сыворотке пациента обнаруживаются с 6 по 56-й дни болезни, IgG начинают выявляться с 6 дня, достигают высокого уровня к 11 дню и до 5 месяцев от начала заболевания, в анамнестическом титре – пожизненно
РНИФ проводится с помощью парных сывороток с интервалом 4-7 дней	Диагностическим считается нарастание титра антител в 4 раза и более. После перенесенного заболевания специфические антитела в невысоком титре 1:64 – 1:128 сохраняются пожизненно
ПЦР с обнаружением фрагментов вирусной РНК в крови	В целях ранней диагностики – в первые 7-11 дней

Патогномоничный симптом ГЛПС в ранний период – тромбоцитопения, обусловленная повреждающим действием вируса, развитием иммунопатологических реакций, повышением адгезивных свойств тромбоцитов и образованием клеточных агрегатов с задержкой их в сосудах

микроциркуляции, нарушением реологических свойств крови. В свертывающей системе крови в начальном периоде заболевания преобладает фаза гиперкоагуляции, с наступлением олигоурии, особенно при тяжелом течении болезни, развивается гипокоагуляция, что обусловлено патологическим потреблением плазменных факторов свертывания крови вследствие образования микротромбов в мелких сосудах. Обязателен контроль гемодинамики, ОАК, ОАМ, коагулограммы, азотистых шлаков.

Дифференциальный диагноз. Наиболее часто дифференциальная диагностика проводится с гриппом, лептоспирозом, брюшным тифом, клещевым энцефалитом, острым пиелонефритом, острой хирургической патологией органов брюшной полости.

Лечение. Пациентам показана ранняя госпитализация – до третьего-четвертого дня болезни, щадящая транспортировка. Строгий постельный режим до конца периода полиурии. Учет водного баланса, щадящая диета без ограничения соли. В период олигоанурии исключаются продукты, богатые белком (мясо, рыба, бобовые) и калием (овощи, фрукты). В стадии полиурии эти продукты необходимы. Лечебное питание (диета М).

С противовирусной целью используют рибавирин – 30 мг/кг внутрь – начальная доза, затем 15 мг/кг 4 раза/сут, в течение 4 дней, затем 7,5 мг/кг 1 раз/сут, 6 дней (при тяжелом течении заболевания).

Посиндромное лечение: коррекция нарушений гемостаза, электролитных нарушений, синдрома интоксикации, почечной недостаточности.

При неэффективности консервативных мероприятий рекомендуется проведение экстракорпорального гемодиализа, необходимость в котором может возникнуть на 8-12-й день болезни.

Профилактика

1. Специфическая вакцинопрофилактика ГЛПС находится в фазе клинических исследований.

2. Неспецифическая профилактика. Рекомендована организация санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, предусматривающих уничтожение грызунов в очагах ГЛПС и защиту людей от соприкосновения с грызунами или предметами, загрязненными их выделениями, обеззараживание посуды, воздуха и поверхностей в помещениях с использованием эффективных при вирусных инфекциях дезинфицирующих средств и методов.

2.8.5 Бешенство

Бешенство – острая вирусная болезнь животных и человека, характеризующаяся признаками полиоэнцефаломиелита и абсолютной летальностью.

Коды по МКБ-10:

A82 Бешенство.

A82.0 Лесное бешенство.

A82.1 Городское бешенство.

A82.9 Бешенство неуточненное.

Этиология. Возбудитель – РНК-геномный вирус рода *Lissavirus* семейства *Rhabdoviridae*. Имеет палочковидную форму, содержит два АГ: растворимый S-Ag, общий для всех лиссавирусов, и поверхностный V-Ag, ответственный за развитие противовирусных иммунных реакций. Вирус образует эозинофильные тельца-включения (тельца Негри, или Бабеша-Негри) в клетках коры, мозжечка и продолговатого мозга. Возбудитель хорошо переносит низкие температуры, но быстро погибает при кипячении, высыхании, под действием ультрафиолетовых лучей.

Эпидемиология. Бешенство присутствует на всех континентах за исключением Антарктиды. Встречается более чем в 150 странах. От данной инфекции ежегодно умирают в мире более 55 000 чел., преимущественно в Азии и Африке. Дети в возрасте до 15 лет составляют 40% людей, подвергающихся укусам животных с подозрением на бешенство. Бешенство включено в группу "забытых тропических болезней" (ЗТБ), которые преимущественно поражают неимущие и уязвимые группы населения,

проживающие в отдаленных сельских районах. Приблизительно 80% случаев заболевания людей происходит в сельской местности. Жертвами заболевания часто становятся дети в возрасте от 5 до 14 лет.

Источник инфекции. В подавляющем большинстве случаев смерти людей от бешенства источник инфекции – собаки, на которых приходится до 99% всех случаев передачи бешенства людям. На американском континенте большинство случаев смерти людей от бешенства в настоящее время вызвано заражением от летучих мышей, поскольку передачу инфекции от собак в этом регионе в основном удалось прервать. Кроме того, бешенство летучих мышей представляет все большую угрозу для здоровья людей в Австралии и Западной Европе. Случаи смерти людей в результате контактов с лисицами, енотами, скунсами, шакалами, мангустами и другими видами диких хищных животных, являющихся носителями бешенства, происходят очень редко, а сведения, подтверждающие передачу бешенства через укусы грызунов, отсутствуют.

Пути передачи. Заражение человека и животных происходит при непосредственном контакте с источниками возбудителя бешенства в результате укуса, ослюнения поврежденных и неповрежденных кожных покровов или наружных слизистых оболочек. С учетом характера резервуара возбудителя различают эпизоотии городского (основные распространители болезни – бродячие и безнадзорные собаки и кошки) и природного типов (основные распространители болезни – дикие хищные животные).

Патогенез. По периневральным пространствам и нервным волокнам вирус бешенства достигает ЦНС, а затем по тем же нервным стволам направляется на периферию. Возможны гематогенный и лимфогенный пути распространения возбудителя в организме. Избирательно связывается с ацетилхолиновыми рецепторами (приводит к повышению рефлекторной возбудимости, а затем к развитию параличей). В головном мозге формируются отек, кровоизлияния, дегенеративные и некротические изменения. Аналогичные изменения развиваются в среднем мозге, базальных ганглиях и

в мосту мозга. Максимальные поражения наблюдают в области IV желудочка.

Клиника. Продолжительность инкубационного периода зависит от локализации входных ворот вируса (места укуса, ослонения). Если входные ворота инфекции локализуются на лице или голове, инкубационный период длится 2 недели – 1 месяц. Наиболее длительным он бывает при поражении нижних конечностей – от 1 месяца до 1 года.

В клинической картине выделяют три периода: начальный (депрессивный), периоды возбуждения и параличей.

Начальный период (период депрессии). Характерно постепенное развитие заболевания. Иногда могут появляться предвестники заболевания, выражающиеся тянущими болями, жжением и зудом в месте уже давно зажившей раны, появляются краснота и отечность. Температура тела нормальная или субфебрильная. Пациент подавлен, замкнут, иногда раздражителен, отказывается от еды, жалуется на общее недомогание, головную боль, плохой сон. Появляются апатия, угнетенность, чувство страха и тревоги, боязнь смерти. В некоторых случаях пациенты отмечают чувство стеснения в груди.

Период возбуждения (стадия разгара заболевания). Сменяет через двое-трое суток период депрессии. Характерны субфебрильная температура тела, общее возбуждение, развитие типичных симптомов – гидрофобии, аэрофобии, акустофобии, фотофобии. Гидрофобия проявляется болезненным спазмом мускулатуры глотки и гортани при попытке выпить воды: если пациенту дать стакан воды, он жадно хватается его, но как только подносит ко рту, у него приостанавливается дыхание, он синееет и с криком отбрасывает стакан. Впоследствии при формировании стойкого рефлекса аналогичные спазмы возникают при виде и шуме текущей воды и даже при слове «вода». Аэрофобия, акустофобия, фотофобия – провоцирование пароксизмов даже легким движением воздуха, шумом, ярким светом. Пароксизмы длятся несколько секунд и сопровождаются мучительными судорогами лицевых мышц, выражением ужаса на лице, расширением зрачков. Пациент с криком откидывает голову

назад, его руки дрожат. Дыхание учащается, становится свистящим, неровным, с глубокими шумными вдохами. Из-за сильного слюнотечения он постоянно сплевывает. Приступы возбуждения во второй период болезни учащаются. Пациент худеет, отмечается повышенное потоотделение. Развиваются слуховые, зрительные и обонятельные галлюцинации. Второй период болезни длится 2-3 дня.

Паралитический период. Возбуждение сменяет апатия («зловещее успокоение»). Снижаются двигательные и чувствительные функции. Приступы судорог, гидрофобия, аэрофобия могут исчезнуть. Создается впечатление о наступлении улучшения состояния пациента. Однако на этом фоне быстро нарастает температура до высоких цифр, учащаются сердечные сокращения, падает АД, развиваются параличи конечностей и черепных нервов. Смерть наступает от паралича дыхательного и сердечно-сосудистого центров. Длительность паралитического периода варьирует от 1 до 3 дней.

Существуют две формы болезни:

Буйное бешенство проявляется в виде гиперактивности, возбужденного поведения, гидрофобии (водобоязни) и иногда аэрофобии (боязни сквозняков или свежего воздуха). Смерть наступает через несколько дней в результате остановки сердечно-легочной деятельности.

На *паралитическое бешенство* приходится около 20% всех случаев заболевания у людей. Эта форма бешенства протекает менее выражено и обычно дольше, чем буйная форма. Для нее характерно постепенное развитие паралича мышц, начиная с места укуса или царапины. Медленно развивается кома, в конечном итоге наступает смерть. При паралитической форме бешенства часто ставится неверный диагноз, что способствует занижению данных о болезни.

Диагностика. Имеющиеся на данный момент средства диагностики не подходят для выявления инфицирования бешенством до появления клинических симптомов болезни, постановка диагноза может быть затруднена вплоть до появления таких типичных признаков бешенства, как гидрофобия или аэрофобия. Прижизненное и посмертное

подтверждение бешенства у людей может осуществляться с помощью разных диагностических методик, направленных на выявление целого вируса, вирусных антигенов или нуклеиновых кислот в инфицированных тканях (мозге, коже или слюне).

Метод ретроспективной диагностики – гистологическое исследование срезов головного мозга умершего для обнаружения телец Бабеша-Негри. Для выделения вируса используют мышей-сосунков, которых заражают интрацеребрально исследуемым материалом и наблюдают не менее 28 дней. Гибель животных через 6-7 дней позволяет предположить наличие вируса бешенства.

Подозрение на наличие у пациента бешенства обосновано при клинической картине энцефалита или восходящего паралича в сочетании с анамнестическими данными об укусе животным (или контакте с летучими мышами – их укусы могут быть не замечены человеком).

Диагностическое подтверждение бешенства – положительная реакция флюоресценции на наличие антител к вирусу бешенства в образце кожи с затылка. Диагноз также может быть установлен по ПЦР образцов спинномозговой жидкости (СМЖ), слюне или тканях. Образцы для тестирования на антитела к бешенству включают сыворотку и СМЖ.

Дифференциальный диагноз. Столбняк, энцефалиты, ботулизм, истерии, алкогольный делирий.

Лечение. Этиотропная терапия не разработана. Лечение патогенетическое и симптоматическое, заключается в применении сильнодействующих седативных препаратов (например, кетамина и мидазолама) и обеспечении покоя. Смерть, как правило, наступает через 3-10 дней от появления симптомов заболевания. Случаи выздоровления после появления симптомов бешенства единичны, в большинстве случаев заболевшие прошли иммунопрофилактику до появления симптомов. Имеются данные, которые показывают, что введение вакцины против бешенства и иммуноглобулина после появления симптомов заболевания может привести к еще более тяжелому течению болезни.

Профилактика бешенства бывает постконтактной и предконтактной.

Постконтактная профилактика бешенства. Под контактом подразумевается любой укус с нарушением целостности кожного покрова или попадание слюны животного на поврежденную кожу или слизистые оболочки. Рану следует немедленно и тщательно промыть водой с мылом или раствором бензалкония хлорида. Глубокие раны промывают водой с мылом под умеренным давлением. Повязку, как правило, не накладывают.

Постконтактная профилактика с применением антирабической вакцины и антирабического иммуноглобулина проводится в зависимости от вида животного, нанесшего укус, обширности поражения и конкретных обстоятельств. Одновременно с проведением постконтактной профилактики мозг животного исследуют на наличие вируса.

С целью постконтактной профилактики место укуса обкалывают раствором антирабического иммуноглобулина в дозе 20 МЕ/кг массы тела; если расчетный объем слишком велик для введения в дистальные отделы (например, пальцы, нос), часть раствора можно ввести внутримышечно. Постконтактная профилактика сопровождается введением антирабической вакцины (вакцина диплоидных клеток человека [ВДКЧ]) для активной иммунизации. ВДКЧ вакцину вводят 4 раза внутримышечно по 1 мл (предпочтительно в область дельтовидной мышцы), начиная со дня укуса (день 0); если вводился также и иммуноглобулин, вакцину вводят в другую конечность. Следующие дозы вакцины вводят на 3, 7 и 14-й день. У пациентов с иммунодефицитом проводится и пятое введение – на 28-й день. Для более точной оценки рисков, связанных с прекращением вакцинации, определяют титр антирабических антител.

Первичная профилактика бешенства. Применение антирабической вакцины рекомендуется для предконтактной профилактики у лиц из группы риска, включая ветеринаров, дрессировщиков животных, спелеологов, людей,

контактирующих с вирусом, а также путешествующих в эндемичные районы.

Внутримышечно вводится в целом 3 дозы, по 1 мл в первый день, затем на седьмой день и далее – между 21 и 28-м днями. Вакцинация в некоторой степени обеспечивает пожизненную защиту. Однако защита уменьшается со временем, но, если воздействие будет продолжаться, рекомендуется серологическое тестирование каждые 6 месяцев (при постоянном воздействии факторов риска инфицирования) или каждые 2 года (при частом воздействии), вводится усиленная доза вакцины при титре антител ниже определенного уровня. В РБ используется культуральная инактивированная вакцина от бешенства, на основе вакцинного вируса бешенства штамма Внуково-32, выращенного в первичной культуре клеток почек сирийских хомячков. Вводится по 1,0 мл в 0, 3, 7, 14, 30 и 90 день.

2.8.6 Сибирская язва

Сибирская язва – особо опасная инфекционная болезнь животных и человека. Характеризуется интоксикацией, развитием серозно-геморрагического воспаления кожи, лимфатических узлов и внутренних органов; протекает в кожной или септической форме.

Коды по МКБ-10:

A22 Сибирская язва.

A22.0 Кожная форма сибирской язвы.

A22.1 Легочная форма сибирской язвы.

A22.2 Желудочно-кишечная форма сибирской язвы.

A22.7 Сибиреязвенный сепсис.

A22.8 Другие формы сибирской язвы.

A22.9 Сибирская язва неуточненная.

Этиология. Возбудитель – *Bacillus anthracis* – крупная неподвижная палочка, аэроб или факультативный аэроб, имеющий капсулу и хорошо растущий на питательных средах. Вегетативные формы быстро погибают без доступа кислорода, при прогревании до 80°C и под воздействием обычных концентраций хлора, формальдегида, ртути дихлорида

(сулемы). Во внешней среде при температуре 12-14°C и доступе кислорода образует споры, устойчивые к высоким температурам, высушиванию и дезинфицирующим средствам. Протеиновый комплекс экзотоксина кодируется термочувствительной плазмидой, включает 3 компонента: летальный токсин (LF) – обладает цитотоксическим действием, вызывает лизис макрофагов, дисфункцию эндотелиоцитов и отек лёгких; отечный фактор (EF) – проявляет эффект кальмодулиннезависимой аденилциклазы и повышает концентрацию цАМФ, вызывает развитие отеков, подавляет функцию нейтрофилов, активирует продукцию медиаторов воспалений; протективный антиген (РА) – взаимодействует с мембранами клеток-мишеней, образуя мембранные поры для проникновения компонентов токсина в цитоплазму клетки.

Эпидемиология. Заболевание широко распространено во многих странах Азии, Африки, Южной Америки, в странах Европы и США регистрируются единичные случаи этой болезни.

Источник инфекции. Источник инфекции – больные домашние животные: крупный рогатый скот, лошади, ослы, овцы, козы, олени, верблюды, свиньи.

Пути передачи. Заражение человека происходит при уходе за больными животными, в процессе их убоя, снятия шкур, разделки туш, кулинарной обработки мяса, уборки и уничтожения трупов, при хранении, транспортировке, первичной переработке и реализации контаминированного животного сырья. Возможно заражение человека при контакте с контаминированной почвой, а также аспирационным и трансмиссивным путями.

Патогенез. Воротами инфекции чаще служит кожа. Обычно возбудитель внедряется в кожные покровы верхних конечностей и головы. Уже через несколько часов после заражения начинается размножение возбудителя в месте ворот инфекции (в коже). При этом возбудители образуют капсулы и выделяют экзотоксин, который вызывает плотный отек и некроз. Из мест первичного размножения возбудители по лимфатическим сосудам достигают регионарных

лимфатических узлов, а в дальнейшем возможно гематогенное распространение микробов по разным органам.

При аэрогенном заражении споры фагоцитируются альвеолярными макрофагами, затем они попадают в медиастинальные лимфатические узлы, где происходит размножение и накопление возбудителя, некротизация лимфатических узлов средостения, что ведет к геморрагическому медиастиниту и бактериемии.

При употреблении инфицированного мяса (или недостаточно прогретого) споры проникают в подслизистую оболочку и регионарные лимфатические узлы. Развивается кишечная форма сибирской язвы, при которой возбудители также проникают в кровь и заболевание переходит в септическую форму.

Классификация. Единой общепринятой классификации сибирской язвы нет. В практических целях наиболее приемлема классификация, основанная на клинко-патогенетическом принципе. Развитие клинической формы зависит от дозы возбудителя, пути заражения и силы иммунного ответа макроорганизма. Выделяют кожную, кишечную, лёгочную, генерализованную (септическую) формы болезни. Генерализованная форма делится на первично-генерализованную и вторично-генерализованную формы.

Клиника. Инкубационный период колеблется от нескольких часов до 8 дней.

Кожная форма подразделяется на: карбункулёзную, эдематозную, буллёзную и эризипелоидную.

Карбункулёзная форма характеризуется местными изменениями в области ворот инфекции. Вначале в месте поражения возникает красное пятно, которое приподнимается над уровнем кожи, образуя папулу, переходящую в везикулу, через некоторое время превращающуюся в пустулу, а затем в язву. Процесс протекает быстро, с момента появления пятна до образования пустулы проходит несколько часов. Местно отмечается зуд и жжение. Содержимое пустулы часто имеет темный цвет за счет примеси крови. При нарушении целостности пустулы (чаще при расчесах) образуется язва,

которая покрывается темной коркой. Вокруг центрального струпа располагаются в виде ожерелья вторичные пустулы, при разрушении которых размеры язвы увеличиваются (симптом ожерелья). Вокруг язвы отмечается отек и гиперемия кожи, особо выраженные при локализации процесса на лице. Характерно снижение или полное отсутствие чувствительности в области язвы.

Признаки общей интоксикации (лихорадка до 40°C, общая слабость, головная боль, адинамия, тахикардия) выражены лишь у 50% пациентов и появляются к концу первых началу вторых суток болезни. Лихорадка сохраняется, как правило, в течение 5-7 дней. Местные изменения в области язвы постепенно заживаю и к концу 2-3 недели струп отторгается. Увеличение числа язв заметного влияния на степень тяжести течения заболевания не оказывает.

Эдематозная форма наблюдается редко и характеризуется развитием отека без видимого карбункула в начале болезни. Заболевание протекает более тяжело, с выраженными проявлениями общей интоксикации. Позднее на месте плотного безболезненного отека появляется некроз кожи, который покрывается струпом.

Буллёзная форма характеризуется тем, что на месте типичного карбункула в области ворот инфекции образуются пузыри, наполненные геморрагической жидкостью. Они возникают на воспаленном инфильтрированном основании. Пузыри достигают больших размеров и вскрываются лишь на 5-10 день болезни. На их месте образуется обширная некротическая (язвенная) поверхность. Эта разновидность сибирской язвы протекает с высокой лихорадкой и выраженными симптомами общей интоксикации.

Эризипеллоидная форма. Особенность ее – образование большого количества беловатых пузырей, наполненных прозрачной жидкостью, расположенных на припухшей, покрасневшей, но безболезненной коже. После вскрытия пузырей остаются множественные язвы, которые быстро подсыхают. Эта разновидность характеризуется более легким течением и благоприятным исходом.

Легочная форма сибирской язвы начинается остро, протекает тяжело и даже при современных методах лечения может закончиться летально. Инкубационный период варьирует от 3 до 6 дней. Среди полного здоровья возникает потрясающий озноб, температура тела быстро достигает высоких цифр (40°C и выше), отмечаются конъюнктивит (слезотечение, светобоязнь, гиперемия конъюнктив), катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (чихание, насморк, хриплый голос, кашель). Состояние пациентов с первых часов болезни становится тяжелым, появляются сильные колющие боли в груди, одышка, цианоз, тахикардия (до 120-140 уд/мин), артериальное давление понижается. В мокроте наблюдается примесь крови. Над легкими определяются участки притупления перкуторного звука, сухие и влажные хрипы, иногда шум трения плевры. У части пациентов (до 50%) развивается геморрагический менингит, сопровождающийся нарушением сознания вплоть до делирия и комы.

Кишечная форма. Инкубационный период составляет от 1 до 7 дней. Данная форма сибирской язвы характеризуется общей интоксикацией, повышением температуры тела, болями в эпигастрии, поносом и рвотой. При орофарингеальном варианте кишечной формы сибирской язвы отек и некроз тканей развиваются в области шеи. В рвотных массах и в испражнениях может быть примесь крови. Живот вздут, резко болезненный при пальпации, выявляются признаки раздражения брюшины. Состояние пациента прогрессивно ухудшается и при явлениях инфекционно-токсического шока пациенты умирают.

Генерализованная форма сибирской язвы протекает с высокой температурой тела, выраженными признаками интоксикации, развитием инфекционно-токсического шока, токсемии, геморрагического менингита с последующей смертью через непродолжительное время. Летальность достигает 100%.

Диагностика должна проводиться с учетом данных о наличии профессионального риска и возможного контакта с инфекционным агентом. Используют:

- бактериологическое исследование отделяемого язв, пустул, мокроты, крови, рвотных масс, кала на *Bacillus anthracis*;
- микроскопическое исследование мазков, окрашенных по Граму, из отделяемого язв, пустул, мокроты, рвотных масс, кала на возбудителя – грамположительную палочку;
- прямой метод люминесцирующих антител (ПМЛА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) из отделяемого язв, пустул, мокроты, рвотных масс;
- определение антител классов M, G (IgM, IgG) к возбудителю сибирской язвы (*Bacillus anthracis*). Диагностические титры специфических антител более чем у 90% пациентов с кожной формой сибирской язвы начинают выявляться с третьей недели и определяются на протяжении 6 месяцев от начала болезни.
- ИФА, используемый для определения IgG антител к протективному антигену *B. anthracis*, высокочувствительный (98,6%) метод, однако специфичность его составляет около 80%. Обнаружение методом ИФА четырехкратного нарастания титра специфических антител к летальному токсину *B. anthracis* в парных сыворотках, взятых с интервалом в 4 недели, а также однократное обнаружение антител в титре 1:32, также свидетельствует о сибирской язве.
- *Дополнительный тест* – внутрикожная проба с антраксином, учет через 24-48 часов после введения. Положительный результат – инфильтрат диаметром 10 мм и более, не исчезающий после 48 часов. Положителен к концу 1-й недели, ретроспективная диагностика.

При наличии признаков поражения легких необходимо провести рентгеновское исследование (или КТ). На рентгенограмме, как правило, видно расширение средостения (из-за увеличенных геморрагических

лимфатических узлов) и плевральный экссудат. Инфильтрация лёгких не характерна.

Дифференциальный диагноз. Дифференцировать необходимо от фурункула, карбункула, рожи, в частности, от буллезной формы. Легочную (ингаляционную) форму сибирской язвы дифференцируют от легочной формы чумы, туляремии, мелиоидоза, легионеллеза и тяжелых пневмоний другой этиологии. Гастроинтестинальную форму сибирской язвы, учитывая неспецифичность ее ранних клинических проявлений, необходимо дифференцировать с язвенным кровотечением, брюшным тифом, кишечной формой туляремии, острыми инфекционными диареями разной этиологии.

Лечение. Используются антибактериальные препараты.

Кожная форма. ЛС выбора (7-10 дней): ципрофлоксацин – 500 мг внутрь, 2 раза/сут; доксициклин – 100 мг внутрь, 2 раза/сут; левофлоксацин – 700 мг внутрь, 1 раз/сут; амоксициллин – 1000 мг внутрь, 3 раза/сут (назначают только при микробиологически доказанной чувствительности).

Альтернативные ЛС (7-10 дней): клиндамицин – 600 мг внутрь 3 раза/сутки.

В случае заражения в результате биотеррористического воздействия и невозможности исключить вдыхание спор возбудителя курс антибактериальной терапии продолжают до 60 дней.

При легочной форме сибирской язвы назначают: ципрофлоксацин – 400 мг в/в, 3 раза/сут в сочетании с клиндамицином – 900 мг в/в, 3 раза/сут или с линезолидом – 600 мг в/в, 2 раза/сут – 14 дней или до клинической стабилизации, затем ципрофлоксацин – 500 мг внутрь, 2 раза/сут или доксициклин – 100 мг внутрь, 2 раза/сут – до 60 дней.

Альтернативные ЛС: левофлоксацин – 750 мг в/в 1 раз/сут (или моксифлоксацин 400 мг в/в 1 раз/сут) в сочетании с клиндамицином – 900 мг в/в 3 раза/сут или с линезолидом – 600 мг в/в 2 раза/сут – 14 дней или до клинической стабилизации, затем ципрофлоксацин – 500 мг внутрь 2 раза/сут или доксициклин – 100 мг внутрь 2 раза/сут – до 60 дней.

При микробиологически доказанной чувствительности: фторхинолоны и доксициклин могут быть заменены на бензилпенициллин 4 млн ЕД в/в каждые 4 часа.

Кортикостероиды (3-5 дней при отеке легких): преднизолон – 50-150 мг в/в или дексаметазон – 8-24 мг в/в.

Посиндромное лечение: коррекция нарушений гемостаза, электролитных нарушений, синдрома интоксикации, дыхательной недостаточности.

При кишечной форме назначают в качестве ЛС выбора: цiproфлоксацин – 400 мг в/в, 3 раза/сут, в сочетании с клиндамицином – 900 мг в/в, 3 раза/сут или с линезолидом – 600 мг в/в, 2 раза/сут – 14 дней или до клинической стабилизации, затем цiproфлоксацин – 500 мг внутрь, 2 раза/сут или доксициклин – 100 мг внутрь, 2 раза/сут – до 60 дней. Альтернативные ЛС: левофлоксацин – 750 мг в/в, 1 раз/сут (или моксифлоксацин – 400 мг в/в, 1 раз/сут) в сочетании с клиндамицином – 900 мг в/в, 3 раза/сут или с линезолидом – 600 мг в/в, 2 раза/сут – 14 дней или до клинической стабилизации, затем цiproфлоксацин – 500 мг внутрь, 2 раза/сут или доксициклин – 100 мг внутрь, 2 раза/сут – до 60 дней.

При микробиологически доказанной чувствительности: фторхинолоны и доксициклин могут быть заменены на бензилпенициллин – 4 млн ЕД в/в, 4 раза/сутки. Коррекция водно-солевого баланса.

Для лечения лёгочной формы сибирской язвы также может быть использовано в/в введение противосибиреязвенного человеческого иммуноглобулина в сочетании с антибиотиками. При развитии некроза кишечника и (или) почечной недостаточности – госпитализация в хирургическое отделение.

Профилактика

1. *Специфическая.* Важное значение имеет вакцинация людей и животных сухой живой сибиреязвенной вакциной.

2. *Неспецифическая.* Профилактические мероприятия осуществляют в тесном контакте с ветеринарной службой. Выявленных больных животных следует изолировать, их трупы сжигать; инфицированные объекты необходимо обеззараживать.

Для дезинфекции шерсти и меховых изделий применяется камерная дезинфекция. Лица, находившиеся в контакте с больными животными или заразным материалом, подлежат активному врачебному наблюдению в течение 2 недель.

2.8.7 Столбняк

Столбняк (tetanus) – сопрозоозная острая инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя, вызываемая действием токсина анаэробной спороносной палочки *Clostridium tetani* при ее проникновении через дефект кожи или слизистых оболочек и характеризующаяся поражением нервной системы, тоническим напряжением скелетной мускулатуры и развитием генерализованных тетанических судорог.

Коды по МКБ-10:

A35 Столбняк.

A33 Столбняк новорожденного.

A34 Акушерский столбняк.

Этиология. Возбудитель столбняка – *Clostridium tetani* – грамположительная спорообразующая облигатно анаэробная бактерия рода клостридий, продуцирующая экзотоксин (тетаноспазмин) и гемолизин. Это подвижная крупная тонкая палочка с закругленными концами длиной 4-8 микрон и шириной 0,3-0,8 микрона, имеющая до 20 тонких жгутиков. Клеточная стенка столбнячной палочки включает О- и Н-антигены. По Н-антигену выделяют 10 сероваров. Все серовары продуцируют идентичные по своим антигенным свойствам токсины: тетаноспазмин и тетанолизин.

При доступе кислорода и температуре ниже 4°C образует споры, которые устойчивы к внешнему воздействию, выдерживают нагревание до 90°C в течение 2 часов, при кипячении погибают через 1-3 часа, в сухом состоянии выдерживают нагревание до 150°C, в морской воде живут до 6 месяцев. В испражнениях, почве, на предметах сохраняются больше 10 лет. При отсутствии кислорода, температуре 37°C и достаточной влажности споры прорастают в малоустойчивую вегетативную форму.

Все серовары *Cl. tetani* продуцируют идентичные по своим антигенным свойствам токсины: тетаноспазмин, тетанолизин и протеин, усиливающий синтез ацетилхолина.

Тетаноспазмин – чрезвычайно сильнодействующий нейротоксин, являющийся причиной мышечных спазмов. Тетаноспазмин разрушается при нагревании, воздействии солнечного света, в щелочной среде, не всасывается через слизистую оболочку кишечника, в связи с чем безопасен при проглатывании.

Столбнячный токсин – один из сильнейших природных нейротропных ядов, уступающий по силе действия разве что ботулотоксину.

Попадание экзотоксина в ЖКТ не приводит к развитию болезни.

Эпидемиология. Заболевание распространено во всех регионах мира, но наиболее часто в сельскохозяйственных регионах мира с достаточной влажностью климата. Считается, что в мире учитывается лишь 10% реальной заболеваемости. Наибольшее распространение столбняк имеет в странах с жарким и влажным климатом, где отсутствуют или недостаточно применяются средства дезинфекции и профилактические прививки, то есть в бедных регионах Африки, Азии и Латинской Америки. У жителей тропических стран, преимущественно Азии и Африки, возбудитель столбняка часто проникает в организм во время ритуальных проколов ушей и крыльев носа. Значительную эпидемиологическую роль играют некоторые паразитарные болезни, сопровождающиеся изъязвлением кожи. В странах с невыраженной сменой сезонов заболевание встречается круглогодично, а в регионах с умеренным и континентальным климатом имеет ярко выраженный сезонный характер. Частота заболеваемости составляет 10-50 случаев на 100 000 населения в развивающихся странах и 0,1-0,6 в странах с обязательной иммунопрофилактикой. Наиболее высокий уровень летальности при столбняке наблюдается в Тринидаде и Тобаго, Таиланде, на Цейлоне и на Ямайке.

Основная группа риска по столбняку – сельскохозяйственные рабочие, которые составляют 80-85%.

К группе риска следует отнести также детей дошкольного возраста, которые во время игр в песочницах непосредственно контактируют с почвой. В этой связи даже незначительные ранения могут быть опасны в плане возможного заражения столбнячной палочкой.

Источник инфекции. Наибольшая обсемененность столбнячной палочкой наблюдается в сельскохозяйственных районах с достаточной влажностью, где присутствует загрязненность почвы фекалиями.

Пути передачи. Выделяясь с испражнениями травоядных животных и попадая в почву, *Cl. tetani* вскоре превращаются в споры, которые начинают прорастать только после проникновения в рану при наличии в ней анаэробных условий. При высокой температуре окружающей среды и большой влажности столбнячная палочка может вегетировать и в почве. В этом случае ее вирулентность резко возрастает. Передача возбудителя столбняка от больного к здоровому человеку никогда не происходит и, следовательно, столбняк не является контагиозным заболеванием. Входными воротами для *Cl. tetani* могут быть трофические язвы голени, травмы среднего уха, ранение конъюнктивы, раны после экстракции зубов.

Патогенез. Входные ворота столбняка:

- любое повреждение кожи или слизистых оболочек, в том числе ожоги, отморожения, огнестрельные раны;
- хронические инфекционно-воспалительные поражения кожи (трофические язвы) – потертости, микротрещины кожи;
- внебольничные акушерско-гинекологические манипуляции.

Идиопатический (криптогенный) столбняк с неустановленными входными воротами чаще всего развивается после попадания в подошвенные трещины или через микротравмы кожи, которые заживают самостоятельно еще до появления первых симптомов заболевания. Попадая в организм через повреждения наружных покровов, споры возбудителя столбняка остаются в месте входных ворот. При наличии анаэробных условий (некротические ткани, сгустки крови,

ишемия, инородные тела, флора, потребляющая кислород) и отсутствии достаточного уровня иммунной защиты споры прорастают в вегетативные формы. После этого начинается активная продукция столбнячного экзотоксина. Тетаноспазмин гематогенным, лимфогенным и периневральным путями распространяется по организму и фиксируется в нервной ткани. Он избирательно блокирует тормозящее действие вставочных нейронов на мотонейроны прежде всего в двигательных клетках передних рогов спинного мозга. Импульсы, спонтанно возникающие в мотонейронах, беспрепятственно проводятся к поперечнополосатым мышцам, обуславливая их тоническое напряжение.

Блокада нейронов ретикулярной формации ствола мозга способствует торможению парасимпатической нервной системы, что приводит к активации симпатической нервной системы. Это, в свою очередь, вызывает повышение температуры тела, артериальную гипертензию и выраженное потоотделение, вплоть до развития дегидратации организма. Постоянное мышечное сокращение сочетается с нарушениями микроциркуляции. Формируется порочный круг: метаболический ацидоз и нарушения микроциркуляции ведут к развитию судорог, а судорожный синдром усугубляет метаболический ацидоз и нарушения микроциркуляции. Если пациент не умирает на «пике» судорожного приступа от остановки дыхания и сердечной деятельности, то при дальнейшем течении болезни причинами смерти могут быть прямое действие токсина на дыхательный и сосудодвигательный центры в сочетании с глубокими метаболическими нарушениями, а также гнойно-септические осложнения.

Классификация

По входным воротам: раневой, ожоговый, послеродовой, постинъекционный; послеоперационный.

По распространенности:

1. Общий: первично-общая форма, нисходящий, восходящий.
2. Местный: конечностей, головы, туловища, сочетанный.

По клиническому течению: острый, молниеносный, хронический, стертая форма.

По тяжести течения: легкий, средней тяжести, тяжелый, особо тяжелый (энцефалитический, акушерский, неонатальный).

Критерии тяжести столбняка:

- 1) длительность инкубационного и начального периодов;
- 2) выраженность и длительность симптомов заболевания.

Легкая степень: инкубационный период 3 недели, обращение за медицинской помощью на 5-7 день заболевания, симптомы выражены слабо и самостоятельно исчезают через 2-3 недели, приступы судорог отсутствуют или редкие, субфебрильная температура тела.

Средняя степень: инкубационный период 2 недели, начальный – более 4 суток, госпитализация на 4-5 день заболевания, тахикардия, повышение температуры тела до высоких цифр, частота судорог не превышает 1-2 эпизода в час, а их длительность не более 15-30 секунд, продолжительность острого периода болезни – до 3 недель.

Тяжелая степень: инкубационный период 9-15 суток, начальный – 3-4 суток, госпитализация на 2-3 день заболевания, постоянная лихорадка, приступы судорог каждые 5-30 минут продолжительностью 1-3 минуты с выраженной гипоксией, поражением сосудодвигательного центра, развитием пневмонии, острый период продолжается более 3 недель.

Особо тяжелая степень: инкубационный период 5-8 суток, начальный – 1-1,5 суток, госпитализация в первый день заболевания с выраженной картиной, приступы судорог сопровождаются эпизодами асфиксии, температура тела 40-42°C.

Головной столбняк Бруннера – клиническая форма столбняка, характеризующаяся преимущественно судорогами мышц лица и шеи, спазмами глотательной мускулатуры, мышц голосовой щели, диафрагмы и межреберных мышц.

Головной столбняк Розе – клиническая форма столбняка, возникающая при заражении через рану головы или шеи, проявляющаяся параличом лицевого нерва на стороне поражения.

Клиника. В первые дни от начала заболевания пациенты могут предъявлять жалобы на затруднение при открывании рта, невозможность размыкания челюстей, затрудненное глотание, тянущие боли и мышечные подергивания в области раны, выраженные мышечные боли, стойкую бессонницу, повышение температуры тела.

При общем (генерализованном) столбняке различают четыре периода заболевания: инкубационный, начальный, разгара и выздоровления.

Инкубационный период при столбняке составляет около 8 суток. При этом, чем более удален очаг инфекции от центральной нервной системы, тем продолжительнее инкубационный период. Чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает заболевание. Инкубационный период столбняка новорожденных составляет от 5 до 14 суток, иногда от нескольких часов до 7 дней. Заболеванию могут предшествовать головная боль, раздражительность, потливость, напряжение и подергивание мышц в области раны. Непосредственно перед манифестацией болезни отмечаются озноб, бессонница, зевота, боли при акте глотания, миалгия, потеря аппетита. Однако инкубационный период может протекать бессимптомно. Длительность инкубации определяется следующими показателями: токсигенностью возбудителя, скоростью и количеством выработанного токсина.

Инкубационный период столбняка тесно связан с локализацией входных ворот. Короткая инкубация имеет место при внедрении столбнячной палочки в области ранений головы. Начальный период продолжается до 2 дней. Наиболее ранний симптом – появление тупых тянущих болей в области входных ворот инфекции, где к этому времени может наблюдаться полное заживление раны. Практически одновременно или спустя 1-2 дня появляется тризм – напряжение и судорожное сокращение жевательных мышц, которые затрудняют размыкание челюстей. В тяжелых случаях зубы крепко стиснуты и открыть рот невозможно.

Признаки начального периода столбняка:

- 1) затруднение открывания рта;

- 2) кратковременные судороги в месте входных ворот;
- 3) боли в жевательных мышцах;
- 4) тризм жевательной мускулатуры;
- 5) фарингоспазм.

Перечисленные симптомы появляются на фоне повышенной температуры и общей интоксикации. При среднетяжелой форме столбняка инкубационный и начальный периоды болезни длятся более 4 суток. Апноэтические кризы не наблюдаются. Для особо тяжелой формы генерализованного столбняка характерны короткие сроки инкубации и начального периода. Характерны выраженные и частые судороги с тяжелыми расстройствами дыхания, симптомы глубокой интоксикации, высокая температура, профузная потливость, тахикардия и гипотония. Молниеносный столбняк имеет период инкубации менее 2 суток, а смерть пациента наступает через 6-7 часов.

Период разгара болезни продолжается 8-12 дней, в тяжелых случаях до 2-3 недель. Его длительность зависит от своевременности оказания медицинской помощи, ранних сроков начала лечения, предшествующей вакцинации. Развиваются тризм и судороги мимических мышц, вследствие чего у пациента появляется сардоническая улыбка – *risus sardonius* – брови подняты, губы растянуты, углы рта опущены, гримаса выражает одновременно улыбку и плач. Далее развивается клиническая картина с вовлечением мускулатуры спины и конечностей – опистотонус. Возникает затруднение глотания из-за спазма мышц глотки и болезненная ригидность мышц затылка. Ригидность распространяется в нисходящем порядке, захватывая мышцы шеи, спины, живота и конечностей. Возникают болезненные судороги, вначале ограниченные, а затем распространяющиеся на большие группы мышц, которые длятся от нескольких секунд до нескольких минут. В легких случаях судороги возникают несколько раз в сутки, в тяжелых – длятся почти непрерывно. Судороги появляются спонтанно или при незначительных раздражениях (прикосновения, свет, голос). Во время развития опистотонуса пациенты испытывают панический страх, кричат,

стонут от боли. В периоды между судорогами расслабления мышц не происходит. Сознание сохранено, отмечается обильное потоотделение, стойкая бессонница, могут возникать апноэ, цианоз, асфиксия. Спазмы мышц приводят к затруднению или полному прекращению функций дыхания, глотания, дефекации и мочеиспускания, расстройству кровообращения и развитию застойных явлений во внутренних органах, резкому усилению обмена веществ, нарушению сердечной деятельности. Отмечается гипертермия до 40-41°C.

Иногда в судорожные сокращения вовлекается латеральная группа мышц, и туловище изгибается в сторону. Такое положение называется плейростотонус. Редко судорожные припадки захватывают сгибатели головы, туловища и конечностей. Тогда тело пациента принимает позу, напоминающую внутриутробное положение плода – эмпростотонус.

При столбняке различают три степени судорог:

- 1) слабая степень – спазм без судорог;
- 2) умеренная степень – выраженные судороги;
- 3) тяжелая степень – частые судороги в сочетании с дыхательными расстройствами на фоне высокой лихорадки.

Тризм, сардоническая улыбка и дисфагия – классическая триада симптомов (триада Гиппократата), которая не встречается при других болезнях и позволяет в ранние сроки диагностировать столбняк. В период разгара болезни продолжает усиливаться напряжение поперечнополосатой мускулатуры. Отмечается блефароспазм и сужение глазных щелей. На лбу появляются поперечные складки, углы рта оттягиваются кверху. Тризм жевательных мышц настолько усиливается, что нередко ведет к полному смыканию челюстей.

Период выздоровления характеризуется медленным постепенным снижением силы и количества судорог и напряжения скелетных мышц. Может продолжаться до 2 месяцев. Исчезновение тонического напряжения мышечных групп, как и его возникновение, происходит сверху вниз, то есть вначале исчезают гипертонус мимических мышц, изменяется выражение лица пациента, последовательно уменьшается тризм,

ригидность мышц затылка, спины, поясницы, исчезает опистотонус. Первыми всегда ослабевают и исчезают клонические судороги, но еще несколько дней сохраняется болезненное напряжение поперечнополосатых мышц нижней половины туловища и сгибателей нижних конечностей. Обычно через 4-5 дней после полного исчезновения клонико-тонических судорог пациенты садятся в постели, а еще через 3-5 дней могут самостоятельно передвигаться. В то же время еще 1,5-2 недели сохраняется некоторая ригидность поперечнополосатой мускулатуры. Наиболее частая причина летального исхода при столбняке – асфиксия вследствие спазма дыхательных мышц, голосовой щели и диафрагмы, на втором месте – паралич миокарда. В отдельных случаях причинами смерти могут быть острый инфаркт миокарда, пневмония, сепсис, эмболия легочной артерии.

Диагностика. Клиническая картина столбняка достаточно специфична для постановки диагноза, а лабораторные методы исследования имеют второстепенное значение. Для диагностики столбняка имеют значение следующие специфические особенности:

1. Отсутствует бактериологическое подтверждение диагноза ввиду исчезновения возбудителя из раны, тетанотоксина из кровеносного русла и лимфы к началу развития болезни.

2. Наличие продромальных синдромов и патогномоничность «классической триады» Гиппократова, определяющейся в 100% наблюдений при генерализации судорожного синдрома.

3. Отсутствие нарушения сознания.

4. Непрерывное нарастание появившихся клинических симптомов без «светлых» промежутков.

5. Отсутствие поражения мелких мышц кистей и стоп.

6. Напряжение мышц брюшного пресса.

7. Нарастание судорожной активности в нисходящем порядке.

8. Наличие клонико-тонических судорог и гиперпирексия.

В общем анализе крови отмечаются нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, анэозинофилия при сочетании столбняка с другими инфекционными заболеваниями. В общем анализе мочи – повышение удельного веса, протеинурия. При биохимических методах исследования выявляют метаболический ацидоз, снижение резервной щелочности. Степень изменения этих показателей коррелирует с тяжестью течения заболевания. На фоне судорожного синдрома и дегидратации отмечаются азотемия, креатининемия, нарушения водно-электролитного баланса. При легких и среднетяжелых формах столбняка по данным ЭЭГ превалируют явления перевозбуждения, характеризующиеся увеличением амплитуды и частоты ритмов.

По мере прогрессирования болезни амплитуда и частота волн снижается, возникают медленные волны, свидетельствующие об угнетении функции коры и гипоксии головного мозга.

По данным ЭКГ регистрируют синусовую тахикардию, нарушения сердечного ритма, отрицательный зубец Т.

При рентгенографии органов грудной клетки возможны признаки пневмонии. Экзотоксин столбнячной палочки не всегда может быть выявлен в плазме, а наличие антител к столбняку может быть следствием предшествующей вакцинации. Нарастание титра антител к токсину может быть незначительным даже при генерализованной форме столбняка.

Серологическая диагностика, особенно на начальной стадии заболевания, практически неинформативна, поскольку иммунная система инфицированного пациента может не реагировать на столбнячный токсин. Возбудителя заболевания возможно выявить при бактериологической диагностике, которая включает гистологическое исследование тканей, полученных при первичной хирургической обработке ран, и микроскопическое исследование мазков-отпечатков.

Микробиологическая диагностика столбняка заключается в проведении пробы на мышах для выявления экзотоксина в материале, полученного от болеющего. В ходе исследования одной группе животных вводят фильтрат нативной культуры, другой – нейтрализованный противостолбнячной

антитоксической сывороткой. При наличии тетаноспазмина мышцы первой группы погибают.

Дифференциальный диагноз. Сходную клиническую со столбняком картину можно наблюдать у пациентов с бешенством, тетанией, эпилепсией, истерией, после отравления стрихнином, менингитами разной этиологии. Часто первые симптомы столбняка – расстройства глотания и боли в ротоглотке. Поэтому пациенты ошибочно обращаются за медицинской помощью к ЛОР-врачу, а при доминировании тризма – к стоматологу. Такие симптомы, как ригидность затылочных мышц и параличи черепно-мозговых нервов, служат основанием для постановки диагноза менингоэнцефалита. Иногда у пациентов со столбняком начальный период болезни сопровождается болями в животе в результате судорожных сокращений мышц передней брюшной стенки. Консультирующий таких пациентов хирург нередко сталкивается с вполне серьезной проблемой дифференциального диагноза заболеваний, сопровождающихся синдромом "острого живота".

Лечение

Лечение пациентов со столбняком должно быть комплексным.

Особо важное условие – обеспечение лечебноохранительного режима, позволяющего снизить частоту развития судорожных приступов. Пациент помещается в отдельную затемненную палату, где исключается возможность воздействия внешних раздражителей (света, шума).

Решающие условия современного лечения столбняка:

- дезинтоксикационная терапия (нейтрализация свободно циркулирующего в крови токсина *противостолбнячной сывороткой*);
- хирургическое лечение первичного очага инфекции;
- эффективная противосудорожная терапия;
- постоянная готовность к ликвидации апноэтических кризов и их последствий в виде асфиксии, гипоксических нарушений функций мозга, сердца, печени, почек;

- обеспечение адекватной вентиляции легких;
- борьба с вторичными, главным образом легочными осложнениями, и их предупреждение;
- поддержание функции сердечно-сосудистой системы;
- обеспечение нормального баланса электролитов и газов крови, коррекция биохимических нарушений.

Проводят хирургическую обработку ран, удаляют некротизированные ткани, инородные тела, вскрывают карманы, обеспечивают адекватное дренирование. Перед обработкой рану обкалывают противостолбнячной сывороткой в дозе 1000-3000 МЕ. Хирургическое вмешательство проводится под общим наркозом во избежание приступов судорог. Для нейтрализации циркулирующего экзотоксина внутримышечно вводят 50000-100000 МЕ противостолбнячной очищенной концентрированной сыворотки или 900 МЕ противостолбнячного иммуноглобулина. Повторное назначение этих препаратов не предупреждает развития тяжелых форм и летального исхода болезни, поэтому важную роль играет патогенетическая терапия.

При среднетяжелом и тяжелом течении столбняка необходимо назначать миорелаксанты, поэтому пациентов переводят на искусственную вентиляцию легких. Предпочтительно использовать антидеполяризующие миорелаксанты длительного действия. Поскольку ИВЛ проводится в пролонгированном режиме целесообразно наложение трахеостомы. Необходимо использовать противосудорожные средства – нейролептики, транквилизаторы. Их применяют как изолированно, так и в сочетании с наркотическими анальгетиками (нейролептанальгезия), антигистаминными препаратами, барбитуратами. Показаны β -блокаторы, уменьшающие влияние симпатической нервной системы. Самым распространенным препаратом, обладающим противосудорожным эффектом, остается аминазин.

Антибактериальные препараты следует назначать пациентам с тяжелыми формами столбняка для профилактики и лечения вторичных бактериальных осложнений.

Для борьбы с гиповолемией инфузионная терапия проводится в полном объеме. Показано применение средств, улучшающих микроциркуляцию и уменьшающих метаболический ацидоз. Эффективно использование гипербарической оксигенации, иммуноглобулинов и метаболических средств.

Значительное место в лечении столбняка занимает борьба с гиперпирексией. Она должна проводиться с использованием физических методов охлаждения.

Прогноз столбняка всегда серьезный, зависит от сроков начала лечения и его адекватности. Без лечения летальность достигает 70-90%, но даже при комплексной и своевременной интенсивной терапии составляет 10-20%. У реконвалесцентов отмечается длительная астенизация, в неосложненных случаях происходит полное физическое выздоровление. Переломы, выраженные деформации позвоночника, мышечные контрактуры приводят к инвалидизации.

Профилактика столбняка предусматривает плановую вакцинацию АКДС, содержащей столбнячный анатоксин (с 3 месяцев с интервалом в 1,5 месяца, ревакцинация через 1,5-2 года, затем АДС-М в 7 лет, 14 лет и каждые 10 лет до 66 лет).

Экстренная профилактика заключается в тщательной первичной хирургической обработке ран. При травмах с нарушением целостности кожных покровов, ожогах и обморожениях II-IV степени, укусах животных, внебольничных родах и абортах вводят привитым от столбняка в срок – 0,5 мл столбнячного анатоксина, непривитым – 1,0 мл столбнячного анатоксина и гетерогенную противостолбнячную сыворотку в дозе 3000 МЕ или высокоактивный противостолбнячный иммуноглобулин человека в дозе 250 МЕ. Важна профилактика травматизма.

Вопросы и задания к разделу «Зоонозные инфекции»

1. Охарактеризуйте возбудителя туляремии.
2. Назовите источник инфекции, пути передачи туляремии человеку.
3. Перечислите клинические формы туляремии.
4. Укажите биологический материал пациента, из которого может быть выделен возбудитель туляремии
5. Перечислите прямые лабораторные тесты, используемые для верификации диагноза туляремии.
6. Какие серологические методы используются для постановки диагноза туляремии, их диагностическое значение.
7. Принцип проведения и учета результата аллергической пробы с тулярином.
8. Назовите антибактериальные препараты, используемые в лечении туляремии.
9. Специфическая и неспецифическая профилактика туляремии.
10. Назовите синонимы бруцеллеза.
11. Охарактеризуйте возбудителей бруцеллеза.
12. Источник инфекции и пути передачи при бруцеллезе.
13. Назовите формы бруцеллеза, исходя из длительности заболевания.
14. Назовите клинические формы хронического бруцеллеза.
15. Назовите виды клинического материала для исследования на бруцеллез.
16. Перечислите прямые тесты на бруцеллез, их клинико-диагностическое значение.
17. Перечислите серологические исследования на бруцеллез, укажите их информативность.
18. Укажите информативность пробы Бюрне в диагностике бруцеллеза.
19. В чем заключается принцип постановки реакции лизиса лейкоцитов при бруцеллезе.
20. Назовите антибактериальные препараты, эффективные в лечении бруцеллеза.
21. В чем заключается профилактика бруцеллеза?
22. Охарактеризуйте возбудителя лептоспироза.
23. Источник инфекции и пути передачи лептоспироза.
24. Назовите клинические формы лептоспироза.
25. Опишите изменения в общем анализе крови и мочи при лептоспирозе.
26. Опишите характерные для лептоспироза изменения в биохимическом анализе крови.

27. Перечислите виды биологического материала пациента, используемого для верификации диагноза лептоспироза.

28. Перечислите лабораторные тесты на лептоспироз, информативные на первой неделе заболевания.

29. Перечислите лабораторные тесты на лептоспироз, информативные на второй неделе заболевания.

30. В какие сроки заболевания информативно исследование мочи, ликвора, паренхиматозных органов на присутствие лептоспир методом микроскопии.

31. Какие антибактериальные препараты эффективны в лечении лептоспироза?

32. Назовите возбудителей ГЛПС.

33. Укажите источники инфекции и пути передачи ГЛПС человеку.

34. Назовите периоды в течении ГЛПС.

35. Укажите характерные изменения в общем и биохимическом анализах крови, в общем анализе мочи при ГЛПС.

36. Какие серологические тесты используются для диагностики ГЛСП, какова их информативность?

37. В какой период болезни информативен метод ПЦР для выявления РНК вируса в крови?

38. Чем проводится этиотропная терапия ГЛСП?

39. В чем заключается профилактика ГЛПС?

40. Охарактеризуйте вирус бешенства.

41. Источники инфекции и пути передачи бешенства.

42. Продолжительность инкубационного периода при бешенстве.

43. Лабораторные методы прижизненной верификации бешенства.

44. В чем заключается постконтактная профилактика бешенства?

45. В чем заключается доконтактная профилактика бешенства? Кому она проводится?

46. Охарактеризуйте возбудителя сибирской язвы и продуцируемый им экзотоксин.

47. Назовите источники инфекции и пути передачи сибирской язвы.

48. Перечислите клинические формы сибирской язвы.

49. Опишите сибиреязвенный карбункул.

50. Перечислите биологический материал пациента для прямых методов исследования на сибирскую язву.

51. Назовите серологические тесты и их информативность в диагностике сибирской язвы.

52. Принципы постановки внутрикожной пробы с антраксином, ее диагностическое значение.

53. Назовите антибиотики, эффективные в лечении сибирской язвы.
54. Какая существует специфическая и неспецифическая профилактика сибирской язвы?
55. Охарактеризуйте возбудителя столбняка.
56. Назовите источники инфекции и пути передачи возбудителя столбняка человеку.
57. Назовите лабораторные методы верификации столбняка.
58. Принципы современной терапии столбняка.
59. В чем заключается плановая и экстренная профилактика столбняка

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева, Л. М. Лямблиоз в практике врача педиатра : [Электронный ресурс] : учеб.-метод. пособие / Л. М. Беляева. – Минск : БелМАПО, 2010. – 14 с. – URL: <https://studfile.net/preview/3884805>.
2. Бешенство [Электронный ресурс] / Всемир. орг. здравоохранения. – 2020. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rabies>.
3. Болезнь Лайма [Электронный ресурс] : клинич. рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Нац. науч. о-во инфекционистов. – [Москва], [201]. – 45 с. – URL: http://nnoi.ru/uploads/files/kr_bolezn_layma.pdf.
4. Болезнь, вызванная вирусом Эбола [Электронный ресурс] / Всемир. орг. здравоохранения. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>.
5. Ботулизм [Электронный ресурс] / Всемир. орг. здравоохранения. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/botulism>.
6. Ботулизм: Патогенез. Клиника. Лечение / под ред. Г. М. Шубы. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1991. – 284 с.
7. Брюшной тиф: особенности диагностики / И. В. Богадельников [и др.] // Здоровье ребенка. – 2012. – № 1. – С. 129-133.
8. Вирусные геморрагические лихорадки [Электронный ресурс] : учеб.-метод. пособие / Т. Е. Дороженкова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2020. – 44 с. – URL: <http://rep.bsnu.by/bitstream/handle/BSMU/28656/%D0%92%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%81%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%B3%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D0%BE%D1%80%D0%B0%D0%B3%D0%B8%D1%87%20%D0%BB%D0%B8%D1%85%D0%BE%D1%80%D0%B0%D0%B4%D0%BA%D0%B8.Image.Marked.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
9. Вирусный гепатит Е: современное состояние проблемы / С. В. Жаворонок [и др.] // Гепатология и гастроэнтерология. – 2018. – № 1. – С. 14-20.
10. Внутренняя медицина, основанная на доказательствах / Рос. науч. мед. общ-во терапевтов (РНМОТ), Pol. Inst. for Evidence Based Med. (PIEBM) ; [гл. ред.: А. И. Мартынов, В. А. Кокорин, П. Гаевски]. – Краков : Практ. медицина, 2018. – 1680 с.
11. Вялов, С. С. Общая врачебная практика: неотложная медицинская помощь / С. С. Вялов. – 7-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 112 с.
12. Гаврилов, А. В. Чума [Электронный ресурс] : учеб. пособие / А. В. Гаврилов, Р. С. Матеишен ; М-во здравоохранения России,

ФГБОУВО «Амур. Гос. мед. акад.». – Благовещенск, 2016. – 33 с. – URL: <https://www.amursma.ru/upload/iblock/005/Chuma.pdf>.

13. Галькевич, Н. В. Возможности лабораторной диагностики острых кишечных инфекций у детей и пути элиминации инфекции [Электронный ресурс] / Н. В. Галькевич, О. Д. Буйлина, П. П. Сидорович. – С. 37-42. – URL: <file:///C:/Users/work/Downloads/201309261411371.pdf>.

14. Гаранина, Е. В. Исследование сердечно-сосудистой системы у больных тяжелой формой дизентерии Флекснера 2а : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Е. В. Гаранина. – Санкт-Петербург, 2009. – 132 л.: ил.

15. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом [Электронный ресурс] : клинич. рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Нац. науч. общ-во инфекционистов. – [Москва], [201]. – 52 с. – URL: http://nnoi.ru/uploads/files/kr_glps.pdf.

16. Грипп у взрослых [Электронный ресурс] : клинич. рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Нац. науч. общ-во инфекционистов. – [Москва], 2021. – 104 с. – URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/%D0%9A%D0%A0%20%D0%B3%D1%80%D0%B8%D0%BF%D0%BF.pdf>.

17. Гузовская, Т. С. Эпидемиологическая характеристика и основы профилактики геогельминтозов [Электронный ресурс]: учеб.-метод. пособие / Т. С. Гузовская, Г. Н. Чистенко. – Минск : БГМУ, 2012. – 40 с. – URL : <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/1050/%20%D0%AD%D0%BF%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%20%D1%85%D0%B0%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%BE%D1%81%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D1%8B%20%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8%20.pdf?sequence=3&isAllowed=y>

18. Данилов, Д. Е. Брюшной тиф [Электронный ресурс] / Д. Е. Данилов, И. А. Карпов : учеб.-метод. пособие. – Минск : БГМУ, 2013. – 14 с. – URL: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/1661>.

19. Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с инфекционными и паразитарными заболеваниями [Электронный ресурс] : клинич. протокол : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 13.12.2018, № 94. – URL: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/%D0%9A%D0%9F%20%D0%B8%D0%BD%D1%84.%20%D0%B8%20%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D1%82.%20%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_%D0%BF%D0%BE

%D1%81%D1%82.%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%91%20%D0%BE%D1%82%2013.12.2018%20%E2%84%9694.pdf.

20. Диагностическое значение лабораторных показателей : практ. пособие / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГУ РНПЦ «Мать и дитя», ГУО «БелМАПО» ; [Е. Т. Зубовская и др.]. – 3-е изд., доп. – Минск : БГУФК, 2013. – 421 с.

21. Дизентерия : учеб.-метод. пособие / С. П. Лукашик [и др.]. – Минск : БГМУ, 2015. – 35 с.

22. Дифиллоботриоз (Diphyllobothriosis, Bothriocephalosis) [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.infectology.ru/nosology/parasitic/helminthoses/diphyllobothriosis.aspx>.

23. Иванова, М. А. Амебиаз / М. А. Иванова // Белорус. мед. журн. – 2002. – № 1. – С. 24-30.

24. Иванова, М. А. Амебиаз : учеб.-метод. пособие / М. А. Иванова, И. А. Карпов. – Минск : БГМУ, 2005. – 19 с.

25. Иванова, М. А. Ботулизм : учеб.-метод. пособие / М. А. Иванова. – Минск : БГМУ, 2009. – 24 с.

26. Инфекционные болезни : учеб. для студентов мед. вузов : рекомендовано М-вом здравоохранения Рос. Федерации / Е. П. Шувалова [и др.]. – 8-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2016. – 782 с.

27. Инфекционные болезни и профилактика внутрибольничных инфекций : учеб. пособие : для студентов высш. учеб. мед. учреждений : допущено М-вом образования Респ. Беларусь для студентов специальности «Сестр. дело» / авт. кол.: В. М. Цыркунов, В. С. Васильев, Ю. В. Кравчук, М. И. Богуцкий, О. С. Волосач, С. Б. Позняк, Н. В. Матиевская, С. В. Козлов ; под ред. В. М. Цыркунова ; [УО «Гродн. гос. мед. ун-т», Каф. инфекц. болезней с курсом дет. инфекций]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск : Асар, 2012. – 847 с.

28. Зайцева, С. В. Микоплазменная инфекция у детей : (обзор лит.) [Электронный ресурс] / С. В. Зайцева, А. К. Застрожина, О. А. Муртазаева // РМЖ. – 2017. – № 5. – С. 327-334. – URL:https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Mikoplazmennaya_infekciya_u_detej_obzor_literatury.

29. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики : рек. Минздравсоцразвития России для врачей и фельдшеров, оказывающих первич. мед.-санитар. помощь / А. А. Кишкун. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 779 с.

30. Клещевой энцефалит в Европе [Электронный ресурс] / Всемир. орг. здравоохранения, Европ. регион. бюро. – 6 с. – URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/246856/Fact-sheet-Tick-borne-encephalitis-Rus.pdf.

31. Клинические варианты сальмонеллеза. Диагностика сальмонеллеза [Электронный ресурс]. – URL: <https://meduniver.com/poisk.html?searchid=102451&text=https%3A%2F%2Fmeduniver.com%2FMedical%2FMicrobiology%2F1235.html%20&web=0>.

32. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным аденовирусной инфекцией [Электронный ресурс] : утв. на заседании Профил. комис., 9 окт. 2013 г. / ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ ФГБУ, НИИДИ ФМБА России. – URL: <http://niidi.ru/dotAsset/69f7f879-9765-4634-a621-8792acf587b7.pdf>.

33. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным амебиазом : утв. на заседании Профил. комис, 09.10.2013, № 91500 / ФГБУ НИИДИ ФМБА России, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ. – Москва : ФГБУ НИИДИ ФМБА России, 2013. – 66 с. – URL: <http://niidi.ru/dotAsset/144a99cc-dcc1-443a-a862-d217a596d684.pdf>.

34. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи больным ботулизмом (классическим пищевым отравлением, вызванным *clostridium botulinum*) : утв. на заседании Профил. комис, 04.11.2016, № 91500 / ФГБОУ ВО Рос. нац. исследоват. мед. ун-т им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ФГБОУ ВО «Санкт-Петерб. гос. педиатр. мед. ун-т» Минздрава России». – Санкт-Петербург : ФГБОУ ВО «Санкт-Петерб. гос. педиатр. мед. ун-т» МЗ РФ, 2016. – 78 с. – URL: <https://studfile.net/preview/7902510>.

35. Клинические рекомендации. Брюшной тиф (инфекция, вызванная *Salmonella Typhi*) у взрослых – Министерство здравоохранения российской Федерации Международная ассоциация специалистов в области инфекций (МАСОИ), 2016 (пересмотр каждые 3 года). – 53 с. [Электронный ресурс]:<https://www.skib-krasnodar.ru/spetsialistam/resursnyj-tsentr/nozologii/item/klinicheskie-rekomendatsii-bryushnoj-tif-infektsiya-vyzvannaya-salmonella-typhi-u-vzroslykh>

36. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным брюшным тифом [Электронный ресурс] : утв. на заседании Профил. комис., 09.10.2015, № 91500 / ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Обществ. орг. «Евроазиат. о-во по инфекц. болезням», Обществ. орг. «Ассоц. врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленингр. обл.» (АВИСПО). – Санкт-Петербург : ФГБУ НИИДИ ФМБА России, 2015. – 85 с. – URL: <http://niidi.ru/dotAsset/c2ade2fd-06eb-46c9-a1a5-84b5b1a49c76.pdf>.

37. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным ротавирусной инфекцией [Электронный ресурс] : утв. на заседании Профил. комис., 9 окт. 2015 г., № 91500/ орг.-разраб.: ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Обществ. орг.

«Евроазиат. о-во по инфекц. болезням», Обществ. орг. «Ассоц. врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленингр. обл.» (АВИСПО). – [Москва : ФГБУ НИИДИ ФМБА России], 2015. – 88 с. – URL: <http://niidi.ru/dotAsset/91e2802d-ed31-40a1-b32b-c888f12c196c.pdf>.

38. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным холерой [Электронный ресурс] : утв. на заседании Профил. комис., 9 окт. 2015 г., № 91500 / орг. разработ.: ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Обществ. орг. «Евроазиат. о-во по инфекц. болезням», Обществ. орг. «Ассоц. врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленингр. обл.» (АВИСПО). – 84 с. – URL: <http://niidi.ru/dotAsset/d87b7c4a-1ddc-4e48-8519-6474948352ca.pdf>.

39. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным шигеллёзом [Электронный ресурс] : утв. на заседании Профил. комис., 23 мая 2014 г. ; доп. и изм. утв. на заседании Профил. комис., 9 окт. 2015 г., № 91500 / орг. разработ.: ФГБУ НИИДИ ФМБА России, ГБОУ ВПО Казан. ГМУ МЗ РФ, Обществ. орг. «Евроазиат. общ-во по инфекц. болезням», Обществ. орг. «Ассоц. врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленингр. обл.» (АВИСПО). – 89 с. – URL: <http://niidi.ru/dotAsset/a7b20eaa-13b3-4444-a2b9-0bfaafa17cf7.pdf>.

40. Клинические рекомендации, острые респираторные вирусные инфекции у взрослых [Электронный ресурс] / Нац. науч. о-во инфекционистов. – 2014. – URL: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf.

41. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при синдроме диареи инфекционного генеза [Электронный ресурс] / авт.-сост.: Д. А. Лиознов, Е. Ю. Карнаухова ; ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, каф. инфекц. болезней и эпидемиологии. – 23 с.

42. Клинические рекомендации. Шигеллез у взрослых – Министерство здравоохранения российской Федерации: Международная ассоциация специалистов в области инфекций (МАСОИ), 2016 (пересмотр каждые 3 года). – [Электронный ресурс] <http://antimicrob.net/wp-content/uploads/SHinellez-u-vzroslykh.pdf>

43. COVID-19: этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение, профилактика, вакцинация [Электронный ресурс] : учеб.-метод. пособие для студентов, обучающихся по специальности 1-79 01 01 "Лечеб. дело", 1-79 01 02 "Педиатрия", 1-79 01 04 "Мед.-диагност. дело", 1-79 01 05 "Мед.-психол. дело" / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО "Гродн. гос. мед. ун-т", Каф. инфекц. болезней ; [Н. В. Матиевская и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2020. – 1 эл. опт. диск.

44. Лайм-боррелиоз [Электронный ресурс] : учеб.-метод. пособие / Н. В. Соловей [и др.]. – Минск : БГМУ, 2015. – 31 с. – URL: http://www.infectology.bsmu.by/_ld/0/48_--2015--_.pdf.
45. Ланец, А. С. Эпидемический процесс ротавирусной инфекции в Республике Беларусь / А. С. Ланец, М. И. Бандацкая, И. Н. Вальчук // Инновации в медицине и фармации – 2016 : материалы дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных / под ред.: А. В. Сикорского, О. К. Дорониной, – Минск : БГМУ, 2016. – С. 697-703.
46. Лахцутка, Л. Н. Лабораторные и инструментальные характеристики лямблиоза в педиатрической практике / Л. Н. Лахцутка, О. Н. Кодолитч, Р. Н. Манкевич // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. – Минск 2014. – Вып. IV. – С. 151-152.
47. Лечение гриппа и его осложнений : метод. письмо / М-во здравоохранения Респ. Беларусь [Электронный ресурс]. – URL: <http://infectology.bsmu.by/ld/1/164-2013-.pdf>.
48. Литусов, Н. В. Шигеллы : иллюстрир. учеб. пособие / Н. В. Литусов. – Екатеринбург : Изд-во УГМА, 2012. – 32 с.
49. Литусов, Н. В. Микоплазмы [Электронный ресурс] : иллюстрир. учеб. пособие / Н. В. Литусов. – Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2017. – 19 с. – URL: http://elib.usma.ru/bitstream/usma/1046/1/UMK_2017_018.pdf.
50. Лобзин, Ю. В. Руководство к практическим занятиям по инфекционным болезням : учеб. пособие для студентов лечеб. фак. мед. вузов / Ю. В. Лобзин, Е. С. Белозеров, Е. И. Архипова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. – 575 с.
51. Лямблиоз в Республике Беларусь (2007-2018 гг.) [Электронный ресурс] / С. Ю. Шуманская [и др.]. // Фундаментальная наука в современной медицине : материалы статей науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных / под ред. А. В. Сикорского. – Минск : БГМУ, 2020. – С. 251-255. – URL: <http://sno.bsmu.by/sborniki/%D0%A4%D1%83%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F%20%D0%BD%D0%B0%D1%83%D0%BA%D0%B0%20%D0%B2%20%D1%81%D0%BE%D0%B2%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B9%20%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B5-2020.pdf>.
52. Малов, В. А. Шигеллезы (дизентерия) / В. А. Малов, А. Н. Горобченко // Лечащий врач. – 2005. – № 3. – С.10-16.
53. Малый, В. П. Амебиаз: клинические проявления, диагностика, терапия / В. П. Малый, О. В. Волобуева, Т. И. Лядова // Инфекц. болезни. – 2008. – № 2. – С. 110-117.
54. Манкевич, Р. Н. Вирусные диареи у детей [Электронный ресурс] : учеб.-метод. пособие / Р. Н. Манкевич, Н. В. Галькевич,

Л. И. Матуш. – Минск : БГМУ, 2021. – 31 с. – URL: <http://rep.bsmu.by:8080/handle/BSMU/32736>.

55. Манкевич, Р. Н. Иерсиниозы у детей : учеб.-метод. пособие / Р. Н. Манкевич, Л. И. Матуш, Г. М. Лагир. – 2-е изд., испр. – Минск : БГМУ, 2018. – 31 с.

56. Марбургская вирусная болезнь [Электронный ресурс] / Всемир. орг. здравоохранения. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease>.

57. Матиевская, Н. В. ВИЧ-инфекция у взрослых и детей. Оппортунистические инфекции и заболевания : пособие для студентов мед. ун-тов и врачей / Н. В. Матиевская, В. М. Цыркунов, Д. Е. Киреев. – Москва : БИНОМ, 2016. – 318 с.

58. Махмудова, Э. Д. Сестринское обследование и уход при туберкулезе, чуме, бруцеллезе [Электронный ресурс] / Э. Д. Махмудова. – Лекция 8. – 2020. – URL: <https://rmmk05.ru/wp-content/uploads/2020/04/Tulyaremiya-chuma-brutsellez>.

59. Медицинские лабораторные технологии : рук. по клинич. лаборатор. диагностике : в 2 т. / [В. В. Алексеев и др.] ; под ред. А. И. Карпищенко. – 3-е изд., [перераб. и доп.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 1. – 470 с.

60. Медицинские лабораторные технологии : рук. по клинич. лаборатор. диагностике : в 2 т. / [В. В. Алексеев и др.] ; под ред. А. И. Карпищенко. – 3-е изд., [перераб. и доп.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т. 2. – 788 с.

61. Мусалимова, Г. Г. Диагностика и лечение микоплазменной и хламидийной пневмоний [Электронный ресурс] / Г. Г. Мусалимова, В. Н. Саперов, Т. А. Никонорова // Лечащий врач. – URL: https://www.lvrach.ru/2004/08/4531621#insert_046_t2.

62. Неинфекционная диарея. Токсикоз с эксикозом [Электронный ресурс] : метод. разработка для студентов IV курса педиатр. фак. по разд. «Патология детей раннего возраста» / сост. М. В. Стоян ; ФГБОУ ВО «Ставроп. гос. мед. ун-т» М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – Ставрополь, 2017. – 23с. URL: http://stgmu.ru/userfiles/depts/faculty_pediatrics/Metodicheskie_posobiya/4_kurs/5_MD_Neinfekcionnaya_diareya._Toksikoz_s_eksikozom.pdf.

63. Ноников, В. Е. Микоплазменные инфекции [Электронный ресурс] / В. Е. Ноников, М. Г. Воробьева // Consilium med. – 2006. – Т. 8, № 10. – С. 38-41. – URL: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92214/>.

64. О профилактических прививках [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 17 мая 2018 г., № 42. – URL: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-belorusskikh-grazhdan/vaktsinatsiya/natsionalnyy-kalendar-privivok.php>.

65. Об утверждении Ветеринарных и Санитарных правил по профилактике и борьбе с сибирской язвой [Электронный ресурс] : постановление М-ва сельского хозяйства и продовольствия Респ. Беларусь, М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 15 дек. 2010 г., № 90/165. – URL: <http://gvvet.by/index.php/veterinarnoe-zakonodatelstvo/veterinarno-sanitarnye-pravila-rb/33-vsp-20-52-sibirskaya-yazva>.

66. Об утверждении Санитарных норм и правил «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на профилактику заболеваний, передаваемых иксодовыми клещами» и признании утратившими силу постановления Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь, 16 дек. 2002 г., № 103, постановления М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 25 марта 2011 г., № 21 [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 7 дек. 2012 г., № 192. – URL: <http://goicb.by/wp-content/docs/new/MZRB-Postanovlenie-2012-12-07-192.pdf>.

67. Одинаев, Н. С. Брюшной тиф в Республике Таджикистан в период межтаджикского вооруженного конфликта (эпидемиология, клиника, лечение) : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.09 ; 14.02.02 / Н. С. Одинаев. – Душанбе, 2017. – 331 л.

68. Об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями: приказ МЗ РБ №322 от 07.03.2023 // <http://goicb.by/wp-content/>

69. Организация и проведение эпидемиологического надзора в природных очагах чумы на территории государств – участников Содружества Независимых Государств [Электронный ресурс] : метод. рекомендации. – 2019. – URL: http://microbe.ru/files/2019_MR_Plague_foci_CIS.pdf.

70. Особо опасные инфекции: холера, чума, контагиозные геморрагические лихорадки : (учеб. пособие для студентов 5, 6 курса мед. фак., врачей-интернов всех специальностей) / Е. В. Рябоконт [и др.]. – Запорожье : [ЗГМУ], 2014. – 95 с.

71. Острые диарейные заболевания у детей : учеб. пособие для студентов / Ю. П. Копейкин [и др.]. – Ставрополь : СтГМУ, 2013. – 84 с.

72. Попутников, Д. М. Нарушения водно-электролитного обмена : (патофизиол. аспекты) : учеб.-метод. пособие / Д. М. Попутников, Е. В. Меленчук, Ф. И. Висмонт ; Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. патол. физиологии. – Минск : БГМУ, 2011. – 32 с.

73. Профилактика и борьба с заразными болезнями, общими для человека и животных : сб. санитар. и ветеринар. правил / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, М-во сел. хоз-ва и продовольствия Респ. Беларусь. – Минск : [б. и.], 2004. – 336 с.

74. Профилактика инфекционных болезней. Кишечные инфекции. Эпидемиологический надзор и профилактика псевдотуберкулеза и

кишечного иерсиниоза [Электронный ресурс] : метод. указания 3.1.1.2438-09 : утв. от 22 янв. 2009 г, № 3 / Федер. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ФГУН "Санкт-Петербург. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера" Роспотребнадзора, ФГУН ГИСК им. Л. А. Тарасевича Роспотребнадзора, ФГУЗ "Иркут. ордена Трудового Крас. Знамени науч.-исследоват. противочумный ин-т Сибири и Дал. Востока" Роспотребнадзора. – 29 с. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200070491>.

75. Профилактика инфекционных болезней. Профилактика и борьба с заразными болезнями, общими для человека и животных. Бешенство : Санитар. правила СП 3.1.096-96 ; Ветеринар. правила ВП 13.3.1103-96 : утв. Госкомсанэпиднадзором России, 31.05.1996, № 11 ; Минсельхозпродом Рос. Федерации, 18.06.1996, № 2 ; (с изм., внесенными Постановлением Гл. гос. санитар. врача РФ, 22.07.2010, № 88). – URL: <https://fsvps.gov.ru/fsvps/laws/4769.html>.

76. Псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз: совершенствование неспецифической профилактики и лечения / А. В. Филиппенко [и др.] // Мед. вестн. Юга России. – 2017. – Т. 8, № 1. – С. 28-31.

77. Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей [Электронный ресурс] ; принят на XX Конгр. дет. гастроэнтерологов России и стран СНГ, Москва, 19-21 марта 2013 г. / М. К. Бехтерева [и др.]. ; О-во дет. гастроэнтерологов России. – 7 с. – URL: <https://rdkb.ru/files/file2133.pdf>.

78. Романовская, О. Ф. Микоплазменная инфекция у детей [Электронный ресурс] : учеб.-метод. пособие / О. Ф. Романовская, А. А. Астапов, О. Н. Романова. – Минск : БГМУ, 2018. – 36 с. – URL: <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/23497/978-985-21-0134-9.Image.Marked.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

79. Ротавирусный гастроэнтерит у детей [Электронный ресурс] : клинич. рекомендации / разраб.: Обществ. орг. «Евроазиат. о-во по инфекц. болезням», Обществ. орг. «Ассоц. врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленингр. обл.» (АВИСПО). – [Санкт-Петербург], 2021. – 34 с. – URL: http://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2021/03/ipoeasid_Rotavirusnyj-gastroenterit-u-detej.pdf.

80. Семенов, В. М. Инфекционные болезни : учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования по специальности "Лечеб. дело" профиля субординатуры "Общая врачеб. практика" : допущено М-вом образования Респ. Беларусь / В. М. Семенов ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО "Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т". – Витебск : ВГМУ, 2020. – 371 с.

81. Скарлатина у детей [Электронный ресурс] : учеб. пособие / Е. В. Новосад [и др.]. – Москва : ФГАОУ ВО РНИМУ им.

Н. И. Пирогова, 2020. – 60 с. – URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/PF/Child_inf_diseases/Novosad_Skarlatina-EHBS.PDF.

82. Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний [Электронный ресурс] : науч. полнотекстовая база данных : [инструктив.-метод. док. за 1998-2014 гг.] / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГУ «Респ. науч.-мед. б-ка». – Минск, 2014. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

83. Справочник MSD : профессион. версия [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.msdmanuals.com/ru/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9>.

84. Столбняк: Учебное пособие / Ю.И. Веденин, И.В. Михин, О. А. Косивцов – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2020. – 67с. https://www.volgmed.ru/uploads/files/2022-2/155360-uchebnoe_posobie_umo_-_stolbnyak.pdf

85. Тениоз/цистицеркоз [Электронный ресурс] / Всемир. орг. здравоохранения. – 2021. – URL: www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/taeniasis-cysticercosis.

86. Трихинеллез [Электронный ресурс] // Вектор-Бест. – URL: <https://vector-best.ru/upload/iblock/29b/29bfa42d6ac175c7a4fe98a5df8a37b8.pdf>.

87. Усенко, Д. В. Современные аспекты диагностики и лечения лямблиоза / Д. В. Усенко, С. Ю. Конаныхина // Вопр. соврем. педиатрии. – 2015.– Т. 14 (1). – С. 108-113

88. Тропические болезни. Руководство для врачей. В. П. Сергеев [и др.]. –М.: Издательство Бином, 2015. – 640 с.

89. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туляремии у взрослых, 2014 г. // https://www.volgmed.ru/uploads/files/2014-11/34191-federalnye_klinicheskie_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_tulyaremii_u_vzroslyh_2014_http_nnoi_ru.pdf

90. Халиуллина, С. В. Обезвоживание у детей при острых диареях / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, Ю. Р. Урманчеева // Дет. инфекции. – 2014. – № 3. – С. 40-44.

91. Хлынина, Ю. О. Респираторно-синтициальная инфекция у детей / Ю. О. Хлынина, А. А. Арова, Т. Ю. Ларина // Лекарств. вестн. – 2020. – № 2 (78). – Т. 14. – С. 53-57.

92. Хлынина, Ю. О. Ротавирусная инфекция у детей / Ю. О. Хлынина // Лекарств. вестн. – 2020. – Т. 14, № 2 (78). – С. 47-52.

93. Холера : клинич. протокол диагностики и лечения [Электронный ресурс : одобрено Объед. комис. по качеству мед. услуг М-ва здравоохранения и соц. развития Респ. Казахстан, 16 авг. 2016 г., № 9. – 24 с. – URL: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/2/%D0%BF%D0%B3/%D0%A2%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8

D1%8F/%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D0%B8/05_%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B0.pdf.

94. Холера [Электронный ресурс] : стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями / Всемир. орг. здравоохранения. – 2018. – 15 с. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cholera>.

95. Цынкевич, В. В. Амебиаз: патофизиологические аспекты / В. В. Цынкевич, Е. П. Буян // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2019 : сб. тез. междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных. – Минск, 2019. – С. 1160.

96. Чума. Туляремия. Сибирская язва : учеб.-метод. пособие / Д. Е. Данилов [и др.] ; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск : БГМУ, 2007. – 31 с.

97. Шестакова, И. В. Иерсиниозы: клинико-патогенетические особенности и прогнозирование исходов генерализованной и вторично очаговой форм : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.10 / И. В. Шестакова. – Москва, 2009. – 232 л.

98. Эпидемиологическая оценка отдельных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией [Электронный ресурс] : эпидемиол. справка ВОЗ / Всемир. орг. здравоохранения, Европ. регион. бюро. – 13 с. – URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/434364/EpiBrief-1-2020-rus.pdf.

99. Эпидемиологическая ситуация по чуме в мире в 2020 году [Электронный ресурс]. – URL: <http://microbe.ru/files/Plague2021.pdf>. <http://www.Dpd.Cdc.gov./dpdx>

100. Principals and practice of infectious diseases /eds: G.L. Mandell, R. G. Douglas, J.E. Bennet. – 3 rd ed. – New York; – Edinburg; – London; – Melbourne; – 1990. – p. 1290.

101. Shiga Toxin 1–Producing *Shigella sonnei* Infections, California, United States, 2014-2015 / K. Lamba [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 22 (4). – P. 679-686. – doi: 10.3201/eid2204.151825.



Репозиторий ГрГМУ

Учебное издание

Матиевская Наталья Васильевна
Курстак Ирина Андреевна
Черняк Сергей Александрович и др.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ С ДЕТСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Пособие

Под редакцией профессора Н. В. Матиевской

В двух частях

Часть 1

Ответственный за выпуск А. В. Болтач

Компьютерная верстка Е. П. Курстак
Ст. корректор Л. С. Засельская

Подписано в печать 25.05.2023.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Times New Roman. Ризография.

Усл. печ. л. **29,3**. Уч.-изд. л. **22,13**. Тираж **64**. экз. Заказ **4**.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.