

Л. Г. КУЗЬМЕНКО, Д. Ю. ОВСЯННИКОВ, Н. М. КИСЕЛЁВА

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Рекомендовано

*ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова»
в качестве учебника для студентов высших учебных заведений,
обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия»,
«Медико-профилактическое дело»*

ACADEMIA

Москва

Издательский центр «Академия»

2009

УДК 616.9(075.8)

ББК 57.33я73

К893

Рецензенты:

профессор кафедры инфекционных болезней Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, д-р мед. наук *В. А. Малое'*,
зав. кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии
им. С. М. Кирова, д-р мед. наук, профессор *Н. П. Шабалов*

Кузьменко Л. Г.

К893 Детские инфекционные болезни : учеб. для студ. высш. учеб. заведений / Л. Г. Кузьменко, Д. Ю. Овсянников, Н. М. Киселёва. — М. : Издательский центр «Академия», 2009. — 528 с. [16] л. цв. ил.

ISBN 978-5-7695-5747-7

С позиций современных достижений биологии и медицины изложены сведения об инфекционных заболеваниях у детей. При сохранении традиционной последовательности изложения вопросов этиологии, патогенеза, клинической и лабораторной диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики отдельных нозологических форм уделено внимание синдромальному подходу к диагностике и терапии заболеваний. Особое внимание обращено на иммунологические аспекты инфекционных заболеваний.

Для студентов высших медицинских учебных заведений.

УДК 616.9(075.8)

ББК 57.33я73

*Оригинал-макет данного издания является собственностью
Издательского центра «Академия», и его воспроизведение любым способом
без согласия правообладателя запрещается*

© Кузьменко Л.Г., Овсянников Д.Ю., Киселёва Н.М., 2009

© Образовательно-издательский центр «Академия», 2009

ISBN 978-5-7695-5747-7 © Оформление. Издательский центр «Академия», 2009

ПРЕДИСЛОВИЕ

Исторически сложилось так, что инфекционные заболевания, встречающиеся почти исключительно у детей, называются детскими инфекциями, хотя могут возникать и у взрослых людей. С точки зрения современной медицины это обусловлено, с одной стороны, незрелостью детского организма и, прежде всего, иммунной системы, а с другой — тем, что у детей, переболевших такими инфекциями и выживших после них, формируется прочный (практически пожизненный) иммунитет, предохраняющий их от повторного заражения. Это обеспечивает невосприимчивость взрослых людей к соответствующим микроорганизмам.

Основные успехи в многовековой борьбе человека с инфекционными болезнями почти полностью относятся к XX в. Именно тогда были разработаны лабораторные методы идентификации возбудителей, внедрены в медицинскую практику антибактериальная терапия и вакцинопрофилактика. Вместе с тем в значительной мере именно из-за этого произошли изменения в структуре инфекционных болезней. Если в первой половине XX в. ведущая роль принадлежала бактериальным инфекциям, то уже во второй половине этого же столетия и в начале XXI в. стали доминировать вирусные инфекции и болезни, вызываемые другими внутриклеточными микроорганизмами.

Несмотря на достигнутые успехи, в настоящее время инфекционные болезни по-прежнему являются одной из ведущих причин смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) из 55 млн чел., умерших во всем мире в 2000 г., 10 млн чел. погибли от инфекционных заболеваний. Дети чаще всего страдают от инфекционных болезней. В ряде регионов мира именно инфекционные болезни являются основной причиной детской смертности.

В последние годы в России вышел в свет ряд руководств и монографий, достаточно полно отражающих как общие, так специальные вопросы инфекционных болезней у детей. Однако на наш взгляд в учебниках недостаточно отражены некоторые современные аспекты инфекционных болезней у детей, поэтому мы приняли попытку восполнить этот пробел.

Структура учебника несколько отличается от структуры других учебных изданий по данной тематике. При сохраненном традиционном для отечественной медицинской школы последовательном

изложении вопросов этиологии, патогенеза, клинической и лабораторной диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики отдельных нозологических форм большое внимание уделено синдромальному подходу к диагностике и терапии заболеваний.

Такая структура имеет несколько преимуществ.

1. Отражены требования клинической практики, поскольку при первой встрече с пациентом врач прежде всего фиксирует внимание на имеющихся у больного симптомах и синдромах.

2. Несмотря на раскрытие этиологии большинства инфекционных заболеваний, успехи этиологической диагностики заболевания у конкретного больного более скромны. Помимо этого у ряда детей имеет место микст-инфекция. Это нашло отражение в предлагаемых схемах эмпирической этиотропной терапии, которые предусматривают назначение стартового антибиотика на основании эпидемиологических данных о наиболее вероятных возбудителях того или иного заболевания, не дожидаясь результатов исследования, уточняющих этиологию. При отсутствии клинического эффекта в течение 48 — 72 ч и(или) при выявлении возбудителя, не имеющего чувствительности к указанному препарату, лекарственное средство меняют. В практической деятельности такой подход господствует повсеместно, в особенности в условиях слабой лабораторной базы.

3. Синдромальный подход к диагностике и лечению инфекционных заболеваний имеет методологическое обоснование. Так, приступая к изучению курса инфекционных заболеваний у детей и видя перед собой список из большого количества нозологических форм, студент часто теряется от одного только объема материала. В то же время в инфекционных болезнях существует гораздо больше общего, чем частного. Однако это общее не всегда выявляется при рассмотрении инфекционных заболеваний как нозологических форм. При посиндромном рассмотрении оно становится более заметным.

Главы по общей инфектологии предваряют изложение частных вопросов инфекционной патологии. Материал по этиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике инфекционных болезней детского возраста изложен в соответствии с уровнем достижений современной биологии и медицины. Много внимания уделяется иммунологическим аспектам инфекционных заболеваний у детей. Изменившаяся в конце XX в. структура инфекционных заболеваний потребовала включения в учебник новых нозологических форм.

В рубрике «Дифференциальная диагностика» перечислены только нозологические формы, с которыми следует дифференцировать то или иное заболевание. Провести же дифференциальную диагностику студентам предлагается самостоятельно.

Сведения о некоторых заболеваниях инфекционной этиологии, не относящихся, однако, к числу эпидемических (некоторые внутриутробные инфекции, сепсис новорожденных и детей грудного возраста, острые пневмонии и др.), не приведены, так как их изучают в курсе детских болезней. В то же время в учебник включены основные сведения из предыдущих курсов (микробиологии, иммунологии, патофизиологии и др.).

Номенклатура лекарственных форм представлена в учебнике в Международных непатентованных наименованиях (МНН). Для облегчения усвоения материала в издании есть терминологический словарь.

Надеемся, что настоящий учебник восполнит известный недостаток учебной литературы по детским инфекциям.

Все главы написаны авторами совместно. За помощь в написании подраздела 7.1 благодарим кандидата медицинских наук О. В. Алексееву.

Авторы испытывают чувство искренней признательности исследователям, чьи труды были использованы в процессе работы над учебником, и с благодарностью примут и учтут в дальнейшей работе критические замечания коллег и студентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ — антиген
АД — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон
АДС — адсорбированный дифтерийно-столбнячный (анатоксин)
АКДС — адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная (вакцина)
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспаргатаминотрансфераза
АТ — антитела
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
АЧТВ — активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время
БОС — бронхообструктивный синдром
БЦЖ — противотуберкулезная вакцина (бацилла Кальметта—Герена)
ВГЧ — вирус герпеса человека
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека (HIV)
ВПГ — вирус простого герпеса
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр
ГГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа
ГКС — глюкокортикостероиды
ГМ-КСФ — гранул оцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор
ГНТ — гиперчувствительность немедленного типа
ГУС — гемолитико-уремический синдром
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкины
ИПВ — инактивированная полиомиелитная вакцина
ИТШ — инфекционно-токсический шок
ИФА — иммуноферментный анализ
ИФН — интерферон
КСФ — колониестимулирующий фактор

- ЛИП — лимфоидная интерстициальная пневмония (лимфоидный интерстициальный пневмонит)
- лт — лейкотриены
- мРНК — матричная РНК (рибонуклеиновая кислота)
- НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
- ОКИ — острая кишечная инфекция
- они — острая надпочечниковая недостаточность
- ООБ — острый обструктивный бронхит
- опн — острая почечная недостаточность
- ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции
- ОРЗ — острые респираторные заболевания
- ОРИ — острые респираторные инфекции
- оцк — объем циркулирующей крови
- оцп — объем циркулирующей плазмы
- пг — простагландины
- ПАБ К — *пара*-аминобензойная кислота
- ПГ₁₂ — простаглицлин
- ПОН — полиорганная недостаточность
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- РА — реакция агглютинации
- РДС — респираторный дистресс-синдром
- РИА — радиоизотопный анализ
- РИМ — радиоиммунологический метод
- РИФ — реакция иммунофлюоресценции
- РКА — реакция коаггутинации
- РЛА — реакция латекс-агглютинации
- РНГА — реакция непрямой гемагглютинации
- РНК — рибонуклеиновая кислота
- РНИФ — реакция непрямой иммунофлюоресценции
- РОБ — рецидивирующий обструктивный бронхит
- РПГА — реакция пассивной гемагглютинации
- РС-вирус — респираторно-синцитиальный вирус
- РСК — реакция связывания комплемента
- РТГА — реакция торможения гемагглютинации
- СК — стволовая клетка
- СКВ — системная красная волчанка
- скк — стволовые кроветворные клетки
- слт — стенозирующий ларингит, ларинготрахеит
- СМФ — система мононуклеарных фагоцитов
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- спид — синдром приобретенного иммунодефицита
- ССВО — синдром системного воспалительного ответа
- ССВР — синдром системной воспалительной реакции
- СТГ — соматотропный гормон
- СЭС — санитарно-эпидемиологическая станция
- Т₃ — трийодтиронин
- Т₄ — тироксин
- ТТГ — тиреотропный гормон

- ТФР — трансформирующий фактор роста
УВЧ — ультравысокие частоты
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФАТ — фактор активации тромбоцитов
ФНО — фактор некроза опухолей
Ф-1-ФА — фруктозо-1-фосфатальдолаза
ХБСО — хронический бронхиолит с облитерацией
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
ЭАЭ — энтероадгезивные *E. coli*
ЭГЭ — энтерогеморрагические *E. coli*
ЭИЭ — энтероинвазивные *E. coli*
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭМГ — электромиограмма
ЭПЭ — энтеропатогенные *E. coli*
ЭТЭ — энтеротоксигенные *E. coli*
ЭхоКГ — эхокардиограмма
ЭЭГ — электорэнцефалограмма
НАУ — вирус гепатита А
НВУ — вирус гепатита В
НСУ — вирус гепатита С
НДУ — вирус гепатита D
НЕУ — вирус гепатита E
HLA — лейкоцитарные антигены человека (Human Leucocyte Antigens)
Ig — иммуноглобулин
МНС — главный комплекс гистосовместимости (Major Hystocompatibility Complex)
MRSA — Метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка
NK-клетки — натуральные (естественные) киллеры
spp. (species) — вид, виды; род
Ti₂ — период полувыведения лекарственного средства (фарм.)
Th1 — Т-хелперы первого типа
Th2 — Т-хелперы второго типа
TSST-1 — токсин-1, выделяемый некоторыми штаммами золотистого стафилококка, обуславливающий развитие токсического шока
TX — тромбоксаны
ТХА₂ — тромбоксан А₂
YZY — вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая (virus varicella/zoster)

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ

Термин «инфекционная болезнь» (от лат. *infectio* — заражать) ввел в XIX в. К. В. Гуфеланд. Инфекционные болезни сопровождают человечество на протяжении всей истории его существования. Несмотря на огромные успехи, достигнутые в XX в. в борьбе с этими заболеваниями, они по-прежнему сохраняют одно из лидирующих мест в структуре общей заболеваемости населения и, прежде всего, в структуре заболеваемости детей.

1.1. Краткая история изучения инфекционных болезней у детей

Инфекционные болезни известны с глубокой древности. Письменные источники указывают на существование лихорадочных болезней у населения в Месопотамии (XIV в. до н.э.) и Китае (II в. до н.э.). В индийской Ригведе (XIII—VI вв. до н.э.) имеются сведения о проказе и чахотке, а в папирусе, найденном в пирамиде Хеопса (2600 г. до н.э.), — о столбняке. На барельефах Древнего Египта (эпоха Среднего царства) изображены люди с последствиями заболевания, идентичного полиомиелиту. Оспенные пустулы на лице мумии Рамсеса II описаны историками. Клинические проявления возвратного тифа, дизентерии, столбняка, рожи, эпидемического паротита представлены в трудах Гиппократов. Он же за 400 лет до н.э. описал малярию.

История свидетельствует, что периодически в разных частях мира возникали болезни, называемые повальными, моровыми, поветриями. Названия этих болезней подчеркивали их основные отличия — массовость, быстрое распространение, высокую смертность. Наиболее часто от болезней страдали дети. Вероятно, этим обусловлено описание в древних источниках многих заболеваний, которые и в настоящее время встречаются преимущественно у детей, — детских инфекций.

Классическое описание оспы и кори представил арабский врач Абу Бакр Мухаммад ибн Закарийя Ар-Рази (850 — 923 гг.). Он впервые выделил натуральную оспу в самостоятельную нозологическую форму и обратил внимание, что и корь, и оспа встречаются

преимущественно у детей. В последующем Абу Али Хусейн ибн Абдилах ибн Сина (Авиценна, 980—1037 гг.) описал оспу как заразную болезнь.

В Древнем мире было широко распространено мнение о миазматической природе инфекционных болезней. Однако уже тогда возникали мысли о живом начале этих заболеваний. О живой природе «прилипающего начала» при возникновении болезней предполагал, в частности, римский писатель Терренций Варрон (I в. до н. э.), но только в XVI в. возникает учение «о контагиях». Родоначальником его является итальянский врач Д. Фракасторо (1478—1553 гг.), указавший в своем труде «*De contagione et contagiosis morbus et curatione Libri tres*» («О контагии, контагиозных болезнях и лечении») (1546 г.) пути распространения инфекционных болезней: через соприкосновение, посредством различных предметов, через воздух. Помимо детального описания заразных болезней (сифилиса, сыпного тифа, туберкулеза, малярии и др.) и систематизации путей передачи его главной заслугой было предположение о специфичности возбудителей заболеваний.

Спустя 30 лет после выхода в свет труда Д. Фракасторо Г. Байю в 1578 г. впервые описал коклюш. Более полные сведения об этом заболевании у детей, а также описание кори и скарлатины привел в XVII в. Т. Сиденгам. Однако формирование педиатрии и изучение детских болезней, в том числе и инфекционных, началось в XIX в. после открытия в Париже, а затем в Санкт-Петербурге и Москве детских больниц. В 1826 г. П. Ф. Бретано впервые дал классическое описание дифтерии, назвав ее дифтеритом. Позднее А. Труссо предложил именовать данное заболевание дифтерией.

К концу XIX в. после открытия возбудителей многих инфекционных заболеваний учение об инфекционных болезнях выделилось в самостоятельную дисциплину. Этому в значительной степени способствовали успехи микробиологии. Однако инфекционные болезни продолжали оставаться главной причиной детской смертности и общей смертности населения. Помимо этого они наносили огромный ущерб экономике стран и населению в связи с тем, что часто сопровождалась развитием необратимых последствий. Десятки тысяч людей оставались слепыми после натуральной оспы, глухими и глухонемыми после скарлатины, страдали парезами и параличами после менингита и полиомиелита. Высокая заболеваемость инфекционными болезнями в России была отмечена на фоне Первой мировой войны и гражданской войны, последовавшей после Октябрьской революции. Она усугублялась голодом, разрухой и огромной миграцией населения. Среди первых актов молодого Советского правительства были декреты и постановления о борьбе с инфекционными заболеваниями.

Успехи педиатрии в целом и ее составной части — учения об инфекционных болезнях детей — почти полностью связаны с до-

стижениями XX в. Начиная с 1918 г., основными принципами медицины в России стали государственный характер и профилактическое направление. Благодаря этим принципам были созданы педиатрические факультеты и кафедры детских инфекционных болезней, научно-исследовательские институты и лаборатории. Выделение инфекционных болезней детей в самостоятельную дисциплину и достижения микробиологии привели к бурному развитию учения об их эпидемиологии, патогенезе, диагностике, лечению и профилактике этих заболеваний.

С конца XIX и в течение всего XX в. детские инфекционные болезни интенсивно изучали педиатры-инфекционисты. Самый яркий след в истории отечественной педиатрии и истории учения о детских инфекционных болезнях оставил представитель московской педиатрической школы Н.Ф.Филатов (1847—1902 гг.). Он первым описал клиническую картину железистой лихорадки (инфекционного мононуклеоза), ранний признак кори — отрубевидное шелушение слизистой оболочки губ и полости рта, поражение сердца при скарлатине. Среди трудов ученого, не потерявших до настоящего времени своей актуальности, можно назвать работы по инфекционным болезням детского возраста «Лекции об острых инфекционных болезнях у детей» (1885 г.) и «Семиотика и диагностика детских болезней» (1890 г.), в которой не последнее место занимают сведения об инфекционных болезнях у детей. Эти книги были переведены на многие иностранные языки.

К числу родоначальников отечественной школы педиатров-инфекционистов относится и представитель ленинградской школы М.Г.Данилевич (1882—1956 гг.), который был автором учебника по детским инфекционным болезням, выдержавшего несколько изданий и служившего в течение длительного времени одним из основных пособий не только в России, но и за рубежом. Он является и создателем первого руководства для врачей «Профилактика детских инфекций» (1931 г.). М. Г. Данилевич впервые сформулировал понятие «перекрестная инфекция», выявил ее генез, разработал клинико-этиологическую классификацию инфекционных болезней, изучил вопросы эпидемиологии разных инфекционных болезней, выявил эффективность серопротекции кори. Велика роль М.Г.Данилевича в разработке и внедрении системы профилактики внутрибольничных (нозокомиальных) заражений.

В изучение инфекционных болезней у детей свой вклад внес В. И. Молчанов (1868 — 1959 гг.). Он одним из первых провел исследование состояния вегетативной нервной системы при острых инфекциях, в частности при скарлатине, что позволило выделить «скарлатинозное сердце» и изучить его патогенез. В. И. Молчанов впервые в мире в 1932 г. установил патогенетическую связь между скарлатиной и ревматизмом и выступил сторонником инфекционно-аллергического происхождения ревматизма.

Значительную роль в изучении детских инфекционных болезней сыграл А.А.Колтыпин (1883—1942 гг.). Он изучал скарлатину, дифтерию, корь, грипп, цереброспинальный менингит. А.А.Колтыпин создал единый принцип классификации инфекционных болезней, провел анализ течения не только острых, но и хронических болезней (в частности, туберкулеза), выявил своеобразное нарушение нервной системы при этих болезнях, установил фазность течения инфекционных заболеваний (симпатикус-фаза и вагус-фаза). Он выявил закономерные сосудисто-вегетативные сдвиги при всех инфекционных болезнях. А.А.Колтыпин ввел в клиническую практику учение об «инфекционном сердце» и «инфекционной аллергии».

Работы А.И. Доброхотовой (1884—1958 гг.) были посвящены изучению возрастных особенностей течения инфекционного процесса, патогенеза, клиническим особенностям и лечению кори, дизентерии, коклюша и их осложнениям. Большое внимание борьбе со стрептококковой инфекцией (и прежде всего со скарлатиной) у детей уделял Д.Д.Лебедев (1884—1976 гг.). Он разработал новую в то время систему госпитализации больных скарлатиной с одновременной закладкой палат. Д. Д.Лебедев написал монографию, посвященную роли стрептококковой инфекции в формировании ревматизма и хронического тонзиллита у детей.

Заметный след в борьбе с детскими инфекционными заболеваниями оставил С.Д.Носов (1902—1989 гг.), автор учебника «Детские инфекционные болезни», выдержавшего пять изданий на русском и три на иностранных языках. Он занимался проблемами диагностики и лечения дифтерии, скарлатины, кори, эпидемиологии и профилактики брюшного тифа, паратифов и других инфекций. Другим направлением деятельности ученого явилось изучение проблемы поствакцинальных реакций и осложнений у детей. Совместно с сотрудниками клиники С.Д. Носов провел широкие исследования по изучению клинических проявлений и патогенеза, лечению и профилактике поствакцинальных осложнений, вопросам рациональной системы иммунопрофилактики детских инфекций, усовершенствованию схемы-календаря прививок.

Исключительно большой вклад в изучение патогенеза инфекционных заболеваний у детей внесли патоморфологи М. А. Скворцов (1876—1963 гг.) и В.Д.Цинзерлинг (1891 — 1960 гг.).

В последующем изучению скарлатины, дифтерии, инфекционного мононуклеоза, вирусного гепатита, кишечных инфекций и других инфекционных заболеваний у детей много внимания уделяли Н. И. Нисевич, В. И. Иванова и их ученики — представители московской и ленинградской школ педиатров-инфекционистов. С конца 1930 гг. и в послевоенные годы в Советском Союзе школы педиатров-инфекционистов стали интенсивно развиваться на Украине, в Белоруссии, Сибири, на Дальнем Востоке, в крупных

городах — Казани, Ярославле, Горьком (ныне Нижний Новгород).

В результате внедрения в практику вакцинопрофилактики, антибиотиков, эпидемиологических мероприятий у детей резко снизились заболеваемость и смертность от инфекционных болезней. В последней четверти XX в. смертность детей от лейкозов (частота которых в Советском Союзе, как и в странах Европы и Северной Америки, составляла около 5 случаев на 100 000 детей) стала превышать смертность от дифтерии, скарлатины, кори, кишечных инфекций вместе взятых.

В 1970—1980-е гг. было открыто много крупных детских многопрофильных больниц. В их структуре обязательно имелись инфекционные отделения, устройство которых во избежание возникновения перекрестных инфекций отличалось максимальной изоляцией больных. Широкая сеть специализированной педиатрической помощи в СССР стала создаваться значительно раньше, чем в странах Европы и США.

В настоящее время произошло значительное изменение этиологической структуры детских инфекционных заболеваний. Во второй половине XX — начале XXI в. стали доминировать инфекционные заболевания вирусной этиологии, среди которых преобладают острые инфекции верхних дыхательных путей. Снизились или стабилизировался уровень заболеваемости по ряду нозологических форм, управляемых посредством вакцинопрофилактики. С 1997 г. в России не регистрируются заболевания, вызванные «диким» полиовирусом (О. В. Шарапова, 2004). Однако в целом уровень инфекционной заболеваемости у детей остается высоким. В последние 15 лет он ежегодно колеблется в пределах 8 500 — 10 000 случаев на 100 000 детей в возрасте до 15 лет и 2 000 — 5 000 случаев на 100 000 подростков 15—17 лет. В период с 1992 по 2002 г. среди подростков 15 — 17 лет уровень инфекционной заболеваемости увеличился 2,3 раза (О. В. Шарапова, 2004).

1.2. Основные понятия, характеризующие инфекционный процесс

Прежде чем приступить к изучению данного курса, нужно знать некоторые понятия, характеризующие инфекционный процесс, используемые в медицинской практике.

Инфекционный процесс — это взаимодействие возбудителя заболевания с организмом человека или животного, проявляющееся болезнью или носительством; это комплекс взаимных приспособительных реакций в ответ на внедрение и размножение патогенного микроорганизма в макроорганизме, направленный на восстановление нарушенного гомеостаза и биологического равнове-

сия с окружающей средой. Различия взаимодействия микро- и макроорганизмов в виде развития инфекционной болезни или носительства зависят от их особенностей.

Инфекционная болезнь — это новое качество инфекционного процесса, возникающее при проникновении в макроорганизм патогенных или условно-патогенных микроорганизмов с развитием клинически выраженной (т.е. манифестной) нозологической формы или скрытого (субклинического) течения заболевания. В результате такого взаимодействия в макроорганизме происходят циклические изменения, заканчивающиеся в большинстве случаев выздоровлением макроорганизма и полным освобождением от возбудителя. Реже на фоне качественно измененного инфекционного процесса развивается состояние носительства возбудителя или гибель макроорганизма.

Манифестная клиническая форма болезни характеризуется клиническими симптомами и циклическостью течения процесса. В свою очередь циклическость проявляется последовательно сменяющимися периодами: инкубационным, продромальным (начальным или периодом предвестников), разгара болезни и реконвалесценции (выздоровления).

Инкубационный период начинается с момента внедрения возбудителя в организм и продолжается до появления первых клинических симптомов. Его продолжительность составляет от нескольких часов до нескольких месяцев.

В продромальном периоде, продолжительность которого чаще составляет 1 — 2 сут, регистрируются неспецифические симптомы болезни: общая слабость, головная боль, повышение температуры тела. Развиваются изменения в месте внедрения возбудителя, называемом входными воротами. Здесь формируется первичный очаг с последующим распространением возбудителя в разные органы и ткани.

Период разгара характеризуется максимальной выраженностью неспецифических признаков, появлением в определенной последовательности патогномичных для конкретного инфекционного заболевания симптомов. В конце периода начинается выработка и циркуляция специфических антител или цитотоксических Т-лимфоцитов, что свидетельствует об окончании периода разгара.

Период реконвалесценции характеризуется постепенным исчезновением симптомов заболевания и восстановлением нарушенных функций. Наряду с этим имеет место повышенная чувствительность организма к другим инфекционным агентам. Проявляются признаки постинфекционной астении: слабость, утомляемость, лабильность функции сердечно-сосудистой системы, склонность к ваготонии.

Бессимптомная (инаппарантная) форма протекает без клинических симптомов, хотя в тропном органе (органах) могут от-

мечаться характерные морфологические изменения, а в крови определяются антитела. Диагностика такой формы инфекции возможна в очаге инфекционного заболевания на основании обследования контактных лиц с использованием лабораторных методов диагностики. Больные с инаппарантными формами инфекции представляют большую эпидемиологическую опасность.

Латентная (Персистирующая) инфекция обусловлена внутриклеточными возбудителями, находящимися в неактивном состоянии (L-формы бактерий, субвирусные интерферрирующие частицы). Она является вариантом хронической инфекции с возможностью реактивации. В отличие от носительства при персистенции возбудитель не выделяется во внешнюю среду.

Медленная инфекция характеризуется наличием неуклонно прогрессирующего процесса (чаще в одном органе/системе организма) с развитием тяжелых поражений и неблагоприятных исходов. Медленные инфекции вызываются вирусами (подострый коревой склерозирующий панэнцефалит), прионами (болезнь Крейтцфельда—Якоба, куру).

У лиц, перенесших инфекционное заболевание, могут возникать рецидив заболевания, реинфекция, суперинфекция.

Рецидив заболевания (от лат. *recidivus* — возобновление) — это возврат основного симптомокомплекса после исчезновения клинических проявлений болезни. Рецидивы возникают в тех случаях, когда в ходе инфекционного процесса не вырабатывается стойкий иммунитет.

Реинфекция (от лат. *re + infectio* — повторная, возобновляющаяся инфекция) — повторное заражение тем же видом возбудителя, что и при первом заболевании.

Суперинфекция (от лат. *super + infectio* — превышающая инфекция) — заболевание, возникшее в результате воздействия другого возбудителя на фоне существующей болезни.

Коинфекцией называется инфицирование макроорганизма одновременно двумя и большим числом возбудителей.

В клинике инфекционных болезней существует такое понятие, как *носительство* (бактерио- или вирусоносительство) — это вариант взаимодействия макро- и микроорганизма, при котором возбудитель способен выделяться во внешнюю среду, но при этом в макроорганизме отсутствуют клинические проявления болезни, морфологические и иммунобиологические изменения (ВОЗ, 1990). Необходимо различать здоровое носительство и носительство, формирующееся в исходе острых инфекционных болезней, т.е. реконвалесцентное.

Для распространения инфекции необходимо наличие трех факторов, составляющих эпидемиологическую цепь:

- 1) источника инфекции;
- 2) механизма передачи;

3) восприимчивого организма.

Источник инфекции — это объект, являющийся местом естественной жизнедеятельности возбудителя, из которого происходит заражение людей, животных, растений. Источниками инфекции могут быть животные или человек, в некоторых случаях — и человек, и животные. Если источником инфекции является человек, заболевание относится к группе антропонозов, если животные — зоонозов, если и человек, и животные — антропозоонозов. Помимо этого возбудители заболеваний могут находиться в почве, воде, растениях. Заболевания, вызываемые такими возбудителями, именуется сапронозами.

Механизм передачи инфекции — это совокупность элементов внешней среды, обеспечивающая перенос возбудителя из одного организма в другой. Считают, что это Эволюционно выработанный способ поддержания биологического вида возбудителя. Механизм передачи может быть аэрозольным (респираторным), фекально-оральным, трансмиссивным, контактным (контактно-бытовым), через биологические жидкости (слюну, мочу и др.). Механизм передачи возбудителя реализуется через три стадии:

- 1) выделение из зараженного источника;
- 2) циркуляция во внешней среде;
- 3) внедрение в другой организм.

Вторая и третья стадии реализуются через факторы передачи, такие как воздух, пища, вода, почва, предметы (обихода и быта, производственной обстановки), живые переносчики.

Выделяют следующие *пути передачи инфекции*:

- воздушно-капельный (капельный);
- воздушно-пылевой (при аэрозольном механизме передачи);
- водный;
- пищевой;
- контактный (в том числе контактно-бытовой);
- трансмиссивный (с участием живого переносчика, в организме которого локализуется возбудитель).

Механизм передачи возбудителя и его локализация в макроорганизме взаимно обусловлены, что определяет не только основные черты эпидемиологии, но и особенности патогенеза и клиники.

Так, при инфекциях, сопровождающихся поражением дыхательных путей, механизм передачи аэрозольный, пути передачи — воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Возбудители выделяются во внешнюю среду во время крика ребенка, дыхания, кашля, чиханья, разговора и распространяются вокруг больного в виде мельчайших частиц аэрозоля. С потоком воздуха аэрозоль может переноситься на относительно большие расстояния. Ряд возбудителей (дифтерийная палочка, стафилококк, стрептококк) распро-

страняется по воздуху с пылью. При инфекциях с поражением кишечника механизм передачи фекально-оральный, пути передачи — водный, пищевой, контактно-бытовой. Факторами передачи являются пища, вода, грязные руки, полотенца, посуда, предметы обихода. Пищевые продукты могут контаминироваться возбудителями, переносимыми мухами, тараканами. Возбудители инфекционных заболеваний часто попадают на пищевые продукты с выделениями мышей, крыс и других животных.

Контактный механизм передачи может реализоваться как при прямом (характерен для заболеваний, передающихся половым путем, а также через кожу, при поцелуях), так и непрямом контакте (за счет инфицирования предметов обихода, посуды, игрушек с последующим загрязнением рук и занесения возбудителей в рот). Гемоконтактный механизм передачи реализуется при попадании возбудителя из крови больного непосредственно в кровь здорового человека или проведения инъекций и других медицинских манипуляций инфицированными инструментами. Инфекция передается трансмиссивным путем при укусах кровососущими насекомыми. В педиатрической практике встречается особый путь передачи возбудителя — вертикальный, лежащий в основе врожденных инфекций. В таких случаях инфицирование происходит внутриутробно (антенатально) и(или) во время родов (интранатальном

Эпидемический процесс — это непрерывная цепь последовательно возникающих и взаимосвязанных инфекционных заболеваний с манифестными и инаппарантными формами, сопровождающаяся выделением возбудителя во внешнюю среду. Проявления эпидемического процесса выражаются заболеваемостью. Заболевания могут быть спорадическими и эпидемическими.

Спорадические заболевания — это единичные, не связанные между собой, неповсеместные и нерегулярные заболевания.

К категории групповых заболеваний, относимых к числу *эпидемических вспышек*, относятся заболевания, связанные с единым источником, путями и факторами передачи инфекции, но не выходящие за пределы семьи, коллектива или населенного пункта.

Более широкое распространение инфекционной болезни, охватывающее население региона страны или нескольких стран, называется эпидемией. *Эпидемия* — это совокупность эпидемических вспышек, возникающих на больших территориях и наслаивающихся одна на другую.

Одной из предпосылок для возникновения и поддержания эпидемического процесса является восприимчивость населения. Она характеризуется *индексом контагиозности*, представляющим собой отношение числа заболевших к числу контактных. Он выражается в процентах или десятичной дроби. Индекс контагиозное-

ти различен при разных заболеваниях. Так, среди непривитых детей индекс контагиозности при кори приближается к 100 % (или к 1,0), при дифтерии составляет 20 % (или 0,2), а при полиомиелите — 0,03 % (или 0,0003).

Таким образом, к числу основных признаков инфекционных болезней относятся: наличие специфического возбудителя; контагиозность; склонность к широкому (эпидемическому) распространению; цикличность течения; возможность развития обострений и рецидивов, затяжного и хронического течения; возникновение иммунных реакций к антигену возбудителя; возможность развития носительства возбудителя.

1.3. Современная структура инфекционной заболеваемости у детей и взрослых

Важнейшим показателем распространенности болезней является *заболеваемость*, под которой понимают показатель распространения болезней, выявляемый и зарегистрированный в течение года среди населения в целом или в отдельных группах (возрастных, половых, профессиональных, территориальных и других). Показатель заболеваемости исчисляется по количеству случаев заболевания на 100, 1000, 10 000, 100 000 чел.

Структура инфекционной заболеваемости детей и взрослых существенно различается. В силу более низкой сопротивляемости детского организма заболеваемость детей инфекционными болезнями всегда выше, чем у взрослых. Однако на фоне успешной борьбы с детскими инфекциями с помощью вакцинопрофилактики в структуре заболеваемости произошли существенные изменения. Детские инфекционные заболевания стали встречаться у взрослых, причем некоторые из них даже чаще, чем у детей (табл. 1.1).

Отсутствие ревакцинации у взрослого населения приводит к исчезновению вакцинального иммунитета, что в ряде случаев вызывает крайне неблагоприятные последствия. В частности, исчезновение иммунитета против краснухи у молодых женщин к детородному возрасту делает их уязвимыми по отношению к возбудителю данного заболевания. В результате этого может родиться ребенок с синдромом врожденной краснухи. В странах с массовой вакцинопрофилактикой (в силу исчезновения вакцинального иммунитета у молодых женщин к моменту наступления беременности) наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости и другими контролируемыми инфекциями, что может сопровождаться увеличением частоты возникновения соответствующих заболеваний у новорожденных и детей первых месяцев жизни. По данным

**Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за 2005 г.
(по данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии)**

Заболевание	Дети до 14 лет и взрослые, число заболевших	Дети до 14 лет	
		число заболевших	доля общего числа заболевших, %
Острый паралитический полиомиелит	7	7	100,0
Острые вялые параличи	336	336	100,0
Коклюш	4 680	4 354	93,00
Острые кишечные инфекции с установленными возбудителями	141 122	105 710	74,90
Краснуха	144 745	96 044	66,40
Менингококковая инфекция, в том числе генерализованные формы	3 485 2 771	2 290 1 950	65,70 70,40
Паротит эпидемический	3 059	1 977	64,60
Псевдотуберкулез	4 911	3 157	64,30
Острые инфекции верхних дыхательных путей	26 721 036	16 037 741	60,00
Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными возбудителями	42 993 1	242 335	56,40
Бактериальная дизентерия	61 426	31 749	51,70
Дифтерия	361	129	35,70
Корь	416	88	21,15

ВОЗ эти болезни у детей до 5 лет являются основной причиной смертности во всех регионах мира.

1.4. Диагностика детских инфекционных болезней

Диагностика инфекционных заболеваний основывается на тех же методах, что и диагностика других заболеваний: анам-

нестическом, клиническом и дополнительных методах исследования.

Анамнестический метод. При сборе анамнеза у пациента с подозрением на инфекционное заболевание, помимо получения информации об истории жизни и истории настоящего заболевания, необходимо получить данные эпидемиологического анамнеза. У родителей или других сопровождающих лиц (по возможности и у самого ребенка) уточняются следующие моменты: 1) контакты пациента с больными инфекционными заболеваниями или реконвалесцентами в семье, детском коллективе; 2) профилактические прививки и сроки их проведения; 3) возможность употребления инфицированной пищи, пребывание в эпидемическом очаге; 4) укусы животных и насекомых; 5) другие необходимые сведения, имеющие отношение к предполагаемому инфекционному заболеванию. Полученные данные уточняются в детских учреждениях, которые посещает ребенок, в детской поликлинике, центрах санитарно-эпидемиологического надзора.

Клинический метод. Метод включает объективное исследование больного (осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию) и дополнительные методы обследования. К числу общих признаков большинства инфекционных заболеваний относятся повышение температуры тела, наличие симптомов интоксикации, цикличность процесса.

Подозрение на инфекционный процесс и отдельные нозологические формы в ряде случаев возникает уже при осмотре пациента. Это, прежде всего, относится к больным с наличием высыпаний на коже (экзантема) и слизистых оболочках (энантема). Важно определить морфологию элементов сыпи, а также динамику высыпаний по дням болезни. Высыпания на коже и слизистых оболочках — это клинические проявления патогистологических изменений в эпидермисе, гиподерме и дерме.

Элементы сыпи делятся на первичные и вторичные. Первичные элементы возникают на неповрежденной коже. Они могут быть бесполостными и полостными. Вторичные элементы образуются в результате эволюции первичных элементов либо их повреждения (в том числе за счет расчесов), инфицирования.

К бесполостным первичным элементам сыпи относятся пятно, папула, волдырь, бугорок, узел. Полостными первичными элементами сыпи являются пузырек, пузырь, гнойничок (пустула). К вторичным элементам относятся чешуйка, корка, рубец, эрозия, язва и др.

Пятно (macula) — элемент, характеризующийся измененной окраской кожи, не выступающий над ее поверхностью, не изменяющий ее плотности, рельефа и консистенции. Пятно можно только видеть, какого-либо осязаемого инфильтрата в нем нет. Пятна делятся на сосудистые, геморрагические и дисхроматические.

Сосудистые пятна возникают в результате стойкого или временного расширения сосудов сосочкового слоя кожи. Это четко очерченная гиперемия кожи, не возвышающаяся и не западающая над ее уровнем, не отличающаяся по плотности от здоровых участков. Элементы пятнистой сыпи исчезают при надавливании или растяжении кожи и появляются вновь после прекращения воздействия. Вариантами элементов пятнистой сыпи являются розеола, мелкоточечные элементы, крупные пятна.

Розеола (*roseola*) — элемент бледно-розового цвета округлой или неправильной формы с четкими или размытыми краями. Его величина составляет от 1 до 5 мм в диаметре. Элементы сыпи диаметром около 1 мм называются мелкоточечными, от 5 до 10 мм — мелкопятнистыми, от 10 до 20 мм — крупнопятнистыми. Пятна размером более 20 мм, имеющие тенденцию к слиянию, именуется эритемой.

Геморрагии (от лат. *haima* — кровь, *rhagos* — разорванный) — элементы разной величины и формы, не выступающие над поверхностью кожи, которые возникают вследствие выхода эритроцитов из кровеносных сосудов в окружающие ткани при повышении проницаемости сосудистой стенки или ее повреждении. Цвет геморрагий красный, пурпурный или фиолетовый. Мелкие геморрагии размером 1 — 2 мм называются петехиями, множественные элементы округлой формы диаметром от 2 до 10 — 20 мм — пурпурой. Кровоизлияния неправильной формы размером более 20 мм в диаметре называют экхимозами.

Дисхроматические пятна обусловлены: а) изменением содержания меланина (гиперхромные, гипохромные, ахроматические); б) изменением цвета занесенной в кожу крови. Изменение цвета элементов обусловлено превращением гемосидерина при распаде эритроцитов, в результате чего элементы высыпаний из красных (пурпурных, фиолетовых) становятся коричневатыми, желто-зелеными, желтыми.

Папула (*papula*) — ограниченный округлый твердый бесполостный элемент разной окраски, возвышающийся над поверхностью кожи. Поверхность плоская или куполообразная. Диаметр составляет от 1 до 20 мм. Папулы образуются в результате расширения сосудов и клеточной инфильтрации в верхних слоях дермы или при разрастании эпидермиса. Папулы являются или компонентом полиморфной сыпи или стадией развития элементов. После их исчезновения часто остается пигментация или шелушение кожи. Разновидностью папулы является бугорок.

Бугорок (*colliculus, tuberculum*) — ограниченное плотное бесполостное образование, выступающее над поверхностью кожи. Диаметр составляет от 1 — 2 до 5 — 10 мм. Бугорок образуется в результате скопления в дерме специфического воспалительного инфильтрата с последующим возникновением некроза, язвы. В от-

личие от папулы бугорок отчетливо определяется при пальпации. Это морфологический эквивалент гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), поэтому характерен для инфекций, сопровождающихся данным феноменом.

Волдырь (от лат. *Urtica* — крапива) — бесполостной элемент округлой формы, твердый на ощупь, отечный, зудящий, возвышающийся над поверхностью кожи. Обычно волдырь бледно-розового или белого цвета. Диаметр составляет до 20 мм и более. Волдырь возникает в результате отека сосочкового слоя дермы. Обычно он существует несколько часов и исчезает бесследно.

Узел (*nodus*) — плотное отграниченное образование, выступающее над уровнем кожи (или находящееся в ее толще). Размер составляет 6—10 мм и более. Узел, как правило, имеет темно-красный цвет (нередко с синюшным оттенком), при пальпации болезнен.

Он образуется при скоплении клеточного инфильтрата в подкожной клетчатке и собственно дерме. В процессе эволюции узел может изъязвляться и рубцеваться. Крупные болезненные при ощупывании сине-красные узлы, локализующиеся чаще на передних поверхностях голеней, называются узловой эритемой.

Пузырек (*Vesicula*) — полостной элемент округлой формы, образующийся в результате отслойки эпидермиса. Диаметр составляет около 5 мм. Пузырек заполнен серозным (иногда геморрагическим) содержимым, которое обычно ссыхается, образуя корочку. Везикула часто является одной из стадий в ряду сменяющихся друг друга элементов: пятно — папула — везикула — корка. Везикулезная сыпь характеризуется выраженным непостоянством: она угасает и может появиться вновь. Везикулезная сыпь либо бесследно исчезает, либо переходит в пигментацию или образует корочки.

У детей грудного и раннего возраста могут появиться строфулюс (*lichen strophulus*) или пруриго (*prurigo*). Они представляют собой комбинацию из эритемы, волдыря, узелка и пузырька и возникают обычно при аллергии или псевдоаллергии.

В случае скопления в пузырьке большого количества лейкоцитов он превращается в пустулу.

Пустула (*pustula*) — пузырек, наполненный гнойным содержимым.

Пузырь (*bulla*) — элемент, морфологически подобный пузырьку, но значительно превышающий его в размере (от 3 до 50 мм). Содержимое пузырей может быть серозным, кровянистым, гнойным.

Чешуйка (*squama*) — видимое на глаз скопление отторгнувшихся роговых пластинок, потерявших связь с подлежащими клетками. Выделяют отрубевидное (мелкопластинчатое) и крупнопластинчатое шелушение. Оно обычно появляется в период выздоровления от инфекционных болезней.

Эрозия (erosia) — дефект эпидермиса, заживающий без рубца. Это исход первичных полостных элементов (пузырька, пузыря, гнойничка).

Корочка, корка (crusta) — образование, появляющееся в результате высыхания содержимого пузырьков, пузырей, пустул.

Язва (ulcus) — это глубокий дефект кожи в пределах эпидермиса и дермы, заживающий рубцом. Язва располагается, как правило, в области входных ворот инфекции. Она возникает вследствие распада бугорков, узлов, глубоких пустул (например, при фурункулезе).

Рубец (cicatrix) — образование вследствие разрастания соединительной ткани на месте дефекта кожи.

Объективное исследование больных инфекционными заболеваниями проводится по общим правилам, но помимо тщательной оценки состояния кожи (наличие сыпи) важно отметить особенности языка (обложен, с отпечатками зубов, «сосочковый»), лимфатических узлов (величина, консистенция, наличие болезненности, окраска кожи над ними, спаянность между собой и с окружающими тканями, локализация измененных лимфатических узлов), величину селезенки и состояние других органов и систем.

Дополнительные методы исследования. При инфекционных заболеваниях эти методы исследования включают прежде всего лабораторную диагностику. Их можно разделить на неспецифические и специальные (специфические).

Неспецифические методы лабораторной диагностики включают исследование периферической крови, биохимическое исследование крови (определение концентрации белка, креатинина, холестерина, билирубина, электролитов и ряда других показателей), коагулологическое исследование крови, исследование мочи с определением удельного веса, белка, форменных элементов, кала с определением лейкоцитов, эритроцитов, непереваренных волокон и других патологических элементов. У ряда больных проводится рентгенодиагностика, электрокардио- и электроэнцефалография, эзофагогастродуоденоскопия, ректороманоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) и другие необходимые исследования.

Неспецифическая лабораторная диагностика помогает выявить синдромы у больных инфекционными заболеваниями и определить локализацию патологического процесса.

Специальные методы лабораторной диагностики инфекционных болезней можно разделить на методы выявления возбудителя с помощью проведения бактериологических (посев на селективные питательные среды, культуральный, бактериоскопический) методов, вирусологических (обнаружение вирусов при электронной микроскопии), паразитологических исследований. Последние являются основными при диагностике малярии,

лямблиоза, амебиаза, лейшманиоза и других паразитарных болезней. В основе этих исследований лежит микроскопия окрашенных и нативных мазков субстрата, полученного от больного (кровь, экссудат, мокрота, кал, моча, биоптат органов).

Для ранней экспресс-диагностики используют метод выявления антигенов возбудителей (реакция прямой иммунофлюоресценции (РИФ); непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ); радиоиммунологический метод (РИМ); метод радиоизотопного анализа (РИА)). В последние годы широкое распространение получил молекулярно-генетический метод экспресс-диагностики возбудителя заболевания с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

На более поздних стадиях болезни для идентификации возбудителя используют серологические методы диагностики, основанные на обнаружении специфических антител в парных сыворотках (исследования сывороток проводят с интервалом 7—14 сут). В целях серодиагностики широко используются реакция агглютинации (РА), реакция латекс-агглютинации (РЛА), реакция непрямой гемагглютинации (РНГА), реакция связывания компонента (РСК), реакция торможения гемагглютинации (РТГА). В последние годы в медицинской практике получил распространение метод иммуноферментного анализа (ИФА), в том числе метод твердофазного иммуноферментного анализа. В ряде случаев используют биологический метод диагностики, в основе которого лежит заражение лабораторных животных (белых мышей, морских свинок, кроликов) инфицированным материалом, полученным от больного, и морфологический метод. В диагностике некоторых заболеваний, при которых развивается специфическая сенсibilизация (например, при туберкулезе, бруцеллезе, токсоплазмозе, туляремии и др.), возможно проведение кожных аллергических проб.

Этапы диагностики. С практической точки зрения в диагностике инфекционной болезни можно выделить три этапа.

На *первом этапе* решают кардинальный вопрос: относится ли диагностируемое заболевание к числу инфекционных? На этом этапе главными задачами являются сбор эпидемиологического анамнеза, установление наличия лихорадочной реакции, выявление симптомов интоксикации: слабости, вялости, утомляемости, нарушения самочувствия, снижения аппетита. Наряду с этим при первичном осмотре, перкуссии, аускультации важно выявить отклонения от нормального состояния организма пациента: характер окраски кожных покровов, наличие (или отсутствие) высыпаний на коже и слизистых оболочках, изменений в области носоглотки, системы лимфоидных органов, центральной нервной системы (ЦНС), оценить характер испражнений и частоту дефекации и др.

Данные объективного исследования отдельных органов у больного ребенка с инфекционным заболеванием следует сопоставить с возрастными топографическими границами этих органов в норме. Прежде всего это касается проекции границ сердца на передней поверхности грудной клетки и нижнего края печени. Не следует забывать, что у детей границы относительной тупости сердца иные, чем у взрослых, а нижний край печени у здоровых детей до 3 лет по срединно-ключичной линии выступает на 2,0 см ниже края реберной дуги, у детей до 7 лет — на 1,0 см. Помимо этого истинное увеличение печени может симулироваться ее смещением эмфизематозным правым легким.

Дополнительную помощь в диагностике инфекционного заболевания оказывают неспецифические методы лабораторной диагностики. Высокий нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, высокий уровень С-реактивного белка, серомукоида, прокальцитонина будут свидетельствовать о бактериальной инфекции. При наличии у больного характерных для инфекционного заболевания симптомов нужно искать очаг инфекции.

Лабораторные исследования на этом этапе диагностики носят вспомогательный характер, хотя и могут иметь важное значение, например, при проведении дифференциальной диагностики между вирусными гепатитами и гемолитическими анемиями, инфекционными и онкогематологическими заболеваниями.

Второй этап предусматривает выдвижение версии об этиологии заболевания на основании клинико-anamnestических данных и результатов неспецифических методов лабораторно-инструментальных исследований. Помощь приносят знания о патогномичных симптомах и синдромах инфекционных заболеваний, наиболее полно выраженных в разгар болезни.

Третий этап предусматривает уточнение этиологии заболевания с помощью лабораторных методов. Если она ясна по данным эпидемиологического анамнеза и клинической картине, то дополнительные лабораторные исследования проводить не обязательно; но если от результатов зависят необходимость разобщения и лечение, то их проведение показано.

1.5. Классификация детских инфекционных болезней

В педиатрии до настоящего времени широко используется клиническая классификация инфекционных болезней, предложенная А. А. Колтыпиным (1948 г.). Согласно данной классификации любое инфекционное заболевание можно подразделить по типу,

тяжести и течению (три «Т»), что позволяет дифференцированно подходить к лечению.

Тип заболевания. Под типом принято понимать выраженность симптомов, патогномоничных для данного заболевания. По этому признаку заболевания делятся на типичные и атипичные. К *типичным* относятся манифестные клинические формы заболевания, к *атипичным* — формы, при которых ведущие симптомы болезни выпадают: стертые (клинические симптомы выражены слабо и быстро проходят), инapparантные (протекают без клинических симптомов, диагностируются по сероконверсии), гипертоксические (протекают с чрезмерно выраженными симптомами).

Тяжесть заболевания. По тяжести различают легкие, среднетяжелые и тяжелые формы. Критерием тяжести является выраженность общих и местных проявлений болезни. При этом учитывают выраженность синдрома интоксикации, температуру тела, характер изменений в месте входных ворот, состояние нервной и сердечно-сосудистой систем, состояние сознания, степень выраженности органной недостаточности.

При *легких формах* симптомы интоксикации и местные изменения незначительны, температура тела не превышает 38,5 °С.

Среднетяжелые формы характеризуются значительным нарушением самочувствия, выраженным синдромом интоксикации, существенными местными изменениями, температура тела повышается до 38,6 — 39,5 °С.

Тяжелые формы характеризуются высокой температурной реакцией, многократной рвотой, изменениями сердечно-сосудистой системы, выраженными местными проявлениями, тяжелыми метаболическими нарушениями. Показателями особой тяжести являются гипертермический, судорожный, менингеальный синдромы.

Течение заболевания. Течение инфекционных заболеваний оценивают по длительности и характеру. Течение инфекционной болезни по длительности может быть острым (процесс заканчивается в течение 1 — 3 мес), затяжным (продолжительность болезни до 4 — 6 мес) и хроническим (более 6 мес). Течение также может быть гладким (без нарушения цикличности) и негладким. При негладком течении наблюдаются обострения, рецидивы и осложнения.

Под *обострением* понимают усиление клинических проявлений и(или) выраженности лабораторных признаков болезни в периоде реконвалесценции. Под *рецидивом* подразумевают возврат основного симптомокомплекса после исчезновения клинических проявлений болезни. Обострения и рецидивы возникают тогда, когда в ходе инфекционного процесса не вырабатывается стойкий иммунитет.

Осложнение — это патологическое состояние, возникающее в ходе инфекционного процесса и связанное с ним этиологически и патогенетически. Специфические осложнения являются след-

ствием органических и функциональных изменений, вызванных возбудителем и(или) продуктами его жизнедеятельности. Неспецифические осложнения возникают в результате активации аутофлоры или экзогенного заражения возбудителем, неродственным возбудителю инфекционного заболевания. Среди осложнений такого рода у детей особенно часто наблюдаются пневмония, лимфаденит, тонзиллит, инфекция мочевой системы. Предрасполагающими к развитию осложнений факторами являются возраст пациента и отклонения в состоянии здоровья (модифицирующие течение заболевания факторы риска). В условиях стационара осложнения часто возникают при неудовлетворительном противоэпидемическом режиме.

Цикличность течения инфекционного заболевания при развитии осложнений, рецидивов и обострений существенно замедляется, при этом возможно формирование затяжного и хронического процесса.

1.6. Профилактика инфекционных болезней

Профилактика — это система мероприятий, направленных на предупреждение возникновения инфекционных болезней среди населения. Она включает проведение не только медицинских, но и общегосударственных мероприятий (оздоровление окружающей среды, санитарную охрану территории страны от завоза болезней и их распространения, вакцинопрофилактику и др.).

В предупреждении или ограничении распространения инфекционных заболеваний немаловажное значение имеют как санитарное просвещение, так и повышение санитарно-гигиенической культуры населения. Специальные профилактические мероприятия должны проводиться в отношении всех трех звеньев эпидемического процесса: источника инфекции, механизмов передачи (путей передачи) и восприимчивости организма людей.

Мероприятия в отношении источника инфекции. Поскольку основным источником инфекции является больной, необходимо его как можно раньше изолировать от коллектива. Это зависит от своевременности как обращения больного к врачу, так и установления правильного диагноза. Ранней изоляции (срок зависит от вида инфекции) подлежат не только дети с явными признаками инфекционной болезни, но и все дети с подозрением на нее. Нужно правильно определить, необходима ли госпитализация или больного возможно лечить в домашних условиях. Своевременно проводимое лечение обеспечивает быстрое выздоровление и эрадикацию возбудителя.

Обязательной госпитализации подлежат больные инфекционными заболеваниями, представляющими опасность для окружаю-

щих (пациенты с дифтерией, брюшным тифом, холерой). При многих других инфекционных болезнях (скарлатина, корь, ветряная оспа, коклюш и др.) госпитализация детей проводится только по медицинским показаниям (тяжелая форма инфекции) или при невозможности изолировать ребенка дома и организовать за ним соответствующий уход. Во всех других случаях больных изолируют и лечат в домашних условиях.

В России все случаи инфекционных болезней подлежат обязательной регистрации в санитарно-эпидемиологической станции (СЭС). На каждого больного оформляется экстренное извещение и незамедлительно направляется в СЭС. Сведения о заболевших и контактировавших с больными обязательно передаются в детские учреждения, которые те посещают. Поскольку источником инфекции могут быть здоровые бактерионосители, то в детском коллективе, в котором выявлен больной, бактериологическому обследованию и клиническому наблюдению подлежат все контактировавшие с заболевшим дети и весь обслуживающий персонал. Изоляции (а при необходимости и лечению) подлежат также выявленные здоровые носители (дети или обслуживающий персонал), а также лица со стертыми, инаппартными формами инфекций.

Мероприятия, направленные на разрыв механизма и пути передачи возбудителя. Такие мероприятия зависят от особенностей распространения конкретного инфекционного заболевания.

При кишечных инфекциях в связи с фекально-оральным механизмом передачи здоровый человек может заразиться при употреблении продуктов питания или воды, инфицированных возбудителем, выделяемым с испражнениями больным или бактерионосителем. Пищевые и особенно водные вспышки эпидемий проявляются множеством заболеваний, возникающих практически одновременно. Противозидемические мероприятия при этом сводятся, главным образом, к предупреждению загрязнения пищевых продуктов на всех этапах заготовки, переработки, транспортировки, хранения. В профилактике кишечных инфекций важное значение имеют контроль за состоянием школьных столовых, буфетов, пищеблоков детских учреждений, а также санитарные мероприятия и коммунальное благоустройство городов и сел (строительство водопроводов, канализации, очистных сооружений и другие виды деятельности, осуществляемые в общегосударственном масштабе).

Большую роль в возникновении и распространении кишечных инфекций среди детей играет контактный механизм передачи инфекции через загрязненные руки, игрушки, предметы ухода. Следует своевременно выявить источник инфекции и изолировать его.

При аэрозольном механизме и воздушно-капельном пути передачи возбудителя основным профилактическим мероприятием является быстрая изоляция заболевших. Важно не допускать скученности в детских учреждениях, необходимо следить за аэраци-

ей помещений, применять ртутно-кварцевые лампы для дезинфекции воздуха.

При трансмиссивном механизме передачи возбудитель локализуется в кровеносной, лимфатической системах или внутренних органах. Передача инфекции осуществляется кровососущими насекомыми или при переливании инфицированной крови. Противоэпидемические мероприятия в этих случаях направлены на уничтожение переносчиков различными инсектицидами. Обязательно проводить централизованное автоклавирование медицинского инструментария и тщательно обследовать доноров крови.

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

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

Мероприятия, направленные на пресечение путей распространения инфекции. Эти мероприятия заключаются в дезинфекции объектов внешней среды.

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

Заключительная дезинфекция проводится в очагах тех инфекций, возбудители которых устойчивы во внешней среде (брюшной тиф, вирусный гепатит А, дифтерия, полиомиелит). Она осуществляется после госпитализации или выздоровления больного, если тот не был госпитализирован. При заболеваниях, вызванных нестойким во внешней среде возбудителем (корь, коклюш, ветряная оспа), ни текущей, ни заключительной дезинфекции не требуется. Достаточно хорошего проветривания помещения и влажной уборки.

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

Мероприятия, направленные на восприимчивость организма человека к инфекционным заболеваниям. Создание или повышение невосприимчивости к инфекционным болезням предполагает повышение как неспецифической, так и специфической резистентности.

Для *повышения неспецифической резистентности* организма ребенка необходимы полноценное питание, закаливающие процедуры, физическая тренировка, правильный режим дня, прогулки на свежем воздухе, лечение хронических очагов инфекции.

К числу *специфических мероприятий, повышающих резистентность* к инфекционным заболеваниям, относятся пассивная и активная иммунизация.

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

Сведения об активной иммунизации приведены в гл. 4.

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

Профилактика перекрестной инфекции. Понятие «перекрестная инфекция» включает в себя любые заражения детей во время нахождения в стационаре и подразделяется на четыре группы: внутрибольничная инфекция; собственно перекрестная инфекция; суперинфекция; реинфекция.

Источником внутрибольничной (госпитальной, нозокомиальной) инфекции у детей являются главным образом пациенты, госпитализированные в стационар в инкубационном периоде инфекционного заболевания или с недиагностированным инфекционным заболеванием. Другие дети, находившиеся в контакте с указанными пациентами, могут заболеть соответствующими заболеваниями (корью, скарлатиной, ветряной оспой, дизентерией и др.). В ряде случаев инфекция может передаваться через руки персонала, предметы ухода, игрушки. Нередко источником этой инфекции являются тяжелые больные, получавшие терапию антибиотиками, к которым вырабатывается полирезистентность.

Собственно перекрестная инфекция появляется и развивается во время течения другой болезни, из-за которой пациент был принят в больницу. К перекрестной инфекции в настоящее время относят все инфекции, приобретенные ребенком в больничной обстановке, независимо от того, являются ли они общими острыми инфекциями или болезнями, относимыми к осложнениям (например, стрептококковый отит при ветряной оспе). При современных методах диагностики стало возможным выделять из груп-

пы осложнений при общих инфекциях осложнения, вызванные перекрестной инфекцией.

Сведения о *суперинфекции* и *реинфекции* изложены в подразд. 1.2.

Профилактика внутрибольничных инфекций предусматривает правильное планирование помещения детской больницы и ее приемного отделения. Приемное отделение инфекционной больницы состоит из нескольких приемных боксов, каждый с отдельным входом и шлюзом, сообщающимся со служебным коридором. В боксах имеются отдельные халаты и все необходимое для приема больных, проводящегося строго индивидуально. Одновременное пребывание в боксе двух и более больных, доставленных из разных очагов, недопустимо. По окончании осмотра каждого пациента в боксе проводят влажную дезинфекцию. Обеззараживанию должны подвергаться также транспортные средства, на которых доставлен больной.

Границы инфекционной патологии. В последние годы получены доказательства, что микроорганизмы играют ведущую роль в этиологии многих заболеваний, ранее считавшихся неинфекционными.

В настоящее время микроорганизмам придается большое значение в развитии ревматизма, неревматических кардитов, заболеваний желудка и кишечника, печени. Инфекционные факторы, возможно, участвуют в развитии атеросклероза и онкологических заболеваний. По данным ВОЗ, до 84 % некоторых форм рака обусловлены вирусами, бактериями или паразитами. С помощью профилактики инфекций, провоцирующих опухолевый рост, можно избежать до 15 % всех новых случаев рака. Возможно, что у многих психических, эндокринных, неврологических заболеваний будет выявлена инфекционная этиология.

Контрольные вопросы

1. В чем состоит различие инфекции и инфекционной болезни?
2. Что такое инфекционный процесс?
3. Какие вы знаете периоды манифестной формы инфекционного заболевания и какова характеристика каждого из них?
4. В чем заключаются особенности эпидемического процесса у детей?
5. Какие механизмы и пути передачи инфекций вам известны?
6. Дайте характеристику этапов диагностики инфекционных заболеваний.
7. Какие вы знаете методы лабораторной диагностики инфекционных заболеваний?
8. Каковы принципы классификации инфекционных болезней у детей по Колтышину?
9. Что вам известно об общих принципах профилактики инфекционных заболеваний?

КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ

Несмотря на многообразие инфекционных заболеваний и специфичность патогенеза каждого из них, при инфекционном процессе в системах макроорганизма происходят универсальные изменения. В основе взаимодействия микро- и макроорганизма лежит ряд основополагающих реакций, относящихся к типовым патологическим процессам.

2.1. Типовые патологические процессы при инфекционных заболеваниях

К типовым патологическим процессам при инфекционных заболеваниях относятся воспаление, ответ острой фазы и общий адаптационный синдром. У детей они характеризуются определенным своеобразием.

Воспаление. Этот патологический процесс развивается в васкуляризированных органах и тканях в ответ на любое повреждение. Он включает медиаторный и клеточный ответ организма и состоит из трех стадий: альтерации, экссудации и пролиферации. Динамика воспаления связана с действием медиаторов (рис. 2.1). К числу важнейших медиаторов воспаления относятся производные арахидоновой кислоты (простагландины (ПГ), тромбоксан (ТХ), лейкотриены (ЛТ)), фактор активации тромбоцитов (ФАТ), цитокины (интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), интерфероны (ИФН), фактор некроза опухолей (ФНО)), биогенные амины (гистамин, серотонин), система комплемента, брадикинин, нейропептиды (вещество Р).

Альтерация. Стадия подразделяется на два этапа. При развитии инфекционного процесса после внедрения микроорганизма в организм хозяина возникает первичная альтерация, вызванная размножением микроорганизмов, их проникновением в ткани, цитопатогенным действием и действием токсинов. Затем развивается вторичное самоповреждение тканей высвобождающимися в ходе воспаления ферментами лизосом, биогенными аминами, плазменными ферментными факторами. В ответ в области повреждения возникает спазм артериол, венул, капилля-

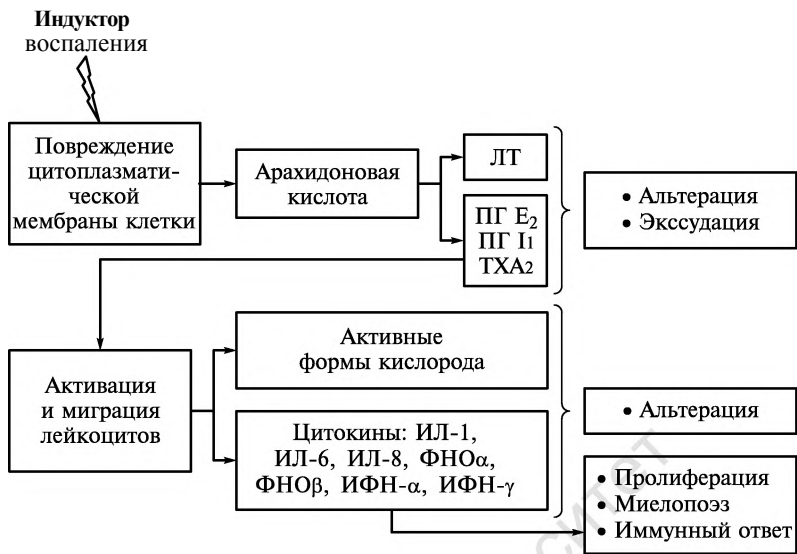


Рис. 2.1. Ответ организма на любой повреждающий агент, в том числе инфекционный

ров. Следствием является затруднение кровотока, краевое стояние лейкоцитов, ишемизация тканей и повреждение мембран клеток.

В результате повреждения клеточных мембран под действием фосфолипазы A_2 происходит высвобождение из их фосфолипидного слоя арахидоновой кислоты, из которой в последующем образуются некоторые медиаторы воспаления (эйкозаноиды), обуславливающие клинические проявления воспаления. Рассмотрим эффекты эйкозаноидов и ФАТ:

- лейкотриен B_4 (ЛТ B_4) вызывает усиление хемотаксиса, повышение проницаемости сосудов, вазодилатацию, повышение тонуса бронхов, участие в иммунном ответе;
- лейкотриен C_4 (ЛТ C_4) обуславливает вазодилатацию, повышение проницаемости сосудов, повышение тонуса желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и бронхов;
- простагландин F_{2a} (ПГ F_{2a}) приводит к повышению тонуса ЖКТ и бронхов, стимуляции миометрия;
- простагландин E_2 (ПГ E_2) вызывает боль, воспаление, повышение температуры, снижение тонуса бронхов и периферических сосудов, гастропротективную активность, стимуляцию миометрия;
- простагландин I_2 (ПГ I_2) снижает агрегацию тромбоцитов, вызывает вазодилатацию;
- тромбоксан A_2 (ТХА $_2$) способствует повышению агрегации тромбоцитов, обуславливает вазоконстрикцию;

- фактор активации тромбоцитов обуславливает вазодилатацию, повышение проницаемости сосудистой стенки, повышение тонуса бронхов, хемотаксис, повышение агрегации тромбоцитов.

Экссудация. Под действием медиаторов воспаления спазм сосудов сменяется фазой дилатации. Это означает начало стадии экссудации — сосудистой реакции, выражающейся в повышении проницаемости сосудов, экстравазации жидкости из сосудистого русла и эмиграции из него лейкоцитов в ткани. Эмиграция лейкоцитов является результатом межклеточных взаимодействий на уровне специфических рецепторов адгезии. После выхода лейкоцитов из сосудистого русла в поврежденной ткани развиваются внесосудистые процессы — хемотаксис и фагоцитоз. С помощью фагоцитоза происходит санация очага воспаления.

Пролиферация (репарация тканей). Следующей стадией воспаления, в которой происходит восстановление целостности поврежденного участка с помощью соединительной ткани, является пролиферация.

Воспаление может быть экссудативным серозным, гнойным, фибринозным. Исходом острого воспаления может быть либо разрешение с развитием соединительной ткани на месте повреждения, либо формирование хронического процесса, что возникает при особенностях и дефектах иммунной системы и(или) недостаточно адекватной терапии.

Стадийность формирования воспаления у человека хорошо прослеживается с самых ранних этапов онтогенеза. Эмбрион в ответ на воздействие повреждающего фактора (в частности, на внедрение микроорганизмов) способен ответить только альтерацией. Это приводит либо к его гибели, либо к формированию пороков развития. При возникновении воспаления в раннем фетальном периоде плод уже может ответить не только альтерацией, но и пролиферацией. При этом пролиферативный ответ всегда ярко выражен. Примерами диспропорциональной пролиферации (фиброза) в ответ на внутриутробное воздействие инфекционного агента могут быть врожденный фибромиксоматоз клапанов сердца, фиброэластоз эндокарда, холангиодиспластический цирроз печени, бронхолегочная дисплазия.

В позднем фетальном периоде (в наибольшей степени — в последние недели внутриутробного развития) у плода выявляются все три стадии воспаления: альтерация, пролиферация и экссудация. Тем не менее не только у плода, но и у новорожденного ребенка отмечается преобладание альтеративно-продуктивной формы воспаления с тенденцией к развитию мезенхимоза. В этом случае речь идет о микроальтерациях онтогенеза.

Наряду с этим у плода и новорожденного ребенка воспаление чрезвычайно часто принимает характер генерализованного процесса. Способность к отграничению процесса и сохранению его

как местного очага не только у плодов и новорожденных детей, но и у детей первых месяцев жизни значительно снижена. Это прежде всего связано с незрелостью их иммунной системы. Примером являются внутриутробные инфекции, принимающие генерализованный характер, а также флегмона новорожденных и сепсис, регистрируемый у детей первых месяцев жизни с максимальной частотой по сравнению с детьми других возрастных групп.

Клинические проявления воспаления. Хорошо известны клинические проявления воспаления: боль (*dolor*), гиперемия (*rubor*), отечность (*tumor*), жар (*calor*) и нарушение функции (*functio laesae*). Они бывают максимально выражены при гнойном воспалении. При инфекционных заболеваниях признаки воспаления можно выявить при осмотре кожных покровов (экзантема), слизистых оболочек, на месте входных ворот. Косвенные признаки воспаления внутренних органов обнаруживаются с помощью дополнительных методов исследования: эндоскопии, ультразвукового сканирования, рентгенологического исследования.

Ответ острой фазы. Ответ острой фазы (или преиммунный ответ, синдром системной воспалительной реакции, продромальный синдром) — это общая управляемая цитокинами реакция организма на повреждение. Она сопровождается координированной перестройкой обмена веществ, нейроэндокринной регуляции и функций различных органов и систем. Цель данной перестройки — интенсификация использования энергии, сдерживание масштабов альтерации, создание неблагоприятных условий для размножения патогенов, потенцирование действия иммунитета. Проявлениями ответа острой фазы являются лихорадка, активация гипоталамо-надпочечниковой системы (стресс), синтез белков острой фазы, активация нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов, повышение свертываемости крови.

Согласно современным представлениям проникновение микроорганизмов в организм хозяина сопровождается взаимодействием различных структур бактериальной клетки со специфическими рецепторами, экспрессированными на эпителиальных клетках слизистых оболочек, дендритных клетках, нейтрофилах. Эти рецепторы получили название toll-подобные рецепторы (*toll-like receptor*). У человека известно 11 типов данных рецепторов. Связывание микроорганизма с соответствующим toll-подобным рецептором приводит к передаче внутриклеточного сигнала, который достигает ядра клетки и активирует синтез цитокинов.

Цитокины — это белковые или полипептидные продукты активированных клеток иммунной системы, являющиеся медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе, гемопозе, воспалении. Они являются связывающим звеном между иммунной и другими системами организма. К их числу относятся ИЛ (факторы взаимодействия между лейкоцитами), ИФН (цито-

кины с противовирусной активностью), ФНО (цитокины с цитотоксической активностью), колониестимулирующие факторы (КСФ) (гемопоэтические цитокины). Основными провоспалительными цитокинами ответа острой фазы являются ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α , а при бактериальных инфекциях определенное значение имеет и ИЛ-8.

Интерлейкин-1 является триггером ответа острой фазы; эндогенным пирогеном; активатором Т- и В-клеток; индуктором молекул адгезии; стимулятором продукции кортиколиберина, клеток-супрессоров; активатором Т- и В-лимфоцитов.

Интерлейкин-6 предположительно обеспечивает нормергический ответ; является эндогенный пирогеном; стимулятором гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и продукции антител; ИЛ-6 усиливает рост тимоцитов и дифференцировку стволовых клеток (СК).

Интерлейкин-8 — инициатор ответа острой фазы при бактериальных инфекциях; индуктор дегрануляции гранулоцитов; хемотаттант; ростовой фактор лимфоцитов;

Фактор некроза опухоли α (кахексин) является стимулятором ответа острой фазы; эндогенным пирогеном; блокатором центра голода и стимулятором центра насыщения; обладает контринсулярным действием, вызывает явления гиперкатаболизма; относится к числу индукторов эндогенных окислителей, адгезинов, коллагеназы, ФАТ, запуска синтеза белков острой фазы, прокоагулянтов, синтеза ПГ E_2 , активаторов системы HLA; в высоких дозах является апоптозом многих клеток, в том числе нейронов и гепатоцитов. Это активатор гранулематоза и ангиогенеза. Вместе с тем ФНО α тормозит экспрессию генов опиатов. Выработанный в ответ на действие ФНО α ПГ E_2 служит обратным регулятором ФНО α .

Фактор некроза опухолей β (лимфотоксин) является медиатором цитотоксических лимфоцитов. Наряду с участием в цитолизе опухолевых клеток ФНО β усиливает экспрессию на клетках и продукцию генов МНС. Основные биологические и клинические эффекты цитокинов приведены в табл. 2.1.

Совместное действие ФНО α и ИЛ-1 оказывает резко выраженное токсическое действие: блокирует мембранное пищеварение и перистальтику кишечника, провоцирует рвоту, понос, деструкцию гепатоцитов, гиперкалиемию), ацидоз, способствует развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) путем увеличения продукции ТХ A_2 , ЛТ E_4 , ФАТ, оксида азота. Фактор некроза опухоли α и ИЛ-1 при совместном действии ответственны за развитие гипотензии, снижение сердечного выброса, микроциркуляторные расстройства, плюригландулярную недостаточность и в целом — за развитие инфекционно-токсического шока. По спектру клеток-мишеней и биологических эффектов ФНО α близок ИЛ-1 и ИЛ-6.

Характеристика некоторых противовоспалительных цитокинов

Цитокин	Источник	Эффект	
		биологический	клинический
ИЛ-1	Макрофаги, кератиноциты, фибробласты, дендритные клетки, клетки микроглии, В-лимфоциты	Активирует Т- и В-лимфоциты; стимулирует продукцию кортиколиберина; снижает анаболизм; усиливает освобождение аминокислот из скелетных мышц; усиливает резорбцию костей и продукцию синовиальной жидкости; повышает продукцию АКТГ и снижает синтез инсулина; стимулирует ФНО, ИЛ-6 и другие цитокины	Проявления продромального периода: угнетение ЦНС (слабость, вялость, сонливость); повышение температуры тела; мышечная слабость
ИЛ-6	Т- и В-лимфоциты, макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки, астроциты; эпителиальные клетки тимуса	Индукцирует синтез ИЛ-1, ФНО, белков острой фазы; повышает уровень гормонов ГГНС, усиливает рост тимоцитов и дифференцировку СК в полустволовые миеломоноцитарные клетки; повышает уровень Ig	Повышение температуры тела, увеличение тимуса
ИЛ-8	Кератиноциты, фибробласты, макрофаги, моноциты	Индукцирует дегрануляцию гранулоцитов, способствует увеличению количества лимфоцитов и краевому стоянию лейкоцитов	Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево

Цитокин	Источник	Эффект	
		биологический	клинический
ФНО α	Т- и В-лимфоциты, макрофаги, адипоциты, астроциты	Вызывает воспаление; блокирует центр голода, стимулирует центр насыщения; индуцирует синтез прокоагулянтов, ФАТ, способствует формированию гигантских многоядерных клеток; активируют гранулематоз, ангиогенез; тормозит экспрессию опиатов; вызывает апоптоз, в том числе нейронов и гепатоцитов	Лихорадка, озноб; боль; снижение аппетита; усиление процессов коагуляции крови; участвует в цитолизе опухолевых клеток
ФНО γ	Активированные Т-лимфоциты	Аналогичны ФНО α , но выражены слабее	Аналогичны ФНО α , но выражены локально и слабее

Концентрация провоспалительных цитокинов в крови и тканях может быть низкой, средней и высокой. При низких концентрациях эффекты, как правило, проявляются только в очаге поражения, при средних выявляются системные эффекты, при высоких — токсические.

1. Эффекты провоспалительных цитокинов в низких концентрациях:

- вазодилатация, отек, гиперемия;
- увеличение экспрессии адгезивных молекул на эндотелии;
- миграция нейтрофилов и моноцитов из крови в ткани;
- активация фагоцитоза;
- увеличение синтеза простагландинов и других цитокинов;
- активация Т-, В-лимфоцитов и НК-клеток.

2. Эффекты провоспалительных цитокинов в средних концентрациях:

- индукция синтеза белков острой фазы воспаления;
- активация синтеза цитокинов;
- лейкоцитоз, нейтрофилез;
- снижение уровня трансферрина;
- индукция прокоагулянтной активности;
- резорбция костной и хрящевой ткани, протеолиз мышц;
- лихорадка;
- сонливость, депрессия;
- потеря аппетита;
- снижение массы тела;
- стресс, повышение уровня глюкокортикостероидов (ГКС), катехоламинов.

3. Эффекты провоспалительных цитокинов в высоких концентрациях:

- шок, снижение сократительной функции миокарда;
- острый респираторный дистресс-синдром (взрослого типа);
- тромбоз сосудов, ДВС-синдром;
- диарея, некрозы в ЖКТ;
- гипогликемия.

Практически при всех инфекционных заболеваниях в периоде разгара определяется гиперцитокинемия. С течением инфекционного заболевания в наибольшей степени коррелирует повышение выработки ФНО α . Это позволяет характеризовать течение инфекционного заболевания по уровню провоспалительных цитокинов в крови.

Клинические проявления ответа острой фазы ассоциируются с симптомами продромального периода: слабостью, вялостью, недомоганием, головной болью, сонливостью, нарушением аппетита, неопределенными болями в мышцах, костях, суставах, иногда тошнотой, рвотой.

Ряд клинических проявлений связан с изменением нейроэндокринной регуляции. К их числу относится усиление 8-волновой

активности головного мозга, способствующей медленному сну и угнетению работоспособности. В результате активации микроглии стимулируется продукция адренокортикотропного гормона (АКТГ) и вазопрессина в гипофизе, что сопровождается появлением чувства тревоги. Снижается чувствительность расположенных в гипоталамусе центров терморегуляции и аппетита, что сопровождается снижением аппетита и теплоотдачи в условиях повышающейся теплопродукции. Последнее обуславливает возникновение лихорадочной реакции.

При бактериальных инфекциях наступает отчетливая активация миелопоэза, сопровождающаяся появлением в крови нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В этот период в сыворотке крови можно выявить повышенную концентрацию С-реактивного белка и других белков острой фазы, к которым относят также сывороточный амилоид А, α_2 -кислый белок, церуллоплазмин. Их повышение сопровождается диспротеинемией (со снижением концентрации α_2 -глобулинов) и увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

При тяжелых бактериальных инфекциях в крови повышается концентрация еще одного белка острой фазы — прокальцитонина, продуцирующегося в лейкоцитах периферической крови под влиянием провоспалительных стимуляторов. Прокальцитонин является предшественником гормона щитовидных желез — кальцитонина. У здоровых детей старше 1-х суток жизни концентрация прокальцитонина в плазме крови не должна превышать 0,5 нг/мл. Повышение концентрации 2—10 нг/мл указывает на наличие у больного бактериальной инфекции; уровень кальцитонина выше 10 нг/мл характерен для сепсиса.

Наряду с повышением синтеза ряда белков в острой фазе воспаления у больных снижается уровень трансферрина. Как известно, трансферрин является переносчиком железа. Поскольку железо — это кофактор роста бактерий, то снижение уровня белка, транспортирующего железо (а следовательно, и концентрации железа в сыворотке крови), при инфекции биологически целесообразно. Это ограничивает рост микроорганизмов, но вызывает анемию. При этом состоянии не нужно назначать препараты железа. У больных с инфекционными заболеваниями по мере выздоровления от болезни признаки анемии исчезают самостоятельно. Более того, назначение препаратов железа может усилить рост бактерий.

С индукцией прокоагулянтной активности при синдроме системной воспалительной реакции связано развитие ДВС-синдрома (см. подразд. 6.3). Этот эффект, обусловленный действием провоспалительных цитокинов, связан со стимуляцией адгезии клеток крови, в том числе тромбоцитов, к сосудистому эндотелию. В последующем развивается II фаза коагуляции. Биологический смысл данной реакции заключается в том, что бактериям трудно

освободиться из сети, образованной нитями фибрина. Из-за этого возникает некоторое препятствие развитию генерализации инфекционного процесса. Правда, защита в таких случаях легко переходит в повреждение. У новорожденных детей при инфекции имеет место недостаточная выраженность местных тромботических изменений, что рассматривается в качестве одного из факторов, способствующих генерализации процесса.

Ответ острой фазы в онтогенезе развивается достаточно рано, и не только новорожденный ребенок, но и плод способны к синтезу провоспалительных цитокинов. Вместе с тем диагностическая ценность определения их уровня в раннем неонатальном периоде невысока.

В целом перестройка метаболизма при развитии ответа острой фазы зависит не только от действия цитокинов, но и от активации симпатической нервной системы и стрессорных нейроэндокринных механизмов. При развитии ответа острой фазы возрастает продукция катехоламинов, ГКС, вазопрессина, глюкагона и усиливается их действие. Стимулируют же симпатoadреналовую и кортикостероидную активность цитокины. Глюкокортикостероиды являются мощными ингибиторами экспрессии генов интерлейкинов и синтеза метаболитов арахидоновой кислоты, в результате действия которых сдерживаются ответ острой фазы и воспаление.

Стресс (общий адаптационный синдром). Стресс — это неспецифический общий мобилизационный ответ целостного организма, осуществляемый при участии нейроэндокринной системы и сопровождающийся ее активацией на любой раздражитель (стрессор), угрожающий гомеостазу. Механизм развития стресса при инфекционных болезнях у детей связывают со стимуляцией медиаторами ответа острой фазы, прежде всего ИЛ-1 и ФНО α -рецепторов, экспрессированных на клетках гипоталамуса, гипофиза, надпочечников и половых желез. В процессе развития стресса стимуляция надгипофизарных отделов нервной системы вызывает усиление образования релизинг-факторов различных гормонов в гипоталамусе. Гипоталамус в свою очередь стимулирует секрецию АКГ, тиреотропного гормона (ТТГ), соматотропного гормона (СТГ) передней долей гипофиза. Это повышает продукцию глюкокортикостероидных гормонов и катехоламинов надпочечниками, тироксина (Т $_4$) и трийодтиронина (Т $_3$) щитовидной железой. Более сильным активатором выброса кортикостероидов, чем ФНО α или ИЛ-1 α , является ИЛ-1(3).

При инфекциях, однако, возможен внегипофизарный механизм развития стресса. Антигенная стимуляция является единственным видом стрессора, при котором ответ надпочечников и последующая перестройка метаболизма возникают в эксперименте даже при удаленном гипофизе. Это указывает на важную роль иммунологических адренотропных сигналов в развитии стресса.

Глюкокортикостероиды — кортизол или кортикостерон — обладают рядом адаптивных эффектов. Гиперпродукция Глюкокортикоидные гормонов вызывает усиление глюконеогенеза и снижение утилизации глюкозы на периферии, обеспечивая легкодоступный источник энергии для реакций адаптации. Одновременно с этим возникает ускоренная утилизация аминокислот, за счет чего подавляется синтез белка. Однако провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО α) в целях обеспечения антителогенеза и синтеза белков острой фазы «направляют» поток пластических и энергетических субстратов (аминокислот и глюкозы) в костный мозг, лимфоидную ткань и печень. Это сопровождается перераспределением метаболических ресурсов в пользу наиболее активных участников ответа острой фазы на антигенную нагрузку.

За счет синхронно развивающегося минералокортикоидной эффекта ГКС способствуют повышению артериального давления (АД). Одновременно происходит усиление симпатических влияний. Глюкокортикостероиды участвуют также в регуляции продукции КСФ и приводят к развитию эозинопении, лимфоцитопении и нейтрофилии («стрессовая кровь»). Включение стресса в механизм ответа острой фазы, с одной стороны, уменьшает выраженность вторичного повреждения, а с другой — повышает резистентность организма к последствиям повреждения. Кортикостероиды уменьшают экспрессию генов цитокинов, что является важным механизмом их противовоспалительного действия по самоограничению системной воспалительной реакции. Другими словами, стресс опосредованно удерживает острофазную реакцию от проявления чрезмерности.

Вместе с тем в условиях развития стресса (в том числе и инфекционного) при значительной активизации синтеза глюко- и минералкортикоидов, катехоламинов могут выявляться признаки высокой функциональной активности гипофиза и коры надпочечников, достигающей в ряде случаев грани истощения. В частности, у детей отчетливо выявляется прямая зависимость между степенью снижения глюкокортикоидной активности коры надпочечников и тяжестью и длительностью инфекционной болезни.

Закономерности течения стресса можно проследить на примере острых нейроинфекций, острых кишечных и респираторных инфекций. При нормальном течении указанных заболеваний в остром периоде болезни повышается содержание кортизола в крови, а в периоде реконвалесценции его концентрация снижается и восстанавливается исходный уровень. Однако в случаях развития нейротоксикоза на его высоте у больных наблюдается тенденция к снижению содержания кортизола в крови, а в периоде реконвалесценции возникают признаки гипокортицизма, что прежде всего проявляется повышением в крови уровня АКТГ. При неблагоприятном течении заболевания происходит истощение надпочечни-

ков, и при патолого-анатомическом исследовании выявляют уменьшение их массы, нарушение кровообращения и некрозы.

Проявления гипокортицизма на фоне инфекции чаще развиваются у детей первых 3 — 5 лет жизни, т. е. в период формирования дифенитивной коры адреналовых желез. Помимо этого проявления гипокортицизма возникают при врожденной гипоплазии надпочечников. Отсутствие зрелой дифенитивной коры, особенно в сочетании с врожденной гипоплазией органа, в условиях инфекционного стресса способно привести к проявлению острой надпочечниковой недостаточности, что, например, возникает у детей со стойкой тимомегалией.

У пациентов с тяжелыми вирусными, бактериальными и вирусно-бактериальными заболеваниями формируется транзиторный гипотиреоз. Это проявляется сниженной концентрацией в крови детей гормонов щитовидной железы (T_4 и T_3) как на фоне заболевания, так и в ближайшее время после него. Помимо этого у больных детей выявляется нарушение обратной связи в гипофизарно-тиреоидной системе и процессов перехода T_4 в T_3 на уровне самой железы (снижение уровня ТТГ и T_3 при нормальном содержании T_4). Нельзя исключить, что указанный механизм лежит в основе задержки физического и нервно-психического развития детей после тяжелых инфекционных заболеваний.

Участие нервной и эндокринной систем в реализации инфекционного процесса стали обсуждать с первой четверти XX в. Изменения состояния эндокринной системы, прежде всего надпочечников, при различных инфекционных болезнях у детей начал изучать в 1916 г. В. И. Молчанов. А. А. Колтыпин (1935 г.) при описании патогенеза скарлатины, не потерявшего своего значения до настоящего времени, выделил две фазы: симпатикус-фазу, сопровождающуюся повышением активности симпатического отдела нервной системы и мозгового вещества надпочечников, и следующую за ней антагонистическую вагус-фазу.

Наряду с этим в 1905 — 1906 гг. Д. А. Хаммар (J. A. Hammar) впервые описал резкое уменьшение массы тимуса, возникающее у человека (и прежде всего у детей) под влиянием различных заболеваний, травм, голодания, охлаждения, назвав это состояние акцидентальной инволюцией (от лат. *accidentis* — случайный). Позднее выяснилось, что случайной оказалась не инволюция этого органа, а причина, ее вызвавшая. Это доказал канадский ученый Г. Селье, который в 1936 г. впервые обнаружил четкую связь между повышенной секреторной активностью коры надпочечников и острой инволюцией тимуса. В настоящее время патогенез акцидентальной инволюции тимуса представляется как апоптоз кортизолчувствительных лимфоцитов преимущественно корковой зоны тимуса под действием ГКС коры надпочечников в ответ на стрессовое воздействие.

К кортизолчувствительным относят субпопуляцию малых Т-лимфоцитов, фенотипически и функционально незрелых и локализованных преимущественно в клетках-«няньках» в субкапсулярной зоне тимуса. Их число в тимусе доходит до 70 — 80 % общего количества всех Т-лимфоцитов органа. Условием реализации цитолитического действия ГКС на тимоциты являются особенности состояния хроматина разных типов тимоцитов. Для кортикальных, кортизолчувствительных тимоцитов характерны нестабильность генома, слабость систем репарации ДНК. Это и определяет то, что нормальные активационные и дифференцировочные сигналы приводят к фрагментации ДНК и гибели клетки. Под влиянием ГКС, прежде всего кортизона, в таких лимфоцитах активируются определенные ферментные системы (эндонуклеазы), расщепляющие ДНК, что и обуславливает запрограммированную гибель клетки — апоптоз.

Акцидентальная инволюция тимуса является стадийным процессом. Выделяют пять основных фаз.

На I фазе в условиях антигенной стимуляции происходит усиление пролиферации лимфобластов субкапсулярной зоны коры и увеличивается масса органа. Это доказано как в экспериментах на животных, так и в клинике (увеличение размеров вилочковой железы на рентгенограммах грудной клетки и при УЗИ органа). Стимулировать пролиферацию лимфобластов в тимусе в I фазу акцидентальной инволюции могут провоспалительные цитокины, продуцируемые нелимфоидными клетками тимуса — эпителиальными, интердигитирующими и макрофагами.

На II-V фазах в вилочковой железе нарастает гибель лимфоцитов — вначале в корковой, а затем и в мозговой зонах. При этом дольки тимуса начинают коллабироваться. Параллельно данному процессу в мозговой зоне увеличивается количество тимических телец.

На IV фазе тимические дольки принимают вид однородных образований, состоящих из эпителиальных клеток с выраженным коллабированием. В ряде долек присутствуют немногочисленные лимфоциты, относящиеся, вероятно, к кортизолрезистентной зрелой популяции мозгового вещества.

На V фазе стромы грубеет, нарастает ее коллагенизация. От тимических долек местами остаются лишь узкие тяжи клеточных скоплений с включенными в них тимическими тельцами, частично или полностью обызвествленными. Крупные сосуды и капсула, как правило, резко склерозированы. Среди стромы часто можно видеть островки жировой клетчатки. Склероз и липоматоз развиваются в междольковой строме и внутريدольковых периваскулярных пространствах параллельно атрофии паренхимы долек. Далеко зашедшая атрофия паренхимы тимуса свидетельствует о практически полном угасании функции органа.

Таким образом, IV и V фазы представляют собой приобретенную атрофию тимуса. С функциональной точки зрения это приобретенные иммунодефицитные состояния. Полагают, что IV фаза акцидентальной инволюции является обратимой, V фаза — необратимой. Эти фазы акцидентальной инволюции вилочковой железы фактически приравниваются к тимэктомии.

Степень акцидентальной инволюции зависит от характера возбудителя, объема и локализации инфекционного процесса и, наконец, исходного состояния самой иммунной системы хозяина. Акцидентальная инволюция может приостановиться на любом из указанных уровней фазовых изменений.

При патолого-анатомическом исследовании детей, умерших от инфекционных болезней, масса вилочковой железы бывает тем меньше, чем тяжелее и длительнее ребенок болеет. У детей, течение болезни которых не привело к летальному исходу, чаще вслед за основным заболеванием (реже на его фоне) возникают другие: отиты, синуситы, пневмонии и т. п. Причиной возникновения «вторых» болезней является тимическая недостаточность, обусловленная дефицитом гормонов тимуса в результате акцидентальной инволюции. Акцидентальная инволюция вилочковой железы является одной из причин развития вторичных иммунодефицитов. При многих инфекционных заболеваниях отмечена зависимость тяжести течения болезни от степени акцидентальной инволюции этого органа.

Таким образом, инфекционные заболевания у детей, сопровождаясь развитием акцидентальной инволюции вилочковой железы, способны привести к выраженной вторичной иммунологической недостаточности. Это определяет включение в комплекс терапии детей, страдающих инфекционными заболеваниями (особенно тяжелыми формами), иммуномодулирующих препаратов, и в первую очередь — препаратов тимуса.

2.2. Регуляция инфекционного процесса у детей

Течение инфекционных заболеваний во многом определяется молекулярно-генетическими, иммунными, конституциональными факторами и др.

Молекулярно-генетические факторы. К числу молекуло-генетических факторов, участвующих в реализации инфекционного процесса, относят полиморфизм рецепторов цитокинов, молекул адгезии, систему главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex (MHC)). Генетическую восприимчивость к возбудителям инфекционных заболеваний еще только начина-

ют изучать. Она чаще имеет полигенный характер. Различная генетически запрограммированная степень экспрессии рецепторов для инфекционных агентов (toll-подобных рецепторов) определяет разную чувствительность макроорганизма к ним. Течение воспалительного процесса и ответа острой фазы определяется различным уровнем экспрессии молекул межклеточной адгезии и цитокинов. При исследовании уровня цитокинов во время инфекционных заболеваний у разных людей оказалось, что он значительно различается, что определяет течение и исходы заболевания. Индивидуальные колебания продукции белков, в том числе цитокинов, в настоящее время связывают с полиморфизмом их генов.

Под функциональным полиморфизмом генов понимают единичные замены нуклеотидов или тандемные повторы участков нуклеотидов в некодируемой части гена. Подобные изменения не сказываются на структуре белка, но в некоторых случаях изменяют скорость транскрипции матричной РНК (мРНК), повышая или понижая ее. Для инфекционных заболеваний большое значение имеет функциональный полиморфизм провоспалительных цитокинов. Примером может быть ФНО α , у которого описан важный полиморфный участок гена: —308 (G \rightarrow A), т.е. замена гуанина на аденин в соответствующем положении. Данная нуклеотидная замена (полиморфизм) приводит к повышению транскрипционной активности гена и продукции цитокина.

Получены данные о связи полиморфизма —308 (G \rightarrow A) с рядом инфекционных заболеваний. Оказалось, что присутствие хотя бы одной копии полиморфизма —308 (G \rightarrow A) в генотипе ребенка повышает вероятность летального исхода при менингококковой инфекции от инфекционно-токсического шока в 2,5 раза. Среди недоношенных новорожденных детей с полиморфизмом —308 (AG/AA) смертность была в 3 раза выше по сравнению с носителями нормального гомозиготного варианта —308 (GG). Однако при хроническом течении инфекционных заболеваний генетически обусловленная высокая продукция ФНО α может иметь протективное значение, что было показано на примере лепры.

Одним из важнейших открытий медицины XX в. было открытие МНС. У человека комплекс МНС наиболее полно представлен на лейкоцитах периферической крови, в связи с чем он называется системой лейкоцитарных антигенов человека (HLA). При изучении HLA-антигенного состава у людей разных стран мира были установлены существенные различия в распределении антигенов гистосовместимости.

Система HLA играет важную роль в противотрансплантационном, противовирусном и противоопухолевом иммунитете, регуляции иммунного ответа, межклеточных взаимодействиях, син-

тезе компонентов комплемента, регуляции эмбриогенеза. Система HLA расположена на коротком плече хромосомы 6. Выделяют три класса антигенов HLA. Наибольшее значение имеют антигены I и II классов. В соответствии с официальной номенклатурой в название антигена системы HLA входит буква, указывающая на locus, где находится соответствующий ген, и одна или несколько цифр, обозначающие номер антигена. Ни одна другая генетическая система организма не имеет такого количества аллельных форм, как система HLA.

Антигены HLA I класса имеются на поверхности всех ядродержащих клеток. Они определяют индивидуальную антигенную специфичность и представляют любые чужеродные антигены Т-цитотоксическим (CD8⁺) лимфоцитам. Молекулы HLA II класса определяются на поверхности антигенпрезентирующих клеток: дендритных, активированных макрофагов, В-лимфоцитов, а также активированных эндотелиальных, эпителиальных и тучных клеток, Т-хелперов. Назначение антигенов HLA II класса состоит в обеспечении взаимодействия между макрофагами и В-лимфоцитами. Они участвуют в формировании всех типов иммунного ответа.

В настоящее время обсуждается целый ряд механизмов связи системы HLA с развитием болезней. Ассоциация антигенов системы HLA с различными патологическими состояниями является следствием аномального функционирования генов силы иммунного ответа (Ir-генов). Они расположены в сублокусе HLA-D. Теоретически в иммунном реагировании на возбудителя инфекционной болезни может возникнуть генетически детерминированный дефект, при котором антигены II класса не в состоянии связать пептидный фрагмент чужого антигена. В таком случае Т-хелперы остаются ареактивными, и их помощь В-клеткам не реализуется.

Согласно теории молекулярной мимикрии в результате идентичности антигенных детерминант возбудителя болезни с определенными HLA-молекулами (или их фрагментами) организма хозяина распознавания «чужого» не наступает и адекватный иммунный ответ не развивается. Результатом может явиться развитие аутоиммунной болезни.

Иммунные факторы. Регуляция течения инфекционного процесса иммунными механизмами во многом обуславливается типом иммунного ответа. В связи с этим выделяют две субпопуляции Т-хелперов: первого (Th1) и второго (Th2) типов. Оказалось, что Th1 связаны с развитием преимущественно клеточного иммунного ответа, а Th2 — гуморального. Эти субстанции находятся в антагонистических отношениях.

Между собой Th1 и Th2 различаются по набору секретируемых цитокинов. Главными цитокинами Th1 являются провоспалительные молекулы ИФН- γ , ФНО α , ИЛ-2, главными цитокинами Th2 —

ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, а также трансформирующий фактор роста р (ТФРр). Действие ИЛ-10 и ТФРр носит противовоспалительную направленность.

При активации «наивная» CD4⁺(Th0)-клетка дифференцируется либо в сторону Th1, либо Th2. В генетически здоровом организме отклонение иммунного ответа в сторону Th1 или Th2 зависит от внешних факторов: химических свойств антигена, его дозы, пути попадания во внутреннюю среду, типа адьювантов или инфекций, кратности иммунизации и др. По современным представлениям выбор пути специализации Th0 в большой степени зависит от медиаторного фона, возникающего на участке презентации. Если презентация антигена происходит в присутствии ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-21 и(или) ИФН-у, то Th0 превращаются в Th1, который в свою очередь продуцирует ИФН-у, ИЛ-2, ФНОα, ФНОγ, а также ИЛ-3, гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы (ГМ-КСФ) и другие цитокины. При этом источниками ИЛ-12, ИЛ-18 и ИЛ-21 выступают антигенпрезентирующие клетки, а источником ИФН-у могут быть натуральные киллеры (НК-клетки).

В случае презентации антигена через молекулу МНС II класса в присутствии ИЛ-4 Th0 переходят в Th2, которые секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, а также ИЛ-3, ГМ-КСФ и некоторые другие медиаторы. Источниками ИЛ-4 могут быть тучные клетки, тромбоциты, активированные ранее Th2. Участие тучных клеток в этом процессе не случайно, так как проникновение антигена во внутреннюю среду организма, где расположены эти клетки, всегда сопровождается их дегрануляцией и секрецией цитокинов.

Несмотря на антагонистические отношения, и Th1, и Th2 секретируют ИЛ-3 и ГМ-КСФ. Интерлейкин-3 влияет на стволовые кроветворные клетки (СКК) и стимулирует образование новых клеток лимфоидного ряда (как Т-, так и В-лимфоцитов). В свою очередь ГМ-КСФ, действуя на СКК, вызывает образование и активацию новых клеток моноцитарно-макрофагального ряда и гранулоцитов. При завершении иммунного ответа по варианту ГЗТ развивается хроническое воспаление. Макрофаги при этом выступают в роли эффекторных клеток. При завершении иммунного ответа по гуморальному пути макрофаги и гранулоциты (главным образом, нейтрофилы) выступают в роли клеток-дворников и уничтожают разрушенные микробы и структуры тканевого дендрита.

Помимо Th1 и Th2 существует еще одна субпопуляция CD4⁺-Т-лимфоцитов — Т-хелперы третьего типа (Th3), которые обеспечивают главным образом синтез противовоспалительных цитокинов ТФРр и ИЛ-10, подавляющих иммунный ответ, а также поддержание иммунологической толерантности.

Деление реакций иммунной защиты на клеточные и гуморальные играет значительную роль в патогенезе различных инфекци-

онных заболеваний. В многочисленных экспериментальных исследованиях установлено, что целый ряд инфекционных болезней с преимущественно внутриклеточной локализацией возбудителя (вирусы, хламидии, грибы и др.) разрешаются только при наличии выраженного клеточного ответа на возбудителя. Для разрешения других инфекционных болезней необходимы генерация Т₂-клеток и полноценное антителообразование. Это относится к большинству бактериальных инфекций и гельминтозам. При гельминтозах выздоровление происходит в основном за счет развития реакций (гиперчувствительности) немедленного типа (ГНТ) с участием антител IgE, тучных клеток и эозинофилов.

Большинство инфекционных заболеваний успешнее разрешается при иммунном ответе смешанного типа, включающем клеточную и гуморальную формы защиты в остром периоде. Это обуславливается двойной локализацией (внутри- и внеклеточной) целого ряда возбудителей. Принято считать, что если развивающийся у больного иммунный ответ совпадает с протективным для данного инфекционного агента, то инфекция протекает циклически, без осложнений. Отклонения от оптимального баланса двух форм иммунной защиты ведут к нарушению процесса саногенеза и неблагоприятному течению острой инфекции и(или) к развитию затяжных, рецидивирующих, хронических форм или аутоиммунных болезней. Доминирование несоответствующего протективному пути иммунного ответа определяет негладкое течение инфекционных заболеваний у детей.

Соотношение Th1 и Th2 различается в зависимости от возраста. У здоровых взрослых отмечается относительное преобладание Th1-лимфоцитов; в периферической крови соотношение Th1: Th2 равно 4: 3. В пуповинной крови содержание Th2 значительно выше, и соотношение Th1: Th2 составляет 1: 10 — 1: 1 000, т.е. для плода и новорожденного ребенка характерна Т₂-поляризация. Она чрезвычайно важна для физиологического течения беременности. Доминирование в конце внутриутробной жизни выработки Th2 носит адаптивный характер и направлено на защиту плаценты от потенциальной токсичности Th1. Это доминирование продолжается еще в течение некоторого времени после рождения. Такое соотношение субпопуляций Th1 и Th2 предрасполагает к развитию атопии. Однако благодаря частому возникновению у детей первых лет жизни вирусных инфекций, сопровождающихся стимуляцией популяции Th1-клеток, постепенно происходит переключение доминирующего Т₂-ответа на Th1-ответ.

Конституциональные факторы. Различия в течении инфекционных заболеваний в значительной степени обуславливаются конституцией человека (от лат. constitution — устройство), т.е. совокупностью его особым способом проинтегрированных морфологических, физиологических, биохимических и психических осо-

бенностей, сложившихся в ходе фенотипической реализации наследственных свойств, которые определяют своеобразие реактивности. Конституция определяет все многообразие человеческих индивидуальностей без учета географической зоны, расово-этнической или временной принадлежности. В англоязычной литературе вместо термина «конституция» используется понятие «somatotype».

При оценке конституциональных типов необходимо учитывать деятельность основных систем-регуляторов (центральной нервной и вегетативной, иммунной и эндокринной) и обмен веществ, который в большинстве случаев также обуславливается деятельностью указанных систем-регуляторов. Детский возраст — это период жизни человека, в котором в связи с постоянным динамическим развитием определение типа конституции затруднено. В педиатрии сложилась парадоксальная ситуация: при отсутствии четких представлений о нормальном типе конституции у детей имеются вполне определенные представления об ее аномалиях, или диатезах (от греч. *diathesis* — предрасположение). Существует точка зрения, что диатез — это крайний вариант конституции.

На протяжении XX в. в связи с интенсивным развитием биологии и медицины, появлением и внедрением в медицинскую практику новых методов исследования многие виды диатезов были расшифрованы и стали нозологическими формами. Однако три варианта диатезов (экссудативно-катаральный, лимфатико-гипопластический и нервно-артритический) до настоящего времени остаются в этой группе. Подробные сведения об этих диатезах изложены в учебниках по детским болезням.

Реакция детей с разными видами диатезов на инфекционные агенты имеет существенные отличия. Так, дети с нервно-артритическим диатезом (одним из важнейших маркеров которого является гиперурикемия) отличаются высокой резистентностью по отношению к острым респираторным и другим инфекционным заболеваниям, сопровождающимся, как правило, гладким циклическим течением. В то же время инфекционные заболевания у таких детей очень часто осложняются ацетонемической рвотой и резким нарушением обмена веществ, исходом которого может быть ацетонемическая кома с летальным исходом.

Отличительной чертой детей с экссудативно-катаральным и лимфатико-гипопластическим диатезом является высокая склонность к возникновению инфекционных заболеваний, развитию нейротоксикоза, суперинфекции, затяжному и осложненному течению этих болезней. Более того, одни и те же заболевания, в частности острые респираторные, у детей с этими видами диатезов протекают по-разному. Дети с лимфатико-гипопластическим диатезом склонны к частому возникновению и затяжному течению указанных заболеваний, проявляющихся, как правило, ка-

таром верхних дыхательных путей, в то время как у детей с экссудативно-катаральным диатезом аналогичные заболевания часто протекают с бронхообструктивным синдромом.

Эти данные подтверждают значение конституциональных особенностей в восприятии инфекционных агентов и различие реакций организма в зависимости от вида аномалии конституции. По мере созревания основных систем-регуляторов, определяющих в значительной мере конституциональные особенности человека, меняются взаимоотношения ребенка с миром микроорганизмов, и человек, имевший в детском возрасте аномалию конституции (диатез), может приобрести нормальную устойчивость к микроорганизмам.

Другие факторы, участвующие в регуляции инфекционного процесса. На проявление и течение инфекционных заболеваний большое влияние оказывает *общее состояние организма* ребенка. При наличии у него врожденных пороков развития, сформированных ранее хронических заболеваний, перинатального поражения нервной системы, гипотрофии и других патологических состояний течение инфекционного заболевания часто бывает негладким. При лечении таких пациентов особенно важно соблюдение постулата «лечить не болезнь, а больного».

Помимо этого немаловажное влияние на возникновение и течение инфекционных заболеваний у детей имеет повреждающее *воздействие факторов, загрязняющих окружающую среду*. Действие этих факторов в первую очередь направлено на медиаторы межклеточного взаимодействия (цитокины, интерлейкины). Неадекватная для детского организма среда может привести к более позднему созреванию иммунной системы и дисбалансу иммунного ответа. Дети, проживающие в экологически неблагоприятных районах, чаще болеют инфекционными заболеваниями.

На инфекционную заболеваемость влияют как *условия жизни человека*, так и *особенности питания*. Недостаточное поступление в организм основных пищевых ингредиентов и эссенциальных микронутриентов приводит к дефициту массы тела. Это особенно опасно для детей, поскольку при выраженном дефиците массы тела у них возникают нарушение роста и задержка развития. Указанные явления сопровождаются стрессом и акцидентальной инволюцией тимуса еще до развития инфекционного заболевания. Наблюдающийся при этом дефицит микроэлементов (в особенности цинка и селена) сопровождается нарушениями в системе цитокинов, что может привести к изменению цикличности течения инфекционных заболеваний.

Исходя из изложенного, следует отметить, что регуляция инфекционного процесса происходит на нескольких уровнях: молекулярно-генетическом, иммунном, организменном, конституциональном и экологическом. На этих уровнях определяющим являются следующие факторы:

- *молекулярно-генетический уровень* — гены цитокинов, силы иммунного ответа, система HLA, рецепторы межклеточной адгезии, toll-подобные рецепторы;
- *иммунный уровень* — ТЫ1/ТЫ2-поляризация, иммунодефициты;
- *организменный уровень* — патологические состояния нервной, эндокринной систем, внутренних органов;
- *конституциональный уровень* — возраст, пол, особенности конституции;
- *экологический уровень* — условия жизни.

При общей идентичности процессов регуляции инфекционного процесса у детей и взрослых в детском возрасте существуют особые преморбидные состояния, в значительной степени определяющие особенности течения инфекционного процесса.

Важно учитывать существование у ребенка модифицирующих факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на течение и исходы инфекционных заболеваний. Наибольшее значение эти факторы имеют для детей первых 3 лет жизни. Их наличие обуславливает необходимость проведения лечения в условиях стационара.

К числу модифицирующих факторов относятся:

- грудной возраст (особенно первые 3 мес жизни);
- первичные иммунодефицитные состояния;
- недоношенность и задержка внутриутробного развития;
- тяжелые перинатальные поражения нервной системы любого генеза и их тяжелые исходы;
- внутриутробные инфекции, о которых косвенно могут свидетельствовать антимикробная терапия в перинатальном периоде, гипербилирубинемия неясной этиологии, потребовавшая лечения в неонатальном периоде; выписка ребенка из родильного дома отдельно от матери;
- гипотрофия II и III степеней;
- врожденные пороки развития, тяжелые наследственные синдромы и заболевания;
- хронические соматические заболевания у ребенка;
- длительное применение иммуносупрессоров (глюкокортикоидных гормонов, цитостатических лекарственных средств).

На течение инфекционного процесса оказывают также влияние социально-экономическое неблагополучие семей, плохие бытовые условия (проживание в общежитии, семьи беженцев, вынужденных переселенцев и т.п.), неполные семьи, отсутствие гарантированного обеспечения проведения лечебных мероприятий в домашних условиях.

В связи с особенностями регуляции инфекционного процесса подходы к профилактике и лечению инфекционных заболеваний у детей и принципы терапии нередко отличаются от тактики, используемой у взрослых пациентов.

Контрольные вопросы

1. Перечислите известные вам типовые патологические процессы при инфекционном заболевании.
2. Назовите компоненты ответа острой фазы.
3. Какие компоненты иммунной системы принимают участие в реализации воспаления?
4. Опишите эффекты провоспалительных цитокинов в зависимости от их концентрации в крови и тканях человека.
5. Охарактеризуйте метаболические эффекты гормонов стресса.
6. Что собой представляет акцидентальная инволюция вилочковой железы и каково ее значение для ребенка, страдающего инфекционным заболеванием?
7. Какие уровни регуляции инфекционного процесса вам известны?
8. Охарактеризуйте уровни регуляции инфекционного процесса у детей.
9. Какие факторы макроорганизма определяют течение инфекционного процесса?
10. Перечислите особенности течения инфекционных заболеваний у детей с диатезами.
11. Назовите модифицирующие факторы риска инфекционных заболеваний у детей.

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ

Иммунная система — основной фактор защиты при инфекционных заболеваниях. Тем не менее ряд особенностей течения инфекций определяется патологическим типом реагирования иммунной системы, что сопровождается развитием иммунопатологических состояний. Известны три основные формы патологического реагирования иммунной системы: аллергия (гиперчувствительность), иммунодефицит и аутоиммунные процессы. В практике здравоохранения чаще приходится иметь дело с вторичными иммунодефицитами.

ЗЛ. Аллергия

Аллергия — это собирательное название группы типовых иммунопатологических процессов, развивающихся в сенсibilизированном организме генетически предрасположенных лиц при контакте с антигеном, вызвавшим сенсibilизацию, при вторичном иммунном ответе. Итогом этого чаще является развитие гиперергического воспаления, т.е. воспаления, сопровождающегося повреждением. Антигены, провоцирующие аллергию, получили название аллергенов. В соответствии с классической классификацией Р.Джелла и П. Кумбса выделяют четыре типа реакций гиперчувствительности.

Атопия (I тип). Атопия характеризуется связыванием IgE с Fc-рецепторами тучных клеток. При контакте с аллергеном происходит перекрестное связывание IgE; оно вызывает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение медиаторов аллергических реакций.

Цитотоксическиереакции (II тип). При гиперчувствительности II типа вырабатываются антитела к антигену поверхности собственных клеток организма (клеток-мишеней) или чужеродному антигену. Связывание таких антител на поверхности клеток-мишеней может вызвать цитотоксический эффект СВ56⁺/16⁺-клеток или комплементопосредованный лизис клеток-мишеней. Эти клетки являются разновидностью НК-клеток, осуществляющих лизис опсонизированных клеток.

Иммунокомплексныереакции (III тип). Гиперчувствительность III типа обусловлена отложением в тканях иммунных комплексов.

При этом происходит активация комплемента, и в месте отложения комплексов накапливаются полиморфно-ядерные клетки, вызывая локальное повреждение тканей и воспаление.

Цитотоксические реакции (IV тип). Гиперчувствительность IV типа связана с тем, что sensibilized антигеном Т-клетки при повторной встрече с тем же антигеном выделяют цитокины. Цитокины сами вызывают развитие воспалительной реакции. Помимо этого они привлекают и активируют клетки воспаления.

Термином «гиперчувствительность немедленного типа» обозначают I-III типы аллергии, а термином «гиперчувствительность замедленного типа» — IV тип аллергии. Следует заметить, что в современной зарубежной литературе термином «аллергия» обозначают только аллергические реакции I типа.

Любой аллергический процесс последовательно проходит иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую стадии.

Иммунологическая стадия охватывает все изменения в иммунной системе с момента первого поступления аллергена в организм до соединения эффекторов иммунного ответа (антител, лимфоцитов) с повторно поступившим или персистирующим в организме аллергеном.

Патохимическая стадия сопровождается образованием и выделением биологически активных медиаторов. Они делятся на первичные (специфические для отдельных типов аллергии) и вторичные (общие). Первичные медиаторы включают продукты тучных клеток (гистамин, фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены) и эозинофилов (основной катионный белок, арилсульфатаза).

Вторичные медиаторы аллергии всех типов общие. Это медиаторы воспаления, гемостаза, кроветворения, протеолитические системы плазмы (факторы свертывания; плазминовая, кининовая, комплементарная системы), метаболиты арахидоновой кислоты, нейропептиды, активные формы кислорода и др.

Пусковым моментом при гиперчувствительности II и III типов служит активация системы комплемента, компоненты которой (C3a, C5a и др.) и являются основными медиаторами этих реакций. Первичными медиаторами гиперчувствительности IV типа являются цитокины, выделяющиеся из специфических Т-лимфоцитов.

Патофизиологическая стадия, или стадия клинических проявлений, характеризуется патогенным действием медиаторов на клетки, ткани и органы организма. К общим клиническим проявлениям аллергии относят воспаление, отек, повышение сосудистой проницаемости, реактивности бронхов.

Взаимоотношения инфекции и аллергии необходимо рассматривать с нескольких точек зрения.

1. Аллергические реакции составляют основу защитного, протективного иммунитета при целом ряде заболеваний. Так, гиперчувствительность I типа лежит в основе нормального иммунного ответа на гельминтов и других паразитов. Механизмы антителозависимой клеточной цитотоксичности (реакции II типа) выполняют защитную функцию при вирусных инфекциях, способствуя специфическому распознаванию и уничтожению клеток организма-хозяина, зараженных вирусом. В ходе нормального иммунного ответа на вирусы и бактерии образуются иммунные комплексы, содержащие IgM и IgG. При физиологическом течении инфекции они элиминируются. Цитотоксическая гиперчувствительность является нормальным проявлением иммунитета на внутриклеточные патогены.

Классическим примером бактериальной инфекции, при которой ведущий механизм иммунной защиты связан с ГЗТ, является туберкулез. Реакцию ГЗТ при туберкулезе выявляют с помощью кожно-аллергической пробы, которую расценивают в качестве показателя наличия протективного иммунитета, а также считают методом контроля эффективности вакцинации.

2. Механизмы аллергии лежат в основе клинических проявлений ряда инфекционных заболеваний. Признаки аллергии I типа иногда проявляются при дифтерии, кори, крупозной пневмонии. В настоящее время крупозная пневмония рассматривается как гиперергическая реакция на отдельные штаммы *Streptococcus pneumoniae* (однако аллергенная субстанция пневмококка до сих пор не идентифицирована). Кроме *S. pneumoniae* способностью индуцировать выработку специфических IgE обладает ряд других бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, а также респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) и цитомегаловирус (ЦМВ). Последние два патогена обладают слабой способностью к индукции интерферона, в связи с чем происходит Th2-поляризация иммунного ответа с повышенной выработкой IgE. С этим механизмом можно связать развитие бронхообструктивного синдрома при респираторных инфекциях данной этиологии.

Иммунные комплексы образуются при многих видах вирусных и бактериальных инфекций (гепатиты В и С, туберкулез, лепра, бруцеллез, стрептококковая и пневмококковая инфекции, малярия, трипаносомоз, гельминтозы). Сочетание хронической инфекции со слабым гуморальным ответом приводит к постоянному образованию иммунных комплексов и их отложению в тканях. К такого рода болезням относятся лепра, вирусные гепатиты В и С, малярия, геморрагическая лихорадка Денге, стафилококковый эндокардит. При туберкулезе, лепре, стрептококковой инфекции, иерсиниозе, псевдотуберкулезе, гельминтозах иммунокомплексная аллергия проявляет себя в виде узловой эритемы.

Иммунокомплексную природу имеют также артриты и васкулиты при бактериальных инфекциях (лайм-боррелиозе, бруцеллезе, иерсиниозе, псевдотуберкулезе). Повреждение, обусловленное непротективным иммунным ответом по типу ГЗТ, наблюдается при многих инфекционных болезнях, преимущественно бактериальных (туберкулез, лепра, сифилис, бруцеллез), а также при шистосомозе. При вирусных инфекциях кожная сыпь является выражением цитопатогенного действия вируса, неспецифического воспаления и гиперчувствительности I, III и IV типов.

3. Механизмы аллергии причастны к развитию осложнений инфекционных заболеваний в виде индукции инфекционными агентами иммунопатологических заболеваний. Практически все респираторные вирусы способны провоцировать обострения бронхиальной астмы, аллергического ринита. Кроме вирусов к развитию обострений и прогрессированию бронхиальной астмы причастны *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*. При этом наряду с выработкой IgE в развитии заболевания может участвовать и ГЗТ (He-IgE-опосредованная гиперчувствительность).

Вместе с тем в последнее время накапливается все больше данных о возможном протективном действии инфекционных заболеваний, перенесенных в грудном и раннем детском возрасте (респираторных, кишечных и др.), на развитие atopических заболеваний. Это может быть связано с конкурентным воздействием микробных антигенов, переключаяющим свойственный детям потенциально atopический ТЬ2-ответ на Th1-ответ взрослых. Следовательно, инфекции, перенесенные детьми в первые 2 года жизни, являются парадоксальным образом эффективным профилактическим средством, препятствующим развитию аллергических заболеваний у детей. Данная концепция названа «гигиенической», так как основанием для нее послужили проспективные наблюдения за детьми, проживавшими в разных гигиенических условиях. В результате была выявлена низкая частота аллергических заболеваний в многодетных семьях и семьях с небольшим достатком.

3.2. Вторичные иммунодефициты

В ходе многих острых и хронических инфекционных заболеваний в иммунной системе происходят вторичные изменения иммунологической реактивности, лежащие в основе вторичных иммунодефицитов.

Вторичные иммунодефициты встречаются значительно чаще, чем первичные. Вместе с тем их не всегда учитывают лечащие врачи. Это связано с тем, что несмотря на длительность сохранения в макроорганизме условий для существования вторичных иммунодефицитов, они редко глобально повреждают иммунную

систему. Исключение составляют такие заболевания, как коклюш, корь, СПИД. Нарушение механизмов иммунной системы ограничивает реакции врожденного и адаптивного иммунитета (за счет повреждения как клеточного, так и гуморального звена иммунной системы).

Инфекции вызывают иммунологическую недостаточность разной глубины, характера и длительности (от нескольких недель до года и более). Имеет значение не только вид патогена, но и его вирулентность, количество, путь проникновения. Вместе с тем модуляция иммунного ответа на инфекционный агент может проявляться в виде усиления неспецифического иммунного ответа. При этом в динамике заболевания часто эффекты усиления и подавления сменяют друг друга. Большое значение в развитии вторичных иммунодефицитов имеют наследственная предрасположенность и преморбидный фон (голодание, охлаждение, оперативное вмешательство и другие факторы, приводящие к стрессу).

Вторичные иммунодефициты являются важным звеном патогенеза инфекций. С ними связывают развитие вторичных неспецифических инфекционных осложнений, возбудителями которых часто являются условно-патогенные микроорганизмы, простейшие, грибы. Нередко именно они определяют клиническое течение и исход заболевания. Вторичные инфекции проявляются в виде отита, пневмонии, менингита, сепсиса.

Появление вторичных иммунодефицитов при инфекционном процессе имеет прогностическое значение для развития инфекционного заболевания. Например, развитие дефекта нейтрофилов при брюшном тифе предшествует рецидиву заболевания; аналогичный прогноз имеет снижение количества СБ4⁺-лимфоцитов при инфекционном мононуклеозе Эпштейна —Барр и эпидемическом паротите. Признание вторичного иммунодефицита в качестве элемента патогенеза инфекционного процесса, с которым связывают развитие неспецифических инфекционных осложнений, ведет к концепции необходимости назначения сочетанного лечения инфекционных болезней этиотропными лекарственными средствами с коррекцией сопровождающих их вторичных иммунодефицитов.

Развитие вторичных иммунодефицитов связывают с различными повреждениями, распространяющимися на все этапы защиты от инфекции. Инфекционные агенты способны вызывать эффекты, повреждающие механизмы защиты. К их числу относятся:

- 1) снижение количества нейтрофилов;
- 2) нарушение функций нейтрофилов и клеток системы мононуклеарных фагоцитов;
- 3) нарушение функции естественных киллеров (NK-клеток, CD56⁺/16⁺);
- 4) замедление созревания дендритных клеток;

5) нарушение экспрессии антигенов системы HLA I и II классов и тем самым — представления антигена и межклеточной кооперации;

6) длительное избегание иммунного распознавания путем укрывания в клетках со слабой экспрессией молекул HLA I класса;

7) инфицирование лимфоцитов;

8) ингибирование апоптоза;

9) выработка суперантигенов;

10) вмешательство в цитокиновую регуляцию — подавление продукции или ингибирование эффектов интерферонов;

11) ингибирование синтеза и действия цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, ФНО α);

12) синтез аналогов ИЛ-10 или стимуляция синтеза ИЛ-10, что приводит к угнетению продукции цитокинов Th1-клетками (т.е. действие, противоположное влиянию ИФН- γ).

Вирусы гриппа, парагриппа, РС-вирус, а также вирусы кори, краснухи, простого герпеса (ВПГ), ветряной оспы/опоясывающего лишая (вирус герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3)), ЦМВ, вирус гепатита В (НВУ), вирус иммунодефицита человека I типа (ВИЧ-1) могут вызвать нарушение функции нейтрофильных гранулоцитов. Они способны избирательно угнетать хемотаксическую активность и способность к фагоцитозу, окислительную функцию, бактерицидность и выделение различных медиаторов воспаления. Указанные нарушения носят временный характер.

Вирусы гриппа, простого герпеса, ЦМВ, ВИЧ-1, РС-вирус, микобактерии, сальмонеллы, иерсинии, трипаносомы, шистосомы, лейшмании, *Toxoplasma gondii* обладают свойством нарушать отдельные функции системы мононуклеарных фагоцитов. В частности, микобактерии туберкулеза и сальмонеллы вызывают нарушение слияния фагосом с лизосомами.

Аденовирусы, ВПГ, вирус Эпштейна —Барр (ВЭБ), ВИЧ-1, ЦМВ, микобактерии, хламидии, листерии, кишечные энтеробактерии, *Toxoplasma gondii* способны вызвать нарушение экспрессии молекул HLA. Вирус кори и *Plasmodium falciparum* вызывают замедление созревания дендритных клеток. Нарушение развития и экспансии дендритных клеток и экспрессии молекул HLA приводит к изменению презентации антигена и межклеточной кооперации.

Другим механизмом, с помощью которого микроорганизмы способны длительно избегать иммунного распознавания, является их укрывание в латентном состоянии в «привилегированных местах», в частности в клетках, слабо экспрессирующих антигены I класса системы HLA. К таким клеткам относятся нейроны (в них персистируют вирусы простого герпеса, ветряной оспы, ЦМВ), В-лимфоциты (в которых персистирует ВЭБ), гемопоэтические клетки (являются удобными для персистенции ЦМВ). Иммунная

система организма хозяина может долго не замечать малярийные плазмодии, находящиеся в эритроцитах человека, поскольку эти клетки вообще не имеют на поверхности молекул HLA.

Наибольшим иммуносупрессивным действием обладают инфекционные агенты, непосредственно поражающие иммунную систему и ее главные клетки — лимфоциты. Такие инфекции подразделяют на специфические (поражающие иммунную систему) и инфекции множественного поражения (неспецифические), имеющие тропизм, в том числе к тканям иммунной системы

К первой группе относят ретровирусы (ВИЧ и Т-лимфотропный вирус человека, вызывающий взрослый Т-клеточный лейкоз, лимфому и миелопатию, известную как тропический спастический парализ) и ВЭБ, поражающий В-лимфоциты. К неспецифическим инфекциям, поражающим клетки иммунной системы, относят корь, цитомегаловирусную и микобактериальную инфекции. При инфекционном мононуклеозе, вызванном ВЭБ, дефект иммунитета отмечают даже спустя 250 сут от момента появления клинических признаков заболевания. Возбудитель кори приводит к глобальной иммуносупрессии, обусловленной совокупностью различных механизмов (он инфицирует лимфоциты, замедляет созревание дендритных клеток, снижает синтез ИЛ-12 и повышает синтез ИЛ-10). Резкое снижение иммунитета при этом заболевании коррелирует со снижением количества циркулирующих Т-лимфоцитов и лежит в основе тяжелых суперинфекций, повышающих в 2 раза риск летального исхода. Наряду с вирусом кори, ВИЧ, Т-лимфотропным вирусом человека инфицирование лимфоцитов вызывают также ВГЧ-6, ВЭБ, ВГЧ-3.

К числу механизмов иммуносупрессии относится и ингибирование апоптоза, приводящее к персистенции вируса. Свойством ингибировать апоптоз обладают ВИЧ-1, ВЭБ, аденовирусы, вирус гепатита В (HBV).

Определенный вклад в развитие вторичных иммунодефицитов при инфекциях могут вносить суперантигены микроорганизмов. Их могут вырабатывать ВЭБ, ЦМВ, стафилококки, стрептококки, грамотрицательные бактерии, микоплазмы. Суперантигены связывают молекулы HLA II класса на антигенпрезентирующих клетках с Т-клеточным рецептором, распознающим антигены. При этом в отличие от обычных антигенов, активирующих лишь специфический клон лимфоцитов, суперантигены вызывают массовую активацию и пролиферацию Т-клеток (в пределах 10 — 20%) в отсутствие процессинга антигена с последующей их гибелью.

На первом этапе неограниченная стимуляция Т-лимфоцитов создает «иммунологический шторм», ведущий к инфекционно-токсическому шоку из-за чрезмерной секреции в токсических концентрациях ФНО α , ИФН- γ , ИЛ-2. Подобным образом, в частности, объясняется патогенез инфекционно-токсического шока при

стафилококковой, стрептококковой инфекциях. Кроме того, под действием суперантигенов возможно повышение синтеза антител одного изотипа (IgE), связанное с поликлональной активацией В-лимфоцитов. Известно, что таким действием обладает *Staphylococcus aureus*, который рассматривают в качестве важного фактора развития атопического дерматита.

Суперантиген приводит также к поликлональной активации В-лимфоцитов с выработкой антител к различным антигенам, в том числе к собственным тканям организма, что может лежать в основе развития аутоиммунных заболеваний. Фаза активации и пролиферации под действием суперантигенов сменяется гибелью лимфоцитов, происходит истощение иммунной системы. Собственно оно и приводит к иммуносупрессии.

Благодаря широкому внедрению методов молекулярной биологии последние годы ознаменовались открытием множественных факторов взаимодействия возбудителей инфекционных заболеваний с иммунной системой больного. Большое место среди этих факторов занимают цитокины. Было показано, что ряд микроорганизмов активно вмешиваются в систему интерферонов, как подавляя их синтез, так и блокируя эффекты. Нарушения в системе интерферонов вызывают вирусы гриппа, аденовирусы, ротавирусы, реовирус, вирус эпидемического паротита, ВПГ человека, ВГЧ-8, вирус папилломы человека, НВУ, вирус гепатита С (HCV), ВИЧ-1, а также *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*.

Универсальным способом уклонения ряда внутриклеточных патогенов (вирусов, бактерий, простейших) от эффективного Th1-пути иммунного ответа оказались ингибирование синтеза ИЛ-12 (повышающего продукцию ИФН- γ) и стимуляция продукции иммуносупрессивного цитокина ИЛ-10. Таким свойством обладают вирусы кори, гриппа, риновирус, ВИЧ, *Bordetella pertussis*, микобактерии, *Plasmodium falciparum*, *Leishmania donovani*. Синтез ИЛ-12 снижают также вирусы гепатита В и Е, *E. coli*, холерный вибрион, а синтез ИЛ-10 повышают РС-вирус, вирус Коксаки В3, ЦМВ, ВЭБ. Более того, последний продуцирует аналог ИЛ-10, степень гомологии с ИЛ-10 которого составляет 87 %.

Вторичные иммунодефициты могут развиваться как постнатально, так и внутриутробно. В первом случае они возникают чаще при вирусных инфекциях, способствуя как развитию неспецифических бактериальных осложнений, так и персистирующему течению вирусных инфекций. Возможность развития вторичных иммунодефицитов при внутриутробных вирусных инфекциях обуславливает повышенную восприимчивость детей, страдающих этими инфекциями, к различным инфекционным агентам и создает сложности в дифференциальной диагностике с первичными иммунодефицитами. Вторичный иммунодефицит может способствовать снижению напряженности поствакцинального иммунитета.

3.3. Аутоиммунные процессы

Аутоиммунными называются иммунопатологические реакции, направленные против аутоантигенов. По модифицированным критериям Э. Витебского (1957) к аутоиммунным болезням относят те формы заболеваний, при которых аутореактивные иммуноглобулины и(или) аутореактивные клетки оказывают деструктивное или дисрегуляторное действие на собственный организм.

Известно существование так называемых перекрестно реагирующих антигенов у возбудителей инфекционных заболеваний и их потенциальных хозяев. В табл. 3.1 представлены некоторые перекрестно реагирующие антигены и их клинические эффекты.

Антигенная мимикрия, с одной стороны, защищает микроорганизм от иммунной системы хозяина, с другой — способна приводить к срыву толерантности к аутоантигену, что и лежит в основе развития аутоиммунных заболеваний как осложнений инфекций. Формирование аутоиммунных заболеваний как вторых болезней после перенесенного инфекционного заболевания в значительной степени определяется состоянием макроорганизма (ге-

Таблица 3.1

Перекрестно реагирующие антигены инфекционных агентов и организма человека

Перекрестно реагирующий антиген		Клинические проявления
микроорганизма	организма-хозяина	
М-белки стрептококков	Субсарколемма миокарда	Ревмокардит
Г емолитический стрептококк, тип 12	Антигены почечных клубочков	Гломерул онефрит
Белки <i>E. coli</i> 014 и 086	Эпителий толстой кишки	Колит
ДНК вирусов и бактерий	ДНК человека	Системная красная волчанка
Нуклеопротеин вируса Эпштейна — Барр	HLA-DR, протеогликан хряща	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие аутоиммунные заболевания
Антиген капсида вируса Эпштейна — Барр	Трансаминаза олигодендроцитов мозга	Рассеянный склероз

Перекрестно реагирующий антиген		Клинические проявления
микроорганизма	организма-хозяина	
Белок <i>Yersinia enterocolitica</i>	HLA-B27, эпителий щитовидной железы	Реактивные артриты, тиреоидит
Белки <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Антигены головного мозга	Энцефалит
Белки <i>Bordetella pertussis</i>	Антигены головного мозга	Энцефалит
Пептиды <i>E. coli</i>	Е2-субъединица пируватдегидрогеназного комплекса митохондрий гепатоцитов	Первичный билиарный цирроз
Антиген вируса Коксаки	Миозин миокарда	Кардит
Антиген вируса кори	Основной белок миелина	Энцефалит
Липополисахариды <i>Campylobacter jejuni</i>	Ганглиозиды	Синдром Гийена—Барре
Белок Р2-С вируса Коксаки	Глутаматд екарбоксилаза (3-клеток поджелудочной железы)	Сахарный диабет

нетическая предрасположенность, определенные HLA-антигены, доступность антигенов для эффекторов аутоиммунитета, дефекты элиминации иммунных комплексов).

Контрольные вопросы

1. Какие типы реакций гиперчувствительности вы знаете?
2. Какая существует связь между развитием аллергии и инфекционным процессом?
3. Что такое вторичный иммунодефицит? Каково его значение для инфекционных заболеваний?
4. Каковы механизмы иммуносупрессии при вирусных инфекциях?
5. Назовите механизмы иммуносупрессии при бактериальных инфекциях.
6. Опишите механизмы иммуносупрессии при инвазии простейшими.
7. Что представляют собой суперантигены?
8. Что такое перекрестно реагирующие антигены? Каково их значение для организма человека?

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

Эпидемиологическое благополучие в современных условиях связывают с широким распространением вакцинопрофилактики. Этим термином обозначают искусственное воспроизведение иммунного ответа путем введения вакцины (т.е. специфического антигена) с целью создания невосприимчивости к инфекции.

Вакцины — это биологические препараты, получаемые из ослабленных, убитых микроорганизмов, продуктов их жизнедеятельности или созданные по генно-инженерной технологии и применяемые для активной иммунизации с целью специфической профилактики инфекций.

4.1. Общая характеристика вакцин

Все вакцины делятся на живые и инактивированные.

Живые вакцины. К числу живых вакцин относятся вакцины БЦЖ, против кори, краснухи, эпидемического паротита, полиомиелита (вакцина Сейбина). Они создаются на основе живых ослабленных микроорганизмов со стойким снижением вирулентности. Вакцинные штаммы, применяемые в производстве живых вакцин, получают путем выделения аттенуированных (ослабленных) штаммов от больных или из внешней среды путем селекции вакцинных клонов и длительного пассивирования в организме экспериментальных животных, а также на клетках куриных или человеческих эмбрионов. Клетки куриных эмбрионов используют, например, для получения вакцины против желтой лихорадки, человеческих — против краснухи. Формирующийся в результате иммунизации поствакцинальный иммунитет по напряженности приближается к постинфекционному. Живые вакцины термолабильны, в связи с чем их необходимо хранить и транспортировать при температуре 4 — 8 °С, соблюдая так называемую «холодовую цепь».

Инактивированные вакцины. Такие вакцины подразделяют на цельноклеточные (корпускулярные), расщепленные (сплит), субъединичные, рекомбинантные и анатоксины.

Цельноклеточные вакцины. К цельноклеточным относятся вакцины против полиомиелита (вакцина Солка), коклюша (адсорби-

рованная коклюшно-дифтерийно-столбнячная (АКДС)), гриппа, гепатита А, бешенства. Эти вакцины содержат инактивированные очищенные неразрушенные микроорганизмы, которые получают путем их обезвреживания с помощью химического или физического воздействия. Цельноклеточные вакцины создают нестойкий гуморальный иммунитет, в связи с чем для достижения защитного уровня специфических антител необходимо вводить их повторно. Цельноклеточные вакцины высокореактогенны.

Расщепленные вакцины (сплиты). К их числу относятся вакцины против гриппа (ваксигрипп, флюарикс). Расщепленные вакцины содержат все фрагментированные очищенные частицы микроорганизмов, разьединенные с помощью детергентов.

Субъединичные вакцины (химические). К субъединичным относятся вакцины против менингококка, пневмококка, гемофильной палочки, брюшного тифа, гепатита В, гриппа (инфлювакс, гриппол). Они содержат лишь поверхностные антигенные фракции инактивированных микроорганизмов, что позволяет уменьшить содержание белка в вакцине и реактогенность.

Рекомбинантные вакцины. Вакцину против гепатита В (энджерик В) изготавливают с помощью рекомбинантной технологии. Участок гена микроорганизма, кодирующий синтез протективного антигена, встраивают в ДНК клеток-продуцентов (дрожжи, *Escherichia coli*), которые, размножаясь, продуцируют данный антиген. Протективный белок выделяют из клеток-продуцентов и подвергают очистке. Рекомбинантные вакцины слабо реактогенны. Развивающийся после вакцинации иммунитет относительно кратковременный.

Анатоксины. Это бактериальные экзотоксины, обезвреженные длительным воздействием формалина при повышенной температуре. Анатоксинами являются вакцины против столбняка, дифтерии, коклюша (инфанрикс), ботулизма, газовой гангрены. Анатоксины мало реактогенны. Так, при введении коклюшного анатоксина (в составе комплексной вакцины ифанрикс) лихорадка возникает реже в 7 раз, а болезненность в месте введения — в 14 раз, чем при введении с цельноклеточной коклюшной вакцины. Однако при введении анатоксинов вырабатывается только антитоксический иммунитет, в связи с чем они не предотвращают бактерионосительства.

Моновакцины и комбинированные вакцины. В зависимости от числа антигенов, входящих в состав вакцин, они подразделяются на моновакцины и комбинированные (ассоциированные) вакцины. Моновакцины содержат антиген против одного возбудителя, комбинированные — против нескольких видов микроорганизмов.

Моновакцины подразделяются на моновалентные (содержат антиген против одного серотипа или штамма возбудите-

ля) и поливалентные (содержат антигены против нескольких серотипов или штаммов одного и того же микроорганизма). К поливалентным вакцинам относятся менинго А+ С, пневмо 23, имовакс Д. Т. полио (инактивированная трехвалентная полиомиелитная вакцина), живая трехвалентная полиомиелитная вакци-

Примерами *комбинированных вакцин* являются АКДС-вакцина, адсорбированный дифтерийно-столбнячный (АДС) и АДС-М (малый) анатоксины. Среди зарубежных вакцин широко известны тетракок 05 (против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита), Д. Т. Вакс (против дифтерии и столбняка), ММР-II, приорикс (против кори, краснухи, паротита).

Состав вакцин. В состав вакцин помимо антигенов, обеспечивающих развитие специфического иммунитета, входят стабилизаторы (вносимые в препарат для обеспечения стабильности его антигенных свойств), консерванты (поддерживающие стерильность вакцины) и адъюванты (повышающие иммуногенность препарата).

В качестве *стабилизаторов* используются сахароза, лактоза, альбумин человека, натрия глутамат.

Наиболее распространенным *консервантом* как в России, так и за рубежом является мертиолат (тиомерсал) — органическая соль ртути. Мертиолат содержится в АКДС-вакцине, анатоксинах, вакцине против гепатита В и др. Его содержание в указанных препаратах не превышает 50 мкг в одной дозе. Помимо мертиолата в качестве консервантов используют формальдегид, фенол, феноксиэтанол и антибиотики (неомицин, канамицин, полимиксин).

К *адъювантам* относятся соли алюминия (алюминия гидроксид, алюминия фосфат), полиоксидоний (в составе отечественной противогриппозной вакцины гриппол). Адъювантными свойствами обладает также коклюшный компонент в составе комбинированных вакцин.

Кроме того, в состав вакцин включаются вещества *технологии производства* (гетерологичные белки субстрата культивирования, компоненты питательной среды, цитокины). Так, в следовых количествах в коревой вакцине может содержаться сыворотка крупного рогатого скота, в паротитной — белки яйца (перепелиного — в отечественных вакцинах, куриного — в зарубежных), в вакцине против гепатита В — следы дрожжевых белков. Согласно требованиям к вакцинам ВОЗ содержание белков гетерологичной сыворотки в прививочной дозе ограничивается 1 мкг, гетерологичной ДНК — 100 пкг.

Вещества, не определяющие иммуногенность вакцины, могут являться источником побочного действия (токсического, генотоксического, аутоиммунного, аллергического).

4.2. Иммунологические основы вакцинации

С иммунологических позиций вакцинацию можно определить как индукцию иммунологической памяти путем иммунизации целевым антигеном. При первичном и повторном контакте с антигеном в характере иммунного ответа (гуморального или клеточного) имеются существенные различия. При первичном ответе на 3—6-е сутки появляются антитела IgM, затем IgG, а на 15—21-е сутки — антитела класса IgA. При вторичном иммунном ответе подъем уровня IgM незаметен, антителообразование начинается практически сразу с резкого повышения концентрации IgG (рис. 4.1). Эти различия иммунного ответа объясняются феноменом иммунологической памяти.

Феномен иммунологической памяти проявляется в том, что в случае хорошего иммунного ответа при первом попадании патогена в организм его повторные попадания (вторичный иммунный ответ) обеспечивают санацию существенно быстрее и эффективнее. В результате патоген не успевает вызвать патологический инфекционный процесс. Это называют протективным (т.е. защищающим от болезни) иммунитетом. При вакцинации в роли первого антигена выступает антиген вакцины, что обеспечивает защиту до контакта с возбудителем инфекционной болезни.

Несмотря на то что клинический феномен иммунологической памяти был известен с древних времен, ее клеточные и молекулярно-генетические механизмы до сих пор неизвестны. В лимфоидной ткани содержится в 10—100 раз больше Т-лимфоцитов памяти, чем зрелых неиммунных Т-лимфоцитов. Эти типы Т-лимфоцитов различаются по экспрессии ряда мембранных молекул.

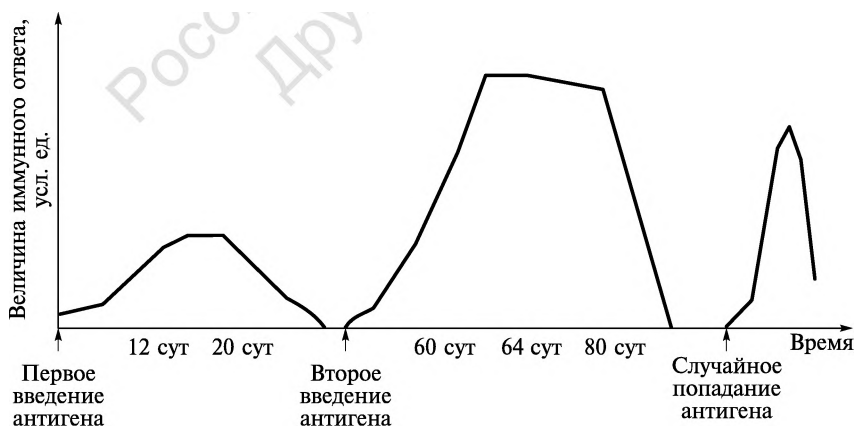


Рис. 4.1. Первичный и вторичный иммунные ответы, ответ иммунологической памяти

T-лимфоциты памяти быстрее и легче выходят в эффекторную фазу иммунного ответа. Однако иммунологическая память формируется не на все антигены. В настоящее время отсутствуют ответы на ряд принципиальных вопросов, например:

1) почему на какие-то антигены иммунологическая память формируется, а на какие-то нет;

2) по каким причинам в одних случаях она сохраняется долго, в других — быстро исчезает;

3) почему она у разных людей не одинакова?

Поэтому в настоящее время прогнозы результатов вакцинации основываются преимущественно на эмпирических и статистических данных.

4.3. Вакцинальный процесс

Итогом вакцинации должно стать формирование иммунологической памяти. Предшествует этому обычный ход иммунного ответа, т.е. последовательная поэтапная активация иммунной системы (табл. 4.1). Изменения в иммунной системе при инфекции и вакцинации тождественны, и вакцинацию можно определить как имитацию инфекционного процесса. Совокупность изменений в организме после введения вакцин называют вакцинальным процессом.

Стадия индукции характеризуется активацией антигенпрезентирующих клеток и повышением в крови содержания провоспалительных цитокинов. Это сопровождается типичным для инфекции ответом острой фазы, и в первые дни после введения вакцин у детей могут отмечаться лихорадка, слабость, астения, снижение аппетита, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка. Клинические проявления иммунорегуляторной и эффекторной стадий характеризуются признаками «рабочей» гиперплазии органов иммуногенеза: возможно появление увеличенных лимфатических узлов, селезенки, вилочковой железы.

Имеются существенные различия в иммунной реакции на введение живых и инактивированных вакцин, а также на первичное и повторное введение вакцинных антигенов. При первичном введении вирусной вакцины в неиммунном организме вакцинный штамм возбудителя попадает в тропный орган, где происходит его репродукция с последующим выходом в свободную циркуляцию и включением иммунного ответа, сходного с таковым при естественной инфекции.

При введении живых вирусных вакцин по истечении срока укороченного инкубационного периода у привитого ребенка может появляться ослабленный симптомокомплекс естественной инфекции (увеличение затылочных лимфатических узлов после введе-

Стадии иммунного ответа и вакцинального процесса

Стадия	Клетка, участвующая в развитии стадии	Иммунологический процесс	Клиническое проявление
Индукция (афферентная)	Макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса, антигенреактивные лимфоциты	Процессинг и презентация антигена	Симптомы ответа острой фазы
Иммунорегуляторная (пролиферативная)	T-хелперы, цитотоксические T-лимфоциты, В-лимфоциты	Пролиферация и дифференцировка иммуноцитов. Иммунорегуляция	Увеличение лимфатических узлов, селезенки, тимуса
Эффекторная (продуктивная)	T-киллеры, цитотоксические T-лимфоциты, плазматические клетки	Накопление и активация эффекторных клеток, антителообразование	То же
Иммунологическая память	T- и В-клетки памяти	Накопление клеток памяти	Невосприимчивость к инфекционному заболеванию при контакте

ния краснушной вакцины, околоушных слюнных желез после введения паротитной вакцины). Иммунный ответ в этом случае обуславливает появление в крови антител IgM с последующим переключением на синтез антител класса IgG. В ходе вакцинального процесса формируются и клетки иммунной памяти. Следовательно, после введения живых вакцин ребенок переносит вакциноассоциированную инфекцию, в связи с этим отсутствует необходимость введения повторных доз вакцинного препарата. Повторная прививка живыми вакцинами рекомендуется только серонегативным детям.

При первом введении инактивированных вакцин (АКДС, АД С) развивается первичный иммунный ответ, но с низкой и непродолжительной продукцией антител при формировании клеток памяти, что требует повторного введения вакцины. Инактивированные вакцины обычно вводят трижды с интервалом в 1 — 2 мес и с ревакцинацией через год после последней вакцинации. При этом формируется грунд-иммунитет. Впоследствии ревакцинацию

можно проводить с уменьшенной антигенной нагрузкой (АДС-М), в результате чего развивается так называемый бустерный эффект за счет включения клеток памяти.

Сходство вакцинального и инфекционного иммунного ответа распространяется и на индукцию иммунопатологических состояний. Они касаются антигеннеспецифической модуляции, вызываемой вакцинами, возможной индукции аутоиммунных и аллергических реакций, которые лежат в основе развития поствакцинальных «вторых» болезней (инфекционных, аутоиммунных, атопических), связанных с вакцинацией.

Идеальная вакцина, как любой лекарственный препарат, должна удовлетворять двум основным требованиям: быть безопасной и высокоэффективной. Основой эффективности вакцины является иммуногенность. Вакцина должна вводиться 1 раз и обеспечивать пожизненный иммунитет у 100 % привитых. Такие вакцины пока отсутствуют. Несмотря на постоянное совершенствование существующих вакцин и разработку новых препаратов, длительность иммунитета остается недостаточной (для некоторых вакцин она составляет всего год), что требует проведения ревакцинации.

4.4. Регуляция вакцинального процесса

Уровни регуляции вакцинального процесса. Сходство иммунного ответа при вакцинации и инфекции объясняется сходством механизмов регуляции. У вакцинального процесса можно выделить те же уровни регуляции, что и у инфекционного (молекулярно-генетический, иммунный, организменный и конституциональный). Кроме того, эффективность и безопасность вакцинации тесно связана с преморбидным фоном и характером сопутствующей патологии. Существует целый ряд факторов, снижающих эффективность и безопасность вакцинации. Они касаются вакцин, способа их введения и особенностей макроорганизма. Одной из причин низкой иммуногенности вакцин может быть нарушение правил их хранения. Первичная доза вакцины может оказаться некачественной при несоблюдении «Холодовой цепи». При проведении вакцинации необходимо учитывать интервал между разными прививками. Если он не превышает 4 нед, то возможно взаимодействие вакцин с антителами, что уменьшает напряженность формирующегося иммунитета.

Факторы макроорганизма, определяющие течение вакцинального процесса. В целом факторы, определяющие течение вакцинального процесса, аналогичны таковым при инфекционном процессе. Это молекулярно-генетические, иммунные, организменные и конституциональные факторы.

Молекулярно-генетические факторы. Сила иммунного ответа на антигены вакцины и течение поствакцинального периода в высокой степени детерминируются генами силы иммунного ответа, связанными с системой HLA. Известно, например, что у лиц с разными комбинациями данных генов уровень антител к столбнячному анатоксину различается в 50 раз.

Установлена связь между антигенами HLA и предрасположенностью к поствакцинальным реакциям. Так, носители антигена В12 системы HLA склонны к судорожным реакциям, антигена В7 — более предрасположены к аллергическим заболеваниям; антиген В18 относится к числу маркеров риска острых респираторных инфекций в поствакцинальном периоде.

С открытием и началом изучения toll-подобных рецепторов накапливается все больше данных о связи взаимодействия антигенов вакцин с данными рецепторами.

Иммунные факторы. Делаются обоснованные предположения о том, что вакцинация будет эффективна в тех случаях, когда она стимулирует протективный в отношении той или иной инфекции Th1- или Th2-ответ.

Организменные факторы. Большое влияние на иммуногенность и безопасность вакцинации оказывают различные патологические состояния. В целом дети с различными хроническими соматическими заболеваниями, поражением ЦНС различного генеза, острыми инфекционными заболеваниями в момент проведения прививки составляют группу риска по сниженному ответу на вакцинацию.

Конституциональные факторы. Важное значение при проведении прививок имеет возраст детей. В возрасте до 3 мес жизни вакцинация может быть неэффективна из-за связывания антигенов вакцины специфическими циркулирующими материнскими антителами IgG, прошедшими через плаценту. В отношении живых вакцин эта возможность распространяется на весь 1-й год жизни, в связи с чем их рекомендуется вводить детям в возрасте 12—15 мес. Данная особенность не распространяется на вакцинацию против гепатита В и туберкулеза, потому что эти вакцины приводят к преимущественному формированию клеточного протективного иммунитета. Преобладание первичного иммунного ответа над вторичным у детей грудного возраста определяет необходимость ревакцинаций.

Дети с аномалиями конституции, прежде всего лимфатико-гипопластическим диатезом, дефицитными состояниями (гипотрофия II и III степени, железодефицитная анемия II и III степени, тяжелый рахит), а также дети, проживающие в неблагоприятных экологических условиях, по данным ряда исследований составляют группу риска по сниженному ответу на вакцинацию.

4.5. Методика вакцинации

Календарь профилактических прививок. Календарь профилактических прививок, или график иммунизации, — это инструктивно закрепленная возрастная последовательность прививок, обязательных в данной стране, что определяется конкретной эпидемиологической ситуацией. В России обязательными являются прививки против девяти инфекций (табл. 4.2) (приказ Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» с изменениями от 30 октября 2007 г. № 673), в других странах перечень обязательных профилактических прививок иной.

Таблица 4.2

Национальный календарь профилактических прививок у детей

Возраст	Наименование прививки
Первые 12 ч жизни	Гепатит В (первая вакцинация)
3 — 7 сут	Туберкулез (вакцинация)
3 мес	Дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит (первая вакцинация). Гепатит В (вторая вакцинация)
4,5 мес	Дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит (вторая вакцинация)
6 мес	Дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит (третья вакцинация). Гепатит В (третья вакцинация)
12 мес	Корь, краснуха, паротит (вакцинация)
18 мес	Дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит (первая ревакцинация)
20 мес	Полиомиелит (вторая ревакцинация)
6 лет	Корь, краснуха, паротит (вторая вакцинация)
7 лет	Туберкулез (первая ревакцинация). Дифтерия, столбняк (вторая ревакцинация)
13 лет	Краснуха (для девочек) (вакцинация). Гепатит В (вакцинация — ранее не привитые)
14 лет	Дифтерия и столбняк (третья ревакцинация). Туберкулез (ревакцинация). Полиомиелит (третья ревакцинация)

К Национальному календарю профилактических прививок приведены комментарии.

1. Иммунизация в рамках Национального календаря профилактических прививок проводится вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешенными к применению в соответствии с инструкциями.

2. Детям, родившимся от матерей — носителей вируса гепатита В или заболевших вирусным гепатитом В в третьем триместре беременности, вакцинация против гепатита В проводится по схеме: 0 — 1 — 2 — 12 мес.

3. Вакцинация против гепатита в 13 лет проводится ранее не привитым по схеме: 0 — 1 — 6 мес.

4. Вакцинация против краснухи проводится девочкам в 13 лет, ранее не привитым или получившим только одну прививку.

5. Ревакцинация против туберкулеза проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным (по результатам пробы Манту) детям.

6. В 14 лет ревакцинация проводится неинфицированным детям (туберкулиноотрицательным), не получившим прививку в 7 лет.

7. Все вакцины, кроме БЦЖ, можно вводить одновременно разными шприцами в разные участки тела или с интервалом в 1 мес.

8. При нарушении срока начала прививок их проводят по схемам, предусмотренным настоящим календарем и инструкциями по применению препаратов.

9. Детям 1-го года жизни вакцинация против полиомиелита проводится инактивированной вакциной.

Правила проведения вакцинации. Перед прививкой врач должен проанализировать данные эпидемиологического анамнеза (сведения о контактах с инфекционными больными), тщательно осмотреть ребенка, измерить температуру тела. Лабораторное обследование и консультации специалистов (невропатолога и др.) проводятся по показаниям. Они особенно важны для детей в возрасте 3 мес перед началом вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита. К моменту начала вакцинации у ребенка не должно быть противопоказаний к ее проведению, в том числе не должно быть острых заболеваний и обострений хронических. Врач делает в медицинской документации запись о разрешении проведения вакцинации конкретным препаратом. После введения указывают дату введения препарата и серию вакцины.

Прививки рекомендуется проводить в утреннее время в положении сидя или лежа. Для профилактики анафилактического шока ребенок после прививки должен находиться под наблюдением врача в течение 30 мин, а сами прививки должны проводиться в условиях процедурного кабинета, где находится противошоковый набор.

Родителей необходимо предупредить о возможных реакциях после введения вакцины, а также о действиях при их возникнове-

нии (детям следует дать жаропонижающие, антигистаминные препараты). До и после прививки ребенка необходимо оберегать от стрессов, контакта с инфекционными больными, не вводить новые продукты прикорма.

У детей 1-го года жизни на следующий день после прививки проводится патронаж; после вакцинации против полиомиелита грудного ребенка осматривают на 2-е и 7-е сутки.

Методы иммунизации. Метод иммунизации определяется реактогенностью и иммуногенностью вакцины. Высокореактогенные вакцины (живые бруцеллезная, туляремиальная, чумная и др.) вводят внутривожно или накожно; слабореактогенные и низкоиммуногенные вакцины (против гепатита В, полисахаридная менингококковая В, АДС-М) рекомендуется вводить внутримышечно, поскольку в этом случае быстрое всасывание иммунизирующего антигена обеспечивает более высокий иммунный ответ.

Способы введения вакцин. Существуют разные способы введения вакцин. Даже разные вакцины против одного и того же заболевания вводят по-разному. Например, живая вакцина против полиомиелита вводится внутрь, инактивированная — внутримышечно. При этом класс синтезируемых антигенов тоже различен. При введении живой вакцины в большей степени синтезируется IgA, при введении инактивированной — IgM и IgG. В соответствии с этим в первом случае доминирует местный, во втором — системный иммунный ответ. Рекомендуется сочетать введение вакцин у одного и того же ребенка: начинать с инактивированной вакцины, затем переходить на живую.

Живые вакцины (коревая, паротитная, краснушная) предпочтительно вводить подкожно из-за меньшей болезненности и большей безопасности.

При внутримышечном введении вакцины нужно исключать вероятность повреждения нервов и кровеносных сосудов. Согласно современным инструкциям по применению отечественных сорбированных вакцин (АКДС, АДС, АДС-М, против гепатита В) местом внутримышечного введения является верхний наружный квадрант ягодицы или переднебоковая область верхней части бедра. Однако накоплено большое количество сведений о том, что введение любых иммунных препаратов в ягодичную область чревато опасностью повреждения седалищного нерва с возникновением длительно сохраняющейся мышечной слабости, контрактуры, провисания стопы и замедления роста конечности на стороне повреждения. В результате небрежного выполнения манипуляции или при аномальном расположении нервов и сосудов возможно повреждение других нервов, иннервирующих ягодичную область или проходящих через нее (верхний ягодичный нерв, задний бедренный кожный, половой, нижний ягодичный нервы). Поэтому в зарубежной практике внутримышечно детям до 18 мес жизни вак-

цину вводят в переднебоковую область верхней части бедра, детям старше 18 мес — в область дельтовидной мышцы.

Отказ от введения вакцины в ягодицу помимо возможности повреждения нервов и сосудов, проходящих в области ягодицы, мотивируется также и тем, что у детей раннего возраста ягодичная область состоит преимущественно из жировой ткани, а четырехглавая мышца бедра хорошо развита с первых месяцев жизни. Кроме того, в переднебоковой области верхней части бедра нет важных нервов и кровеносных сосудов.

У детей в возрасте старше 2 — 3 лет вакцину предпочтительнее вводить в дельтовидную мышцу (посредине между латеральным концом ости лопатки и дельтовидной бугристостью). Инъекций в трехглавую мышцу необходимо избегать из-за возможности травмирования лучевого, плечевого и локтевого нервов, а также глубокой артерии плеча.

Противопоказания к вакцинации. Противопоказания к вакцинации разделяют на постоянные (абсолютные) и временные (относительные). Абсолютно противопоказаны:

- все вакцины — в случае чрезмерно сильных реакций или других поствакцинальных осложнений на предыдущее введение;
- все живые вакцины — лицам с иммунодефицитными состояниями (первичными); иммуносупрессией, злокачественными новообразованиями; беременным женщинам;
- БЦЖ-вакцина — при массе тела ребенка при рождении менее 2 000 г; келоидных рубцах, в том числе после введения предыдущей дозы;
- АКДС-вакцина — при прогрессирующих заболеваниях нервной системы, афебрильных судорогах в анамнезе;
- живые коревая, паротитная, краснушная вакцины — при тяжелых формах аллергических реакций на аминогликозиды; анафилактических реакциях на яичный белок (кроме краснушной вакцины);
- вакцина против вирусного гепатита В — при аллергических реакциях на пекарские дрожжи.

При временных противопоказаниях плановая вакцинация откладывается до окончания острых и обострений хронических заболеваний; вакцина вводится не ранее чем через 4 недели после выздоровления.

4.6. Вакцинальные реакции и осложнения

4.6.1. Вакцинальные реакции

Нормальная вакцинальная реакция. Вакцинальный процесс обычно протекает бессимптомно, но у привитых лиц возможны

проявления нормальной вакцинальной реакции, под которой понимают клинические и лабораторные изменения, связанные со специфическим действием той или иной вакцины. Клинические проявления и частота их возникновения описываются в инструкции к каждому медицинскому иммунобиологическому препарату. Таким образом, вакцинальные реакции — это комплекс клинических и параклинических проявлений, стереотипно развивающийся после введения конкретного антигена и определяющийся реактогенностью вакцины.

Патологические состояния при вакцинальном процессе. Наряду с нормальной вакцинальной реакцией введение вакцин может сопровождаться побочными эффектами. Патологические состояния, возникающие в поствакцинальном периоде, подразделяют на три группы: 1) присоединение острой интеркуррентной инфекции или обострение хронических заболеваний; 2) поствакцинальные реакции; 3) поствакцинальные осложнения (рассмотрены в подразд. 4.6.2).

Неспецифические инфекционные заболевания. У детей после введения вакцин могут возникать неспецифические (по отношению к вакцине) инфекционные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) (нередко с проявлениями нейротоксикоза, синдрома крупа, обструктивного бронхита), пневмония, инфекция мочевых путей, нейроинфекция и др. Как правило, повышенную инфекционную заболеваемость в поствакцинальном периоде объясняют простым совпадением во времени прививки и болезни. Однако она может быть связана и с изменениями в иммунной системе после введения вакцин. Это обуславливается тем, что при введении вакцин в иммунной системе возникают однотипные двухфазные изменения.

Первая фаза — иммуностимуляции — сопровождается увеличением числа циркулирующих лимфоцитов, в том числе Т-хелперов и В-лимфоцитов.

Вторая фаза — транзиторного иммунодефицита — развивается через 2 — 3 недели после введения вакцины и характеризуется снижением численности всех субпопуляций лимфоцитов и их функциональной активности, в том числе способности отвечать на митогены и синтезировать антитела. Эта фаза необходима для ограничения иммунного ответа на антигены вакцины. Помимо этого вакцинация вызывает изменения и в системе врожденного иммунитета: интерфероновую гипореактивность (начиная с 1-х суток после вакцинации), угнетение активности комплемента, лизоцима, фагоцитарной активности лейкоцитов. Это ограничение, однако, распространяется на посторонние по отношению к вакцине, неродственные антигены.

Патогенетически поствакцинальный иммунодефицит неотличим от вторичных иммунодефицитов, возникающих в ходе вирусных или бактериальных инфекций, и именно он лежит в основе

повышенной инфекционной заболеваемости неспецифическими (по отношению к вакцине) инфекциями. В поствакцинальном периоде у детей чаще, чем в другое время, регистрируются различные острые инфекции, при этом отмечается два пика: в первые 3 сут и на 10—30-е сутки после вакцинации.

К этой же группе можно отнести осложнения, развивающиеся в результате нарушения техники вакцинации. К числу крайне опасных относится нарушение стерильности вакцин. Это является причиной развития гнойно-септических осложнений, в отдельных случаях завершающихся развитием инфекционно-токсического шока и летальным исходом.

Патологические поствакцинальные реакции. У некоторых детей при проведении профилактической прививки возникают клинические расстройства, несвойственные обычному течению вакцинального процесса. Такие патологические вакцинальные реакции делят на местные и общие.

К местным патологическим вакцинальным реакциям относят все реакции, возникающие в месте введения вакцины. Неспецифические местные реакции появляются в 1-е сутки после прививки в виде гиперемии и отека, сохраняющихся в течение 24—48 ч. При применении адсорбированных препаратов, особенно подкожном, в месте введения может сформироваться инфильтрат. При повторном введении анатоксинов могут развиваться чрезмерно сильные местные аллергические реакции, распространяющиеся на всю ягодицу, а иногда захватывающие поясницу и бедро.

Различают три степени выраженности местной реакции. Слабой реакцией считается гиперемия без инфильтрата или инфильтрат диаметром до 2,5 см; средней реакцией — инфильтрат до 5 см, сильной реакцией — инфильтрат свыше 5 см, а также инфильтрат с лимфангиитом и лимфаденитом. В основе появления таких реакций лежит повышение сосудистой проницаемости, а также развитие базофильной инфильтрации под действием адьюванта. При их возникновении назначают антигистаминные препараты, компрессы.

При введении живых бактериальных вакцин развиваются специфические местные реакции, обусловленные инфекционным процессом в месте аппликации препарата. Так, при внутрикожной иммунизации вакциной БЦЖ в месте введения через 6—8 недель развивается специфическая реакция в виде инфильтрата диаметром 5—10 мм с небольшим узелком в центре и образованием корочки; в ряде случаев на месте введения возникают пустулы. Обратное развитие изменений занимает 2—4 мес. На месте реакции остается поверхностный рубчик 3—10 мм. При возникновении местной атипичной реакции ребенок нуждается в консультации фтизиатра.

Общие вакцинальные реакции сопровождаются изменением состояния и поведения ребенка. Они нередко выража-

ются повышением температуры тела, беспокойством, нарушением сна, анорексией, миалгией.

После введения инактивированных вакцин общие реакции развиваются спустя несколько часов; их продолжительность обычно не превышает 48 ч. Тяжесть реакции оценивается по высоте температуры тела, с которой прямо коррелируют и другие проявления. Реакция считается слабой при повышении температуры тела до 37,5 °С, средней — при температуре от 37,6 до 38,5 °С, сильной — при повышении температуры тела более 38,5 °С. В основе этих проявлений лежит развитие ответа острой фазы.

У детей с перинатальным поражением нервной системы после вакцинации может развиваться энцефалическая реакция, сопровождающаяся повышением температуры тела и кратковременными судорогами. Проявлением такой реакции на введение противокклюшной вакцины является также непрерывный пронзительный крик ребенка в течение нескольких часов. Механизм развития энцефалической реакции обусловлен повышенной проницаемостью сосудистой стенки, следствием чего является повышение внутричерепного давления и развитие отека-набухания головного мозга.

Чаще всего энцефалические реакции развиваются после вакцинации цельноклеточной противокклюшной вакциной, что связано с ее сенсибилизирующим действием, наличием перекрестно реагирующих с тканью головного мозга антигенов. Вместе с тем частота судорог после вакцины АКДС ниже, чем у зарубежных аналогов.

Терапия энцефалических поствакцинальных реакций аналогична терапии, проводимой при нейротоксикозе (см. гл. 6). К проявлениям общих реакций на вакцинацию относится и аллергическая сыпь. При ее возникновении показаны антигистаминные препараты.

4.6.2. Поствакцинальные осложнения

В соответствии с Федеральным законом от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» к поствакцинальным осложнениям относят тяжелые и(или) стойкие нарушения состояния здоровья, развивающиеся вследствие профилактических прививок (табл. 4.3). Поствакцинальные осложнения разделяют на специфические, зависящие от вида микроорганизма, содержащегося в составе вакцины, и неспецифические.

Случаи поствакцинальных осложнений и подозрений на них, представленные в табл. 4.3, расследуются комиссиями (педиатр, терапевт, иммунолог, эпидемиолог и др.), назначаемыми главным врачом центра Госсанэпиднадзора в субъекте Российской Федерации.

Специфические поствакцинальные осложнения. Среди таких осложнений выделяют вакциноассоциированные инфекции, обусловленные остаточной вирулентностью вакцинного штамма, реверсией его патогенных свойств и нарушениями в иммунной системе (первичные иммунодефициты).

Таблица 4.3

Основные заболевания в поствакцинальном периоде, подлежащие регистрации и расследованию

Клиническая форма	Вакцина	Срок появления
Анафилактический шок, анафилактоидная реакция, коллапс	Все, кроме БЦЖ и оральной полиомиелитной вакцины	Первые 12 ч
Тяжелые генерализованные аллергические реакции	Все, кроме БЦЖ и оральной полиомиелитной вакцины	До 3 сут
Синдром сывороточной болезни	Все, кроме БЦЖ и оральной полиомиелитной вакцины	До 15 сут
Энцефалит, энцефалопатия, миелит, энцефаломиелит, неврит, полирадикулоневрит, синдром Гийена — Барре	Инактивированные	До 10 сут
	Живые	5 — 30 сут
Серозный менингит	Живые	10 — 30 сут
Афебрильные судороги	Инактивированные	До 7 сут
	Живые	До 15 сут
Острый миокардит, нефрит, гипопластическая анемия, агранулоцитоз, Тромбоцитопения, коллагенозы	Все	До 30 сут
Вакциноассоциированный полиомиелит	Живая полиомиелитная	До 30 сут
Хронический артрит	Краснушная	До 30 сут
Холодный абсцесс, остеоит, лимфаденит, БЦЖ- инфекция	БЦЖ	В течение 1,5 лет
Внезапная смерть и другие летальные исходы	Все	До 30 сут

Персистирующая и генерализованная БЦЖ-инфекция проявляется развитием остеоитов (протекающих как костный туберкулез), лимфаденитов (двух и более локализаций), подкожных инфильтратов. При генерализованной инфекции наблюдаются полиморфные клинические проявления. У лиц с первичными комбинированными иммунодефицитами возможен летальный исход.

При развитии БЦЖ-инфекции проводят этиотропную терапию. При генерализованной БЦЖ-инфекции на 2 — 3 мес назначают изониазид или пиперазид. При гнойном лимфадените делают пункцию пораженного лимфатического узла с удалением казеозных масс и вводят стрептомицин или другие противотуберкулезные препараты в дозе, соответствующей возрасту. Та же терапия показана при холодных абсцессах, развившихся вследствие нарушения техники вакцинации и подкожном введении вакцины БЦЖ.

Осложнения после вакцинации БЦЖ развиваются редко. Так, регионарный БЦЖ-лимфаденит регистрируется с частотой 1 : 10 000, генерализованная БЦЖ-инфекция — 1 : 1 000 000.

Диагноз «*вакциноассоциированный полиомиелит*» ставится на основании критериев, предложенных ВОЗ:

а) возникновение в сроки от 4-х до 30-х суток у привитых, до 60 сут — у контактных;

б) развитие вялых параличей или парезов без нарушения чувствительности и с остаточными явлениями после истечения 2 мес болезни;

в) отсутствие прогрессирования заболевания;

г) выделение вакцинного штамма вируса и нарастание титра типоспецифических антител не менее чем в 4 раза.

В странах с широким охватом вакцинацией большинство случаев полиомиелита в современных условиях могут быть расценены как вакциноассоциированные. Вакциноассоциированный полиомиелит встречается у одного ребенка из 500 000 привитых детей оральной полиомиелитной вакциной. В России с 1997 г. ежегодно отмечают от 2 до 11 случаев вакциноассоциированного полиомиелита, что в среднем не выходит за рамки международной статистики (О. В. Шарапова, 2003).

Такое осложнение, как *энцефалит*, при вакцинации как инактивированными, так и живыми вакцинами встречается в соотношении 1:1 000 000.

Митигированная корь, поствакцинальный коревой энцефалит, подострый склерозирующий панэнцефалит и коревая пневмония могут возникнуть после вакцинации коревой вакциной.

Острый паротит и паротитный менингит развиваются после вакцинации паротитной вакциной.

Артрит и артралгии могут возникнуть после введения краснушной вакцины; *синдром врожденной краснухи, прерывание беременности* — при вакцинации беременных краснушной вакциной.

Неспецифические поствакцинальные осложнения. Такие осложнения связаны прежде всего с индивидуальной реактивностью прививаемого. Вакцинация может выступать в качестве фактора выявления генетической предрасположенности прививаемого, а сами поствакцинальные осложнения у маленьких детей являются предикторами развития в последующем иммунопатологических заболеваний. По ведущему механизму возникновения данные осложнения условно можно разделить на три группы: аллергические (атопические), иммунокомплексные, аутоиммунные.

К *аллергическим осложнениям* относятся анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции (отек Квинке, синдром Стивенса—Джонсона, синдром Лайелла, многоморфная экссудативная эритема), начало и обострения атопического дерматита, бронхиальной астмы.

Аллергия, возникающая при вакцинации, связана с повышенной выработкой общего и специфических IgE как к протективным антигенам вакцины, так и к антигенам, не обладающим протективным действием (белок яйца, антибиотики, желатин). Аллергические реакции возникают в большей степени у предрасположенных к атопии лиц. Единичные случаи сильных местных (в том числе отек, гиперемия более 8 см в диаметре) и общих (в том числе температура более 40 °С, фебрильные судороги) реакций на вакцинацию, а также легкие проявления кожной и респираторной аллергии подлежат регистрации в установленном порядке без информирования вышестоящих органов здравоохранения.

Самым тяжелым осложнением группы является анафилактический шок. При парентеральном попадании аллергена вакцины через несколько секунд или минут после короткого периода предвестников (слабость, чувство страха, беспокойство) появляются гиперемия кожи и зуд (прежде всего кистей, стоп, паховой области), чиханье, боли в животе, уртикарная сыпь, ангионевротический отек. Могут возникнуть и отек гортани, бронхо- и ларингообструкция. Снижается АД, появляются мышечная гипотония, потеря сознания, резкая бледность кожи, проливной пот, пена изо рта, недержание мочи и кала, судороги, кома. При развитии анафилактического шока смерть может наступить в течение нескольких минут. Необходимо очень быстро провести следующие мероприятия:

1) немедленно прекратить введение вакцины, вызвавшей реакцию, и уложить ребенка на бок во избежание асфиксии в результате аспирации рвотных масс, западения языка. При отсутствии рвоты больного укладывают на спину и приподнимают нижнюю часть туловища. Пациента обкладывают грелками, обеспечивают доступ свежего воздуха, проходимость дыхательных путей, проводят кислородотерапию;

2) немедленно ввести адреналин из расчета 0,01 мкг/кг, или 0,1 мл на год жизни до 4 лет, 0,4 мл детям 5 лет, 0,5 мл 0,1 %

раствора внутривенно детям старше 5 лет (возможно подкожное или внутримышечное введение). Инъекции повторяют каждые 10 — 15 мин до выведения больного из тяжелого состояния. Чтобы уменьшить всасывание вакцины при ее подкожном введении, необходимо обколоть место инъекции раствором адреналина (0,15 — 0,75 мл 0,1 % раствора). Выше места инъекции накладывают жгут с целью замедления распределения вакцинного антигена;

3) парентерально ввести ГКС (преднизолон 1 — 2 мг/кг или гидрокортизон 5 — 10 мг/кг), которые снижают или предотвращают развитие более поздних проявлений анафилактического шока (бронхоспазм, отек). Ребенку в очень тяжелом состоянии можно ввести 2 — 3 разовые дозы. При необходимости инъекции делают повторно;

4) парентерально ввести антигистаминные препараты (дифенгидрамин, хлорпирамин, клемастин), но только при четкой тенденции к нормализации АД. В этом случае разовая доза дифенгидрамина у детей от 1 мес до 2 лет составляет 2 — 5 мг, от 2 до 6 лет — 5 — 15 мг, от 6 до 12 лет — 15 — 30 мг; разовая доза хлорпирамина у детей до 1 года равна 6,25 мг, от 1 года до 7 лет — 8,3 мг, от 7 до 14 лет — 12,5 мг; клемастин внутримышечно детям назначают в разовой дозе 0,0125 мг/кг (суточная доза — 0,025 мг/кг).

Для восстановления объема циркулирующей жидкости проводится инфузионная терапия коллоидными и(или) кристаллоидными растворами (5—10 мл/кг). При затруднении дыхания, бронхоспазме назначают раствор аминофиллина из расчета 1 мг/кг в 1 ч. В случае развития сердечной недостаточности показаны сердечные гликозиды. После оказания неотложной помощи больной подлежит обязательной госпитализации.

Вакцинация может приводить к инициации и(или) обострению *иммунокомплексных* и *аутоиммунных заболеваний*. К первым относятся геморрагический васкулит, сывороточная болезнь, узелковый полиартериит, гломерулонефрит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Аутоиммунный механизм имеют поствакцинальные осложнения с поражением центральной и периферической нервной системы. Поражение ЦНС выражается в развитии энцефалита, энцефаломиелита. При поражении периферической нервной системы могут возникнуть мононеврит, полиневрит, синдром Гийена — Барре. Помимо этого в качестве осложнений вакцинации развиваются «вторые» болезни: аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая и тромбоцитопеническая пурпура, миокардит, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, системная красная волчанка (СКВ), дерматомиозит, системная склеродермия, ювенильный ревматоидный артрит, рассеянный склероз. Введение вакцин может стимулировать образование аутоантител, аутореактивных лимфоцитов, иммунных ком-

плексов. Одновременно с этим в сыворотке крови привитых детей повышается содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α). Это обычно возникает при введении больших доз некоторых вакцин.

Индукция аутоиммунных реакций при вакцинации связана с феноменом антигенной мимикрии, наличием перекрестных антигенных структур между вакциной и собственными тканями организма, а также наличием в составе вакцин химических адъювантов, эндотоксина, цитокинов и нефизиологическим (парентеральным) введением антигена в сравнении с естественной инфекцией. Риск развития данных заболеваний повышен у предрасположенных лиц. Вместе с тем достоверные доказательства связи перечисленных заболеваний с вакцинацией получить трудно. Их дифференциальная диагностика с аутоиммунными заболеваниями, латентно протекающими до прививки и манифестирующими в поствакцинальный период, чрезвычайно сложна. Полагают, что прививки служат не причиной, а скорее условием, благоприятствующим развитию указанных заболеваний. Вместе с тем анализ патогенетических механизмов формирования таких состояний доказывает принципиальную возможность и биологическую правдоподобность их развития.

4.7. Этические и правовые проблемы вакцинопрофилактики

Основы медико-биологической этики были заложены в 1947 г. в Нюрнбергском кодексе. Его основным положением является запрет проведения медико-биологических исследований на людях, если решение поставленной проблемы не является слишком важной для человечества. Главные положения биологической и медицинской этики представлены в Хельсинкской декларации (1964) и дополнены положениями, принятыми в Токио (1975), Венеции (1983), и Европейской Конвенцией (1997). Главный тезис этих документов: человек является хозяином своего тела, здоровья и жизни.

Вакцинация является одной из форм медицинского вмешательства и совершается не в целях диагностики болезни или ее лечения, а целях профилактики возможного возникновения инфекционного заболевания. Она проводится у здоровых людей, в том числе у детей. Однако вакцинация не лишена побочных эффектов, и при их развитии интересы пострадавшего входят в противоречие с интересами общества. Кроме того, этические нормы для части населения могут быть обусловлены религиозными соображениями, делающими неприемлемым, в частности, использование вакцин, приготовленных на фетальных тканях.

Правовая основа о вакцинации в России закреплена Конституцией Российской Федерации и нашла развитие в ряде законов, в том числе в Федеральном законе от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека». В законах подчеркивается приоритет прав и свобод гражданина, ответственность органов государственной власти, организаций и должностных лиц за обеспечение прав граждан в области охраны здоровья и необходимость пресечения неправомерных действий, ведущих к нарушению прав и свободы человека. Однако в критической ситуации интересы общества ставятся выше интересов отдельных людей, и при возникновении особо опасных инфекций могут проводиться мероприятия с вмешательством в права неприкосновенности личности и частной жизни. В какой-то степени в такой ситуации вакцинация также является чрезвычайной мерой.

По показателям безопасности и эффективности отечественные вакцины календаря прививок соответствуют требованиям ВОЗ и получили международное признание. Разрабатываемые вакцины испытывают (проводят доклинические лабораторные исследования, клинические испытания, в том числе государственные), затем сертифицируют, лицензируют и осуществляют пострегистрационный контроль за их качеством. Любая новая вакцина проходит испытания на идентичность, токсичность, стерильность, пирогенность и другие показатели, характеризующие, прежде всего, ее безопасность. Ни одна серия препарата до его коммерческого выпуска не применяется на людях без предварительного тщательного контроля со стороны Национального органа контроля — Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов (ГИСК) им. Л.А.Тарасевича.

Особого внимания требует испытание вакцин на детях. Оно проводится при условии предварительной проверки препарата на взрослых и наличии информированного согласия родителей. Информированное согласие должно быть письменным в соответствии с «Основными законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22 июля 1993 г. № 5487-1 в ред. от 18 октября 2007 г. № 230-ФЗ с изменениями, внесенными указом Президента РФ от 24 декабря 1993 г. № 2288. Дающий согласие должен быть информирован о свойствах, назначении и побочном действии препарата.

В отличие от многих стран в России существует система государственных испытаний иммунобиологических препаратов. Государственные испытания проводятся на базах, не зависящих от разработчиков, под методическим руководством Национального органа контроля с использованием препаратов сравнения и двойного слепого метода с последующим утверждением отчетов об

испытании на Ученом совете ГИСК им. Л. А. Тарасевича и на заседании экспертного Комитета по иммунобиологическим препаратам, состоящем из независимых ведущих специалистов из различных организаций, занимающихся разработкой, производством и применением вакцин. Этот же комитет дает рекомендации о возможности внедрения новых препаратов в практику здравоохранения.

В случае отказа от проведения прививок государство в законодательном порядке предпринимает меры по предупреждению возможной передачи инфекций от непривитого человека окружающим его людям. В педиатрии эти меры касаются ограничения приема непривитых детей в детские учреждения. В то же время возмещение материального и морального ущерба, нанесенного при вакцинации, осуществляется через суд на основании Закона РФ от 7 февраля 1992 г. № 2300-1 «О защите прав потребителей» в ред. от 25 октября 2007 г. № 234-ФЗ.

В целом вакцинация является самой массовой формой медицинского вмешательства и касается практически каждого человека на Земле. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения с помощью вакцинации может сопровождаться противоречиями интересов отдельных лиц и общества в целом. В целях достижения консенсуса следует добиваться партнерства и взаимодействия между населением и различными звеньями системы вакцинопрофилактики. Однако до настоящего времени вопросы права и этики массовой вакцинации остаются чрезвычайно важными этическими проблемами в медицине.

Контрольные вопросы

1. Что представляют собой вакцины? Какие существуют виды вакцин?
2. Что такое иммунологическая память? Каковы ее механизмы? Почему иммунологическая память важна для вакцинопрофилактики?
3. Назовите составляющие вакцинального процесса.
4. Как оценивается эффективность вакцинации?
5. Охарактеризуйте уровни регуляции вакцинального процесса.
6. Какие вакцины входят в Календарь обязательных прививок в России?
7. Какие группы патологических состояний могут возникнуть в поствакцинальном периоде? Каков механизм их развития?
8. Опишите действия медицинского работника при развитии у пациента анафилактического шока после введения прививки.
9. Назовите правила проведения профилактических прививок и дайте им обоснование.

ОСНОВЫ ХИМИОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Химиотерапевтические средства по воздействию на инфекционные агенты делятся на антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, противопаразитарные. Поскольку микозы и паразитарные заболевания в данном учебнике не рассматриваются, противомикозные и антипаразитарные препараты в данной главе не представлены.

5.1. Антибактериальные средства

5.1.1. Общая характеристика антибактериальных средств

В группу антибактериальных средств включаются антибиотики и антисептики.

Антисептики неизбирательно действуют на микроорганизмы и уничтожают их как в живых тканях, так и вне их. Они широко применяются при лечении инфицированных кожных покровов (в том числе в лечении инфицированных ран) и слизистых оболочек. Наиболее часто у детей используются галогенсодержащие антисептики (спиртовой раствор йода, раствор Люголя), вещества из группы окислителей (перекись водорода, калия перманганат), красители (метиленовый синий, бриллиантовый зеленый). Применение антисептиков у детей ограничено; сведения о препаратах этой группы будут представлены при лечении отдельных заболеваний.

Антибиотики (от греч. *anti* — против и *bios* — жизнь) — вещества микробного происхождения, избирательно подавляющие жизнедеятельность микроорганизмов (бактерий, грибов, простейших). Под избирательным действием антибиотиков понимают активность, направленную на жизнедеятельность микроорганизмов при сохранении жизнедеятельности клеток хозяина, и воздействие не на все, а на определенные виды возбудителей.

Существует несколько классификаций антибиотиков, но все они не слишком строги. В настоящее время к антибиотикам относятся следующие группы лекарственных средств: классические ан-

тибиотики, хинолоны и фторхинолоны, сульфаниламиды и ко-тримоксазол, нитроимидазолы, нитрофураны, противотуберкулезные препараты. Некоторые из этих групп представлены в данной главе.

Основные принципы терапии антибиотиками. При применении антибиотиков нужно соблюдать ряд условий. В связи с тем, что антибиотикотерапия относится к числу этиотропных методов лечения, одним из главных ее принципов является верификация клинического и, по возможности, этиологического диагноза. К числу других принципов относятся:

- определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам с целью выявления наибольшей чувствительности данного штамма возбудителя к конкретным препаратам (этот принцип важно соблюдать при лечении внутрибольничных инфекций и хронических воспалительных заболеваний);

- оптимальный режим назначения препарата, в который включают подбор оптимальных доз, путей введения, схем назначения и продолжительности курса лечения;

- учет индивидуальных особенностей больного с целью подбора наименее токсичных химиотерапевтических средств;

- контроль за состоянием больного, заключающийся в контроле эффективности терапии и ранних выявлений побочных реакций; при неэффективности используемого антибиотика в течение 48—72 ч химиотерапевтический препарат меняют.

Устойчивость к антибиотикам. Чтобы лечение было эффективным, препарат должен достигнуть мишени и изменить функцию микроорганизма. В основе резистентности микроорганизмов лежат три основных механизма: препятствие на пути к мишени, инактивация антибиотика или нарушение его превращения в активную форму, изменение мишени связывания.

Препятствие на пути к мишени. Как известно, крупные полярные молекулы не в состоянии проникнуть через наружную мембрану грамотрицательных микроорганизмов. Небольшие полярные молекулы проходят через поры наружной мембраны, образованные белками поринами. Отсутствие, утрата или модификация этих белков ограничивает или полностью прекращает поступление антибиотиков в клетку. Если лекарственное средство поступает в клетку путем активного транспорта, то резистентность может возникнуть в результате изменения этого вида транспорта. Помимо этого бактерии могут активно выводить антибиотик из клетки путем активного транспорта (эффлюкс). Таким образом, например, обеспечивается устойчивость к тетрациклинам и р-лактамным антибиотикам.

Инактивация антибиотика или нарушения его превращения в активную форму. Устойчивость к р-лактамным антибиотикам и аминогликозидам часто обусловлена выработкой микро-

организмом ферментов, способных инактивировать антибиотики (p-лактамазы, аминогликозидмодифицирующий фермент).

Изменение мишени связывания. Вследствие мутации может происходить изменение гена, кодирующего мишень (устойчивость к фторхинолонам). Может возникнуть модификация самой мишени (например устойчивость к макролидам и тетрациклинам) или замена одной мишени на другую (устойчивость к метициллину). Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам может передаваться потомству и закрепляться путем естественного отбора.

Побочные эффекты. Большинство антибиотиков обладают общими побочными эффектами: раздражение в месте введения; аллергические реакции; дисбиоз. Риск возникновения побочных эффектов не должен препятствовать назначению даже высокотоксичного антибиотика в тех случаях, когда польза от лечения заведомо превышает вред. Если же эта польза сомнительна или заболевание можно быстро, безопасно и эффективно излечить другим антимикробным средством, в том числе другим антибиотиком, необходимо воздерживаться от назначения высокотоксичного препарата.

5.1.2. Классические антибиотики

В настоящее время описано более 2 000 антибиотиков и получено множество производных природных соединений. Однако антибиотиков, пригодных для медицинского применения, существует лишь несколько десятков.

Классификация антибиотиков в основном базируется на механизме действия лекарственных средств. По этому принципу все антибиотики делятся на бактерицидные и бактериостатические препараты.

Бактерицидные антибиотики делятся на две группы: нарушающие синтез микробной стенки (пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы, монобактамы, гликопептиды) и нарушающие целостность цитоплазматической мембраны (полимиксины).

Бактериостатические антибиотики нарушают синтез нуклеиновых кислот и белков. К ним относятся линкозамиды, амфениколы, тетрациклины, ансамицины и группа фузидиевой кислоты.

Вместе с тем приведенная классификация далека от совершенства. В ней не представлены аминогликозиды и макролиды, поскольку они составляют исключение. Эти препараты нарушают синтез белка и, следовательно, должны относиться к группе бактериостатических препаратов. Однако ингибирование аминогликозидами синтеза белка нарушает целостность цитоплазматической мембраны микробной клетки, в результате чего препараты

этой группы обладают не бактериостатическим, а бактерицидным действием. В силу этой же причины часть макролидов (азитромицин, mideкамицин, джозамицин) в высоких дозах обладает также бактерицидным действием.

Группа пенициллинов

Пенициллины были первыми природными антибактериальными препаратами, являвшимися продуктами жизнедеятельности микроорганизмов.

В структуре этой группы лежит четырехчленное (3-лактамное кольцо. До настоящего времени пенициллины относятся к числу наиболее часто применяемых средств.

Классификация. Пенициллины делятся на природные и полусинтетические.

К природным пенициллинам относятся бензилпенициллина натриевая и калиевая соль, феноксиметилпенициллин, бензатин бензилпенициллин (бициллин-1), бициллин-5 (состоит из одной части бензилпенициллина новокаиновой соли и четырех частей бензатина бензилпенициллина).

Полусинтетические пенициллины представлены пятью группами:

- изоксазолилпенициллины (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин);
- аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин);
- ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксициллин + клавулант, или аугментин; ампициллин + сульбактам; тикарциллин + клавулант; пиперациллин + тазобактам);
- карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин);
- уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин).

Механизм действия. Пенициллины относятся к бактерицидным препаратам. Механизм их действия до конца не изучен, однако известно, что они инактивируют пенициллинсвязывающие белки, необходимые для синтеза клеточной стенки, что приводит к гибели бактерий.

Природные пенициллины

Спектр действия. Спектр действия природных пенициллинов достаточно узок и направлен прежде всего на грамположительную флору: *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.* К природным пенициллинам высокочувствительны листерии (*L. monocytogenes*), большинство коринебактерий (включая *C. diphtheriae*) и родственных микроорганизмов. К ним чувствительны ряд грамотрицательных бактерий (*Neisseria spp.*), боль-

шинство анаэробных бактерий (*Clostridium spp.*, *Pyostreptococcus spp.*), они высокоактивны в отношении спирохет (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*). Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана с продукцией этими возбудителями (3-лактамаз (частота распространения таких штаммов стафилококка в настоящее время достигает 60 — 90 %) или наличием дополнительного пенициллинсвязывающего белка.

Фармакокинетика. Бензилпенициллин быстро разрушается в кислой среде желудка, поэтому основной метод его введения — парентеральный (внутримышечно, внутривенно, субарахноидально). При внутримышечном введении максимальная сывороточная концентрация достигается через 15 — 30 мин, но затем быстро снижается, так как период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет всего 30 мин. При таком способе введения натриевой и калиевой соли продолжительность действия составляет 3 — 4 ч. В связи с этим указанные соли бензилпенициллина назначают 6 — 8 раз в сутки. У детей первой недели жизни (в силу незрелости почек) $T_{1/2}$ бензилпенициллина равен 3,2 — 3,4 ч, с конца 2-й недели до конца 4-й недели — 1,4 ч. Таким образом, в течение 1-й недели жизни препарат можно вводить 2 раза в сутки, а с начала 2-й недели до конца 1-го месяца — 3 — 4 раза в сутки.

Бициллины растворяются в воде незначительно, их вводят в виде водных суспензий только внутримышечно. Продолжительность действия бициллина-1 составляет 1 — 2 недели, бициллина-5 — 28 — 30 сут. Препараты не создают в плазме крови концентраций, необходимых для подавления острых инфекционных процессов. У новорожденных детей препараты бензатина бензилпенициллина не используются.

Феноксиметилпенициллин стабильнее бензилпенициллина в кислой среде и поэтому лучше всасывается в ЖКТ, в связи с чем назначается *per os*. Продолжительность действия препарата при таком назначении 3 — 4 ч.

Природные пенициллины распределяются по всему организму, но их концентрация в разных тканях и жидкостях неодинакова. Объем распределения составляет 0,35 л/кг. С альбумином плазмы связывается 60 % препарата. Высокие концентрации обнаруживаются в печени, желчи, почках, сперме, синовиальной жидкости, лимфе, кишечнике. Через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) бензилпенициллин в норме проникает плохо, однако при острых менингитах проницаемость ГЭБ увеличивается и концентрация антибиотика в ликворе возрастает до 5 % сывороточной концентрации. Этого количества вполне достаточно для подавления жизнедеятельности чувствительных микроорганизмов.

Из организма препараты выводятся быстро, преимущественно почками (60 — 90 %), частично с желчью и другими путями.

Изоксазолилпенициллины

Изоксазолилпенициллины — это пенициллиназостабильные антистафилококковые пенициллины. В России основным антибиотиком этой группы является *оксациллин*.

Спектр действия. По антимикробному спектру оксациллин близок к природным пенициллинам, однако по уровню активности в отношении большинства микроорганизмов им уступает. Принципиальным отличием оксациллина от других пенициллинов является устойчивость к гидролизу, осуществляемому многими (3-лактамазами. Основное клиническое значение имеет устойчивость оксациллина к стафилококковым (3-лактамазам. Активность препарата в отношении других микроорганизмов не имеет практического значения. Оксациллин не действует на стафилококки, резистентность которых связана не с (3-лактамазами, а с наличием пенициллинсвязывающих белков, — Метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) (MRSA).

Фармакокинетика. Препараты этой группы стабильны в кислой среде и устойчивы к действию пеницилиназы, в связи с чем назначаются как парентерально, так и per os. Они быстро, но не полностью (30 — 80 %) всасываются в ЖКТ. Период полувыведения составляет 30 — 60 мин. Препараты на 90 — 95 % связываются с альбумином плазмы. Следует иметь в виду, что ни один из полусинтетических пенициллинов не выводится из организма при гемодиализе. Препараты быстро выводятся почками, значительная часть выводится с желчью.

Аминопенициллины

Аминопенициллины подвергаются разрушению пеницилиназой.

Спектр действия. По сравнению с природными пенициллинами спектр действия препаратов этой группы расширен за счет действия на некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* — *E. coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *P. mirabilis spp.*, для которых характерен низкий уровень (3-лактамаз. Аминопенициллины обладают преимуществом перед природными пенициллинами в отношении *Haemophilus spp.* и *H. pylori*.

Фармакокинетика. *Ампициллин* не разрушается в кислой среде и хорошо всасывается при приеме внутрь, но его можно вводить и внутримышечно. Около 20 % препарата связывается с белками плазмы. Период полувыведения составляет около 80 мин. Препарат не выводится при перитонеальном диализе, но при гемодиализе за 7 ч удаляется около 40 % ампициллина. Препарат выводится почками в неизмененном виде и через кишечник.

Амоксициллин стабилен в кислой среде и предназначен для приема внутрь. Его главным отличием от ампициллина является более быстрое и полное всасывание из ЖКТ. Остальные фармакокинетические характеристики близки к ампициллину. Антимикробные спектры амоксициллина и ампициллина почти совпадают, но ампициллин в силу более низкого всасывания из ЖКТ эффективнее при лечении бактериальных острых кишечных инфекций.

Ингибиторзащищенные аминопенициллины

Спектр действия. Антимикробный спектр действия ингибиторзащищенных аминопенициллинов расширен за счет грамотрицательных бактерий (таких как *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*) и анаэробов группы *B. fragilis*. Кроме этого, эти препараты активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией р-лактамаз: стафилококков, гонококков, *Haemophilus spp.*, *E. coli*.

Фармакокинетика. Фармакокинетика такая же, как у всех аминопенициллинов.

Карбоксипенициллины

Спектр действия. Карбоксипенициллины активны в отношении некоторых штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, устойчивых к аминопенициллинам. На *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella spp.* и *Listeria monocytogenes* карбоксипенициллины не действуют. Более широким спектром антимикробного действия за счет *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *C. diversus* и *B. fragilis* обладает ингибиторзащищенное производное тикарциллина — *тикарциллин + клавуланат*. Первым из препаратов этого ряда был *карбенициллин* (препарат чувствителен к пеницилиназе).

Фармакокинетика. При внутримышечном введении максимальная концентрация карбенициллина в плазме достигается через 1 ч. Биотрансформация в печени незначительна (2%). Период полувыведения составляет 1,0—1,5 ч. Карбенициллин экскретируется в основном почками в неизмененном виде (60 — 90%), кислотоустойчив. Препарат обладает некоторыми особыми побочными эффектами, не характерными для других пенициллинов.

Тикарциллин по свойствам сходен с карбенициллином, но в 2—4 раза активнее его в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Уреидопенициллины

Спектр действия. Уреидопенициллины активнее карбоксипенициллинов в отношении *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*,

семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих микроорганизмов (*B. ceracia*, *S. maltophilia*). По действию на грамположительные бактерии они приближаются к аминопенициллинам и природным пенициллинам. Однако самостоятельное клиническое значение уреидопенициллинов достаточно ограничено, что объясняется их лабильностью к действию большинства р-лактамаз.

Этот недостаток компенсирован у ингибиторзащищенного препарата *пиперациллин + тазобактам*, который обладает самым широким среди пенициллинов спектром антимикробного действия.

Фармакокинетика. Пиперациллин при приеме внутрь не всасывается, легко проникает через гистогематические барьеры, в том числе ГЭБ в условиях воспаления, во все ткани и жидкости (кости, предстательную железу, сердце, желчь). Максимальная концентрация при внутримышечном введении достигается через 30 мин. Период полувыведения составляет 35 — 70 мин. В неизменном виде 60 — 80 % пиперациллина экскретируется почками в течение 24 ч. При умеренной почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается в 2 раза, при тяжелой — в 5 — 6 раз. Препараты данной группы в значительной мере выводятся с желчью, в связи с чем при внутривенном введении удается достичь в ней высокой концентрации.

Побочные эффекты и особенности применения препаратов группы пенициллинов

Побочные эффекты. При приеме препаратов группы пенициллина токсические реакции наблюдаются крайне редко. Побочные эффекты в основном проявляются общими побочными эффектами, характерными для антибиотиков. Достаточно часто (до 10 %) возникают аллергические реакции, включая анафилактический шок.

Особыми побочными эффектами обладает карбенициллин. Поскольку он является динатриевой солью, то при его применении может возникнуть избыток натрия, а это в свою очередь способно вызвать задержку воды и развитие сердечной недостаточности. Кроме того, анионы карбенициллина выводятся в комплексе с ионами калия, что может осложниться гипокалиемией. Препарат также способен вызвать нарушение агрегации тромбоцитов и кровотечение.

При приеме карбенициллинов и очень больших доз бензилпенициллина могут возникнуть судороги. Оксациллин у ряда детей вызывает транзиторную гематурию.

Особенности применения. Может возникнуть перекрестная аллергия с препаратами из группы цефалоспоринов и другими р-лактамами антибиотиками.

Группа цефалоспоринов

Классификация. Цефалоспорины относятся к группе р-лактамыных антибиотиков. В настоящее время классификация препаратов не завершена, но наиболее удобной оказалась группировка по поколениям:

- I — цефазолин, цефалотин, цефалексин;
- II — цефуроксим, цефуроксим аксетил, цефаклор;
- III — цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефиксим;
- IV — цефепим.

Механизм действия. Цефалоспорины — бактерицидные препараты. Механизм их действия сходен с механизмом действия пенициллинов.

Цефалоспорины I поколения

Спектр действия. У цефалоспоринов I поколения спектр действия достаточно узок и близок к природным пенициллинам. Он направлен на *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus aureus* за исключением резистентных штаммов. Резистентность связана с продукцией этими возбудителями р-лактамаз.

Фармакокинетика. *Цефазолин* и *цефалотин* при приеме внутрь плохо всасываются и поэтому назначаются только парентерально. Цефалотин чаще вводится внутривенно, так как его внутримышечные инъекции очень болезненны. Цефазолин вводится и внутримышечно, и внутривенно; $T_{1/2}$ у этого препарата 1,8 ч, почечный клиренс меньше, чем у цефалотина. Он на 85 % связывается с белками плазмы.

Цефалексин относится к числу пероральных препаратов, быстро всасывается из ЖКТ, выводится в неизменном виде путем почечной экскреции на 70 — 100 %.

Цефалоспорины II поколения

Спектр действия. Начиная со II поколения спектр действия цефалоспоринов становится широким, при этом он увеличивается по мере увеличения порядкового номера поколения. Препараты высокоактивны в отношении *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*, а также *Enterobacter spp.*, индолилположительных *Proteus spp.* и *Klebsiella spp.*, штаммов *Haemophilus influenzae*, содержащих р-лактамазы типа TEM-1. Тем не менее между двумя основными препаратами II поколения: *цефуроксимом* и *цефаклором*, имеются существенные различия.

Фармакокинетика. Цефуроксим обладает высокой устойчивостью к р-лактамазам. Он предназначен для парентерального вве-

дения, проникает через ГЭБ. Его содержание в спинномозговой жидкости составляет 10 % сывороточной концентрации. Следовательно, цефуроксим можно использовать для лечения бактериальных менингитов. Период полувыведения составляет 1,7 ч. Около 89 % выводится почками в неизменном виде в течение 8 ч; через 24 ч препарат выводится полностью. Цефуроксим вводится 3 раза в сутки. Цефуроксим аксетил — эфир цефуроксима — всасывается при приеме внутрь на 30 — 50% и гидролизуется с образованием цефуроксима.

Цефаклор всасывается из ЖКТ при приеме внутрь. Абсорбция не зависит от приема пищи. Препарат легко проникает в различные органы и ткани, но не проходит через ГЭБ. Цефаклор выводится преимущественно с мочой в неизменном виде. Препарат вводят 3 раза в сутки.

Цефалоспорины III поколения

Спектр действия. Цефалоспорины III поколения обладают выраженной устойчивостью ко многим бактериальным (3-лактамазам и высокоактивны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий. Несмотря на высокую активность в отношении стафилококков, к этим препаратам нечувствительны MRSA. Базовыми антибиотиками являются *цефотаксим* и *цефтриаксон*.

Фармакокинетика. Цефотаксим предназначен для парентерального введения. Он легко проникает через гистогематические барьеры. Препарат создает терапевтические концентрации в большинстве тканей (миокарде, костях и др.) и жидкостей (спинномозговой, плевральной и др.). Цефотаксим проникает через плаценту и выделяется при лактации с молоком. Период полувыведения составляет от 1 до 1,5 ч. Около 90 % препарата выделяется почками: 30 — 60 % — в неизменном виде, 15 — 25 % — в виде основного метаболита (дезацетилцефотаксима), сохраняющего бактерицидную активность. У доношенных новорожденных детей $T_{1/2}$ составляет 0,75 — 1,50 ч, у недоношенных — до 6,4 ч. Препарат вводят каждые 6 — 12 ч.

Цефтриаксон также вводят парентерально. Он связывается с альбумином плазмы на 85 — 95 %, легко проникает в органы и жидкости, в том числе в спинномозговую при воспалении мозговых оболочек. Препарат выделяется при лактации с молоком. Период полувыведения составляет 5,8 — 8,7 ч. У детей $T_{1/2}$ удлиняется до 6,5 сут, у новорожденных — до 8 сут. От 50 до 80 % цефтриаксона выводится в неизменном виде почками в течение 48 ч, остальное — с желчью. При нарушении функции почек и печени продолжительность циркуляции увеличивается, в результате чего возможна кумуляция. Препарат вводят 1 — 2 раза в сутки.

Цефиксим назначают per os. Он менее активен в отношении грамположительные кокков, но достаточно активен по отношению к энтеробактериям, а также *Haemophilus influenzae*, вырабатывающим (3-л актам азы, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*. Период полувыведения составляет около 3 ч.

Цефалоспорины IV поколения

Спектр действия. *Цефепим* устойчив ко многим (3-лактамазам. Спектр его действия несколько отличается от спектра действия препаратов III поколения. Препарат проявляет высокую активность в отношении *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Neisseria meningitidis*. *Цефепим* хорошо проникает через ГЭБ.

Фармакокинетика. *Цефепим* у взрослых выводится почками. При менингитах препарат проникает в синномозговой канал. Время полувыведения составляет 2 ч. Препарат назначают взрослым 2 раза в сутки.

Побочные эффекты и особенности применения препаратов группы цефалоспоринов

Побочные эффекты. Помимо общих побочных реакций для всех антибиотиков цефалоспорины обладают нефротоксичностью и могут угнетать кроветворение. У пациентов с нарушенной функцией почек при назначении высоких доз препаратов могут возникнуть судороги.

Особенности применения. Из-за сходства химического строения пенициллинов и цефалоспоринов может возникнуть перекрестная аллергия к препаратам обеих групп.

Группа карбопенемов

К группе карбопенемов относят *имипенем* и *меропенем*.

Механизм действия. Эта группа антибиотиков обладает выраженным бактерицидным действием, сходным по механизму с пенициллинами.

Спектр действия. Карбопенемы обладают самым широким спектром действия из всех (3-лактамных антибиотиков. В него входят все группы кокков и большинство грамотрицательных бактерий, в том числе штаммы, резистентные к цефалоспорином III и IV поколений. Показаниями к назначению группы карбопенемов являются тяжелые инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной флорой.

Фармакокинетика. Имипенем не всасывается из ЖКТ, поэтому его вводят только парентерально. Препарат быстро гидролизруется дипептидазой в проксимальных отделах нефрона. В связи с этим имипенем применяют вместе с ингибитором почечной дипептидазы циластатином. Комбинированный препарат *имипенем + циластатин* содержит эти вещества в равных количествах.

И для имипенема, и для циластатина $T_{1/2}$ составляет около 1 ч. При менингитах препарат проникает через ГЭБ, создавая в нем концентрацию 15—20 % концентрации в плазме. Около 70 % препарата выводится с мочой в неизмененном виде; при почечной недостаточности дозу следует уменьшить.

Побочные эффекты. К побочным эффектам наряду с общегрупповыми относят эпилептические припадки, которые чаще возникают у лиц с поражением ЦНС или почечной недостаточностью при введении больших доз. Меропенем не разрушается в почках, и его можно назначать без циластатина. Остальные свойства меропенема очень близки свойствам имипенема. В связи с тем, что препарат значительно реже вызывает эпилептические припадки, его можно использовать при лечении менингитов.

Особенности применения. Для имипенема характерна перекрестная аллергия с другими р-лактамными антибиотиками.

Группа монобактамов

Единственным препаратом из группы монобактамов, используемым в клинической практике, является *азтреонам*. По структуре он является моноциклическим р-лактамом.

Механизм действия. Азтреонам обладает бактерицидным эффектом, взаимодействует с пенициллинсвязывающими белками чувствительных микроорганизмов, нарушает синтез стенки бактерий, в результате чего они принимают нитевидную форму.

Спектр действия. Азтреонам имеет узкий спектр антибактериальной активности. Он используется для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой. Препарат высокоактивен в отношении энтеробактерий и *P. aeruginosa*.

Фармакокинетика. Азтреонам назначают внутримышечно или внутривенно. Период полувыведения составляет 1,7 ч, у больных с почечной недостаточностью увеличивается до 6 ч. Препарат назначают 3—4 раза в сутки. Большая часть препарата выводится почками в неизмененном виде.

Побочные эффекты. Препарат обычно хорошо переносится.

Особенности применения. У азтреонама отсутствует перекрестная аллергическая реакция с другими (3-лактамными антибиотиками, поэтому его можно назначать больным с аллергией на другие р-лактамы.

Группа гликопептидов

Одним из представителей группы гликопептидов является *ванкомицин*. Он содержит сложный Трициклический гликопептид.

Механизм действия. Препарат действует на синтез клеточной стенки и оказывает, как правило, бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и коагулазонегативных стафилококков действует бактериостатически.

Спектр действия. Ванкомицин действует в основном на грамположительные бактерии, в том числе на стафилококки, включая Метициллинрезистентные штаммы.

Фармакокинетика. Ванкомицин не всасывается при приеме внутрь, его следует вводить преимущественно внутривенно капельно. Период полувыведения составляет около 6 ч. Препарат хорошо проникает в биологические жидкости, в том числе в спинномозговую, желчь, синовиальную и асцитическую, в плевральный и перикардиальный выпот. Около 90 % ванкомицина выводится почками в неизменном виде. При почечной недостаточности препарат кумулируется.

Побочные эффекты. Помимо обычных для всех антибиотиков побочных эффектов препарат обладает нефро- и ототоксичностью. Особую осторожность следует соблюдать при одновременном назначении ванкомицина с аминогликозидами и другими нефро- и ототоксичными препаратами.

Особенности применения. При псевдомембранозном колите препарат назначают внутрь в виде раствора или капсул. Он действует местно, не всасывается и в значительном количестве выводится с калом.

Группа полимиксинов

Полимиксины были получены в конце 1940-х гг. Из-за высокой нефротоксичности в настоящее время такие препараты назначают редко, при этом чаще используют *полимиксин В* и *полимиксин М*.

Механизм действия. Полимиксины связываются с фосфолипидным слоем мембран бактерий и повышают их проницаемость. Эти изменения происходят сразу после контакта клетки с препаратом. Группа полимиксинов обладает бактерицидным действием.

Спектр действия. Препараты активны в отношении грамотрицательных бактерий: *E. coli*, *H. influenzae*, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, энтеробактера, синегнойной палочки.

Фармакокинетика. Полимиксин В чаще используется местно. Парентеральное введение не рекомендуется, хотя формы для такого способа введения существуют. При введении внутрь не всасывается. При парентеральном введении препарат не создает вы-

соких концентраций в крови, плохо проникает в биологические жидкости, не проходит через ГЭБ, но способен в небольших количествах проникать через плаценту и в грудное молоко. Полимиксин В не метаболизируется, экскретируется почками в неизменном виде. Период полувыведения составляет 3 — 4 ч, при почечной недостаточности возрастает до 2 — 3 сут. Полимиксин М при приеме внутрь не всасывается и полностью выводится из ЖКТ.

Побочные эффекты. При парентеральном введении полимиксин В обладает выраженной нефротоксичностью вплоть до развития острого тубулярного некроза. Препарат может вызвать нервно-мышечную блокаду с угрозой развития паралича дыхательных мышц, периферические полинейропатии, нарушение слуха, психические расстройства и нарушение сознания.

Особенности применения. При местном применении (в том числе при приеме внутрь) препараты не оказывают системных побочных эффектов. Аллергические реакции при местном введении возникают редко.

Группа аминогликозидов

Аминогликозиды относятся к числу первых антибиотиков, используемых при лечении больных. Первым антибиотиком этого класса был стрептомицин.

Классификация. Аминогликозиды, как и цефалоспорины, классифицируются по поколениям:

- I — стрептомицин, неомицин, канамицин;
- II — Гентамицин, тобрамицин, нетилмицин;
- III — амикацин.

Механизм действия. Аминогликозиды — это бактерицидные антибиотики, подавляющие синтез белка на рибосомах бактериальных клеток. В результате искажается считывание генетической информации, происходит синтез патологических белков и гибель бактериальных клеток в результате нарушения функции и целостности их цитоплазматической мембраны.

Спектр действия. Аминогликозиды обладают достаточно широким спектром антимикробного действия. *Канамицин, гентамицину тобрамицин, нетилмицин* и *амикацин* активны в отношении аэробных грамотрицательных палочек.

Спектр действия канамицина, как и *стрептомицина*, несколько уже, чем у других препаратов этой группы.

Аминогликозиды недостаточно активны в отношении большинства грамположительные бактерий. Часто MRSA-флора устойчива к аминогликозидам. Многие грамотрицательные палочки инактивируют *гентамицин* и *тобрамицин*. В последние 20 — 30 лет число внутрибольничных штаммов бактерий, устойчивых к аминогликози-

дам, неуклонно растет, но они сохраняют чувствительность к амикацину и иногда к *нетилмицину*.

Фармакокинетика. Аминогликозиды плохо всасываются в ЖКТ. При приеме внутрь и ректально в системный кровоток поступает только 1 % введенной дозы. В кишечнике препараты не разрушаются и выводятся с калом в неизменном виде. Однако при почечной недостаточности длительный энтеральный курс может привести к накоплению препарата до токсических концентраций. При длительном местном лечении на фоне почечной недостаточности аминогликозиды также могут накапливаться до токсических концентраций.

Препараты быстро всасываются при внутримышечном введении. Максимальная сывороточная концентрация достигается через 30 — 90 мин после инъекции. Такая же концентрация наблюдается через 30 мин после получасовой внутривенной инфузии. Аминогликозиды не проникают в большинство тканей и клеток и через ГЭБ. Все препараты (за исключением стрептомицина) почти не связываются с альбуминами плазмы. Препараты накапливаются в высоких концентрациях в корковом веществе почек, эндолимфе и перилимфе внутреннего уха, чем и объясняется их нефро- и ототоксичность.

При лечении менингитов аминогликозиды можно вводить интратекально и в желудочки головного мозга. При необходимости создания высоких концентраций в тканях глаза препараты вводят субконъюнктивально, ретробульбарно и в стекловидное тело. Режим дозирования аминогликозидов может быть как традиционным (2 — 3 раза в сутки), так и модифицированным (однократное введение всей суточной дозы). Наблюдение за взрослыми пациентами показало, что введение препарата один раз в сутки так же эффективно, как и традиционное, и при этом реже возникает нефротоксичность.

Поскольку аминогликозиды обладают выраженными побочными эффектами, а их фармакокинетика нестабильна и зависит от целого ряда причин, необходим терапевтический лекарственный мониторинг. Это особенно важно для пациентов с тяжелыми инфекциями и при наличии других факторов риска, усугубляющих токсическое действие.

Оценить кумуляцию препаратов можно несколькими способами. При традиционном введении определяют максимальную сывороточную концентрацию перед введением очередной дозы и через 30 мин после введения. Это позволяет определить, достигает ли антибиотик терапевтического уровня (для амикацина и стрептомицина 15 — 30 мкг/мл, для препаратов II поколения — 4 — 10 мкг/мл). По минимальной терапевтической концентрации судят о накоплении препарата и риске токсического действия (для амикацина и стрептомицина 5 — 10 мкг/мл, для препаратов II поколения — 1 — 2 мкг/мл).

Следить за сывороточной концентрацией следует и при однократном введении аминогликозидов. Самым простым способом является определение сывороточной концентрации через 24 ч после введения. Дозу корректируют таким образом, чтобы эта концентрация была ниже порога токсического действия (для гентамицина и тобрамицина 1 — 2 мкг/мл). Однако эта методика имеет ряд недостатков.

Наиболее точным способом метода оценки накопления препаратов в организме является двукратное определение сывороточной концентрации с интервалом в несколько часов и расчетом клиренса антибиотика. Дозу в таком случае рассчитывают так, чтобы сывороточная концентрация находилась в заданных пределах. За сывороточной концентрацией аминогликозидов следует следить на протяжении всего курса лечения, особенно при наличии измененной функции почек.

Элиминация препаратов этого ряда происходит в основном путем клубочковой фильтрации. Большая часть выводится в неизменном виде в течение суток, в основном в первые 12 ч. У всех препаратов $T_{1/2}$ примерно равно 2 — 3 ч. После введения одной дозы 80 — 90 % препарата выводится через почки, а остальная накапливается в тканях, откуда выводится гораздо медленнее ($T_{1/2}$ 30 — 700 ч). Через 1 — 2 сут скорость элиминации препарата сравнивается со скоростью почечного клиренса. Из-за медленного выведения из тканей аминогликозиды обнаруживаются в моче в течение 10 — 20 сут после прекращения приема препарата.

Побочные эффекты. Все аминогликозиды обладают нефро-, ото- и нейротоксичностью. Ототоксичность проявляется как вестибулярными, так и слуховыми расстройствами, часто необратимыми. Выраженность этих изменений возрастает при увеличении продолжительности курса лечения.

Нефротоксичность обнаруживается у 8 — 26 % больных, получавших лечение аминогликозидами. Проявления нефротоксичности, однако, бывают легкими и обратимыми. Они обусловлены накоплением аминогликозидов в клетках проксимальных канальцев и зависят от длительности лечения, минимальной сывороточной концентрации препарата, возраста пациента. Факторами риска являются нарушение функции печени и септический шок. Наиболее опасное последствие нефротоксичности — замедление выведения аминогликозидов, которое в свою очередь усиливает ототоксичность.

Нейротоксичность является достаточно редким побочным эффектом препаратов этой группы. Она проявляется блокадой нейромышечного проведения, что может привести к параличам и апноэ. Другое проявление нейротоксичности (чаще для стрептомицина) — поражение зрительного нерва и развитие нейропатии. Самыми токсичными препаратами являются аминогликозиды I поколения (особенно неомицин).

Особенности применения. Стрептомицин до настоящего времени высокоактивен в отношении микобактерий туберкулеза. Канамицин и амикацин как противотуберкулезные средства являются препаратами второго ряда. Совместное действие препаратов аминогликозидового ряда и (3-лактамных антибиотиков приводит к усилению противомикробного действия вследствие увеличения проникновения аминогликозидов в микробную клетку.

Группа макролидов и азалидов

Классификация. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-, 15- и 16-членные. Также они делятся на природные и полусинтетические. Классификацию макролидов можно представить в следующем виде:

- природные: 14-членные (эритромицин); 16-членные (спирамицин, джозамицин, мидекамицин);
- полусинтетические: 14-членные (klarитромицин, рокситромицин); 15-членные (азитромицин); 16-членные (мидекамицин ацетат).

Механизм действия. Антимикробный эффект макролидов обусловлен нарушением синтеза белка. Препараты, как правило, оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны вызывать бактерицидный эффект в отношении некоторых микроорганизмов.

Антибиотики группы макролидов содержат макроциклическое лактонное кольцо, связанное с различными сахарами.

Спектр действия. Макролиды активны в отношении большинства грамположительных микроорганизмов. Помимо этого они действуют на возбудителей коклюша и дифтерии, а также на микоплазмы, уреаплазмы, хламидии, моракселлы, легионеллы, листерии, спирохеты, хеликобактер, многие анаэробы и некоторые простейшие.

Фармакокинетика. Препараты достаточно хорошо всасываются в ЖКТ.

Эритромицин быстро разрушается в кислой среде, поэтому его выпускают в формах, покрытых оболочкой, растворяющейся в двенадцатиперстной кишке. Существует также форма для внутривенного введения. Препарат легко проникает в межклеточную жидкость и ткани, в том числе через плаценту, но не проникает через ГЭБ. В значительных количествах (до 50 % сывороточной концентрации) он обнаруживается в молоке. В активной форме с мочой выводится 2 — 5 % препарата, принятого внутрь. При внутривенном введении этот показатель увеличивается до 12 — 15 %. Эритромицин накапливается в печени и в активной форме выводится с желчью. Период полувыведения составляет около 1,6 ч. При пе-

ритонеальном диализе и гемодиализе эритромицин выводится незначительно.

Существуют обычные и пролонгированные (применяются 1 раз в сутки) препараты кларитромицин. *Кларитромицин* быстро всасывается после приема внутрь, но быстро метаболизируется при первом прохождении через печень с образованием активного метаболита. Кларитромицин распределяется по всему организму, концентрируясь внутри клеток. В его элиминации участвуют почки и печень. $T_{1/2}$ полувыведения кларитромицин составляет от 3 до 7 ч, его активного метаболита — 5 — 9 ч. При увеличении дозировки возрастает и $T_{1/2}$. В неизменном виде от 20 до 40 % выводится с мочой, еще 10 — 15 % приходится на долю активного метаболита.

Азитромицин (препарат азалидов) быстро всасывается после приема внутрь и проникает во все ткани и жидкости за исключением спинномозговой. Существуют формы для внутривенного введения. Препарат распределяется по всему организму и в высоких концентрациях присутствует в клетках, в том числе и фагоцитах. Фармакокинетика азитромицина до конца не изучена. Препарат выделяется в основном с желчью, частично в виде неактивных метаболитов. С мочой выводится лишь 12 % неизмененного препарата. Период полувыведения составляет 40 — 68 ч в связи с накоплением азитромицина в тканях.

Побочные эффекты. Побочные эффекты у препаратов макролидного ряда встречаются редко. Самый тяжелый из них — холестатический гепатит.

Особенности применения. Несмотря на то что макролиды и азалиды относятся к группе бактериостатических лекарственных средств, ряд из них (азитромицин, мидекамицин, джозамицин) в высоких дозах обладает бактерицидным действием.

Группа линкозамидов

К группе линкозамидов относятся два антибиотика: *линкомицин* и *клиндамицин*.

Механизм действия. Механизм действия препаратов этой группы сходен с действием хлорамфеникола и макролидов. Они избирательно взаимодействуют с 50S-субъединицей бактериальных рибосом. Несмотря на разное строение, мишени связывания линкозамидов, макролидов и хлорамфеникола очень близки, поэтому при одновременном назначении эти препараты препятствуют связыванию. В связи с этим их не назначают вместе. Существует перекрестная устойчивость микроорганизмов к макролидам и линкозамидам.

Спектр действия. К линкозамидам наиболее чувствительны грамположительные кокки, некоторые анаэробы, бактериоиды.

Клиндамицин умеренно активен по отношению к токсоплазмам, *P. falciparum*.

Фармакокинетика. Препараты устойчивы к действию соляной кислоты. При приеме внутрь они быстро всасываются, при этом клиндамицин всасывается лучше и его биодоступность не зависит от приема пищи. Существуют формы и для парентерального введения.

Линкозамиды распределяются в большинстве тканей, в том числе костной, накапливаясь в ней. Они плохо проникают через ГЭБ (даже при менингитах), однако концентрация клиндамицина бывает достаточной для лечения токсоплазмозного энцефалита. Препараты легко проходят через плаценту и выделяются с грудным молоком. С белками плазмы связываются 90 % клиндамицина; он накапливается в нейтрофилах и альвеолярных макрофагах. Линкозамиды метаболизируются в печени, выводятся преимущественно через ЖКТ; почками экскретируется 10 —30 % принятой дозы. Период полувыведения линкомицина составляет 4 —6 ч, клиндамицина — около 3 ч.

Побочные эффекты. При приеме клиндамицина может развиваться псевдомембранозный колит, вызываемый токсином *Clostridium difficile*. Иногда возникают нейтропения и Тромбоцитопения.

Особенности применения. Нужно тщательно взвешивать необходимость применения препаратов, так как их побочные эффекты очень тяжелые. Одновременное назначение с антидиарейными препаратами увеличивает риск развития псевдомембранозного колита.

Группа амфениколов

Из представителей амфениколов наиболее известен *хлорамфеникол* (левомецетин). Он относится к токсичным препаратам, применение которых в настоящее время ограничено. Хлорамфеникол является препаратом резерва и применяется только при неэффективности других антибактериальных средств. Наибольшее значение он сохраняет при лечении менингита, риккетсиозов, анаэробных инфекций, бруцеллеза (в случаях противопоказаний к назначению тетрациклинов).

Механизм действия. Хлорамфеникол относится к группе бактериостатических средств, однако на *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* он оказывает бактерицидное действие. Механизм действия хлорамфеникола связан с нарушением синтеза белка на рибосомах бактерий и (в меньшей степени) эукариотов. Препарат легко проникает в клетку и обратимо связывается с 50S-субъединицей рибосом. В результате пептидилтрансфераза не взаимодействует со своим субстратом и

пептидная связь не образуется. Хлорамфеникол угнетает синтез белка в митохондриях млекопитающих, поэтому митохондриальные рибосомы чувствительны к препарату.

Наиболее уязвимыми являются клетки эритроидного ростка.

Спектр действия. Хлорамфеникол обладает широким спектром противомикробной активности, но ряд бактерий имеет к нему устойчивость. К их числу относится, например, *Pseudomonas aeruginosa*.

Фармакокинетика. Хлорамфеникол при приеме per os хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация при таком способе введения достигается через 2—3 ч.

Существуют формы для парентерального введения. Сывороточные концентрации после внутривенного и внутримышечного введения одинаковы. Максимальная концентрация при внутривенном введении достигается через 1,0—1,5 ч.

У новорожденных и детей грудного возраста максимальная концентрация достигается через 4 ч. Препарат хорошо проходит через ГЭБ, плаценту, проникает в грудное молоко. Высокие концентрации создаются в тканях мозга, бронхиальном секрете, плевральной и синовиальной жидкостях. Препарат экскретируется почками в виде неактивных метаболитов. Основная часть хлорамфеникола метаболизируется в печени с образованием неактивного глюкуронида. При наличии печеночной недостаточности дозу препарата необходимо уменьшить. Период полувыведения составляет около 4 ч, у детей может увеличиваться до 6,5 ч, а у новорожденных до 24 ч и более.

Поскольку фармакокинетика имеет возрастные особенности, необходимо следить за сывороточной концентрацией препарата, особенно при одновременном назначении индукторов микросомального окисления печени (например, фенобарбитала, фенитоина, рифампицина).

Побочные эффекты. Побочные эффекты хлорамфеникола в основном связаны с угнетением синтеза белка в митохондриях млекопитающих. Поскольку одним из свойств препарата является гематотоксичность, то одним из серьезных побочных эффектов является угнетение гемопоэза. Это проявляется анемией, ретикулоцитопенией, тромбоцитопенией, лейкопенией, гранулоцитопенией. Как правило, изменения обратимы, но редко (1: 25 000—1: 40 000) указанные проявления трансформируются в апластическую анемию и острый миелобластный лейкоз.

Побочные эффекты возникают и со стороны ЦНС: головная боль, спутанность сознания, периферическая полинейропатия, психозы; иногда наблюдается неврит зрительного нерва. Из других побочных эффектов известны случаи дерматита.

У новорожденных (особенно у недоношенных) может развиваться «серый» синдром («grey baby» syndrome) со смертельным исходом.

Причиной развития этого синдрома является неспособность печени метаболизировать хлорамфеникол путем конъюгации с глюкуроновой кислотой (в силу незрелости глюкуронилтрансферазной системы) и замедленное выведение неконъюгированного препарата почками.

Первые симптомы появляются спустя 2 — 9 сут после начала приема препарата. Вначале у детей возникает рвота, они отказываются от еды, появляются вздутие живота, жидкий стул зеленого цвета, учащение и нарушение ритма дыхания, периодически возникает цианоз.

Через сутки кожа приобретает пепельно-серый оттенок, появляются мышечная гипотония и гипотермия. В течение 2 сут от появления первых признаков синдрома 40 % больных умирает. У выживших детей симптомы исчезают без следа.

Особенности применения. В связи с воздействием на общие мишени связывания хлорамфеникол не рекомендуют назначать совместно с макролидами и линкозамидами. При их одновременном назначении эффективность препаратов может снизиться. Тетрациклины усиливают гематотоксичность хлорамфеникола, в связи с чем противопоказано одновременно назначать тетрациклины и хлорамфеникол.

Группа тетрациклинов

Препараты тетрациклинов являются достаточно токсичными. Наибольшее значение в настоящее время имеют два препарата: *тетрациклин* и *доксициклин*.

Механизм действия. Тетрациклины обладают бактериостатическим эффектом. Они нарушают образование комплекса между транспортной РНК (тРНК) и рибосомой, что приводит к нарушению синтеза белка.

Спектр действия. Препараты обладают широким спектром антимикробной активности, однако многие микроорганизмы резистентны к препаратам этой группы.

В настоящее время тетрациклины наиболее часто применяют при хламидийной и микоплазменной инфекциях, риккетсиозах, боррелиозе, особо опасных инфекциях, а также для лечения больных сифилисом при непереносимости препаратов пенициллинового ряда. Доксициклин высокоактивен по отношению к *H. pylori*.

Фармакокинетика. При приеме внутрь тетрациклины хорошо всасываются; при этом доксициклин всасывается лучше, чем тетрациклин. Биодоступность доксициклина не зависит от приема пищи, а у тетрациклина под воздействием пищи снижается в 2 раза. Гидрооксид алюминия, соли кальция, магния, железа и цинка,

субсалицилат висмута, а также молочные продукты ухудшают всасывание тетрациклинов.

Максимальная сывороточная концентрация тетрациклина достигается через 2 — 4 ч. Период полувыведения составляет 6 — 12 ч. Для доксициклин эти показатели соответственно составляют 2 и 16 — 18 ч. Сывороточная концентрация доксициклин при приеме внутрь и внутривенно одинакова.

Препараты этой группы распределяются по всему организму, хорошо проникая в большинство тканей и биологические жидкости. Их концентрация в синовиальной жидкости и верхнечелюстной пазухе приближается к сывороточной. Тетрациклины хорошо проникают через плаценту и обнаруживаются в грудном молоке. Однако они плохо проникают через ГЭБ даже при воспалении мозговых оболочек.

Тетрациклин выводится главным образом с мочой. Кроме того, он накапливается в печени и экскретируется с желчью в кишечник.

При печеночной недостаточности и обструкции общего желчного протока выведение препарата замедляется. Доксициклин выводится главным образом с желчью. При снижении функции почек он почти не накапливается в организме. По сравнению с тетрациклином доксициклин меньше угнетает кишечную микрофлору, так как присутствует в кале в виде неактивного конъюгата.

Побочные эффекты. Помимо общих побочных эффектов препараты тетрациклинов обладают выраженной гепатотоксичностью.

Кроме того, тетрациклины накапливаются в зубах (особенно молочных) и костях. Они также могут накапливаться в зачатках зубов плода, если их принимает беременная женщина. У детей тетрациклины влияют на образование костной ткани, вызывая нарушение линейного роста трубчатых костей и деформацию скелета. Это является следствием образования хелатных комплексов с Ca^{2+} . Возможно также развитие фотосенсибилизации. Данный побочный эффект больше характерен для тетрациклина.

Тетрациклины обладают антианаболическим действием и усиливают выведение из организма ионов натрия, воды, аминокислот, некоторых витаминов и ряда других соединений. В связи с воздействием на костную ткань и антианаболическим действием тетрациклины не следует назначать детям до 8 лет, беременным женщинам и кормящим матерям.

Особенности применения. При совместном приеме тетрациклинов и витамина А увеличивается риск развития внутричерепной гипертензии. Совместное введение препаратов с хлорамфениколом усиливает гематотоксическое действие последнего.

Группа ансамицинов

Представителем ансамицинов является *рифампицин*. Он относится к группе высокоэффективных противотуберкулезных средств, но иногда используется в качестве препарата резерва при инфекциях, вызванных полирезистентными микроорганизмами.

Механизм действия. Рифампицин является бактерицидным препаратом. Он ингибирует бактериальную РНК-полимеразу, образуя стабильный комплекс, и нарушает синтез белков на ранних стадиях транскрипции. В высоких концентрациях рифампицин подавляет активность вирусных РНК-полимераз и обратных транскриптаз.

Спектр действия. Препарат подавляет рост микобактерий туберкулеза, атипичных микобактерий разных типов, грамотрицательных и большинства грамположительных бактерий; высокоактивен по отношению к стафилококкам, в том числе по отношению к MRSA-флоре, что и позволяет использовать его в качестве препарата выбора при инфекциях, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Рифампицин относится к бактерицидным препаратам, оказывающим действие как на внеклеточные, так и внутриклеточные микроорганизмы.

Фармакокинетика. Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь. Максимальная сывороточная концентрация достигается через 2 — 4 ч. Принятая пища замедляет всасывание. После всасывания в ЖКТ рифампицин быстро поступает в желчь и участвует в кишечно-печеночном кругообороте. В печени образуются активные метаболиты. Период полувыведения составляет 1 — 5 ч. До 30 % препарата выводится с мочой, 60 — 65 % с калом, при этом половина — в неизменном виде. Рифампицин распределяется по всему организму, обычно плохо проникает через ГЭБ, однако при туберкулезном менингите обнаруживается в спинномозговой жидкости в эффективной концентрации. Препарат проходит через плаценту и проникает в грудное молоко.

Побочные эффекты. Препарат, как правило, хорошо переносится. При его применении, однако, может развиваться гриппоподобной синдром. При приеме гепатотоксических препаратов или на фоне заболеваний печени иногда возникают гепатит и печеночная недостаточность, что приводит к летальному исходу. При приеме больших доз рифампицина или его назначении реже 2 раз в неделю могут развиваться гематотоксичность (Тромбоцитопения, гемолитическая анемия, эозинофилия), интерстициальный нефрит, острый канальцевый некроз. Препарат усиливает микросомальное окисление и ускоряет метаболизм различных препаратов.

Особенности применения. Следует предупредить пациентов и их родственников, что при приеме рифампицина моча, кал, слюна, слезы и пот окрашиваются в оранжевый цвет.

Группа фузидиевой кислоты

Представителем группы фузидиевой кислоты является *фузидин* — натриевая соль фузидиевой кислоты. Препарат относится к группе резерва.

Механизм действия. Фузидин обладает бактериостатическим действием. Он вызывает нарушение энергообеспечения трансляции, что блокирует синтез белков.

Спектр действия. Фузидин относится к числу препаратов, обладающих узким спектром действия, преимущественно влияющим на грамположительную флору и прежде всего на стафилококки, включая MRSA-штаммы. Однако он может оказывать влияние и на другие кокки (стрептококки, менингококки), *S. diphtheriae*, анаэробные кокки, клостридии.

Фармакокинетика. Фузидин хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в крови достигается через 2 — 4 ч. Препарат распределяется по многим тканям и жидкостям. Высокие концентрации выявляются в легких, мокроте, очагах воспаления, костной и хрящевой ткани, коже. Препарат проходит через плаценту и проникает в грудное молоко. Однако фузидин плохо проходит через ГЭБ. Препарат подвергается биотрансформации в печени и экскретируется с желчью. Выделенный с желчью препарат может обратно всасываться. Период полувыведения составляет от 9 до 14 ч, при печеночной недостаточности этот показатель может увеличиваться. Фузидин способен накапливаться в организме. Поскольку препарат с мочой выводится только в количестве 0,1 % введенной дозы, его можно назначать детям с нарушенной функцией почек.

Побочные эффекты. Препарат малотоксичен. При приеме могут возникнуть диспепсические расстройства. С целью предупреждения этих явлений фузидин желательно запивать молоком, а детям до 1 года — водой с добавлением сахарного сиропа.

Особенности применения. Поскольку фузидин активен по отношению к MRSA-штаммам, его обычно используют для лечения заболеваний, вызванных полирезистентными штаммами бактерий.

5.1.3. Хинолоны и фторхинолоны

Классификация. В России разрешены к применению хинолоны и фторхинолоны двух поколений:

- I (нефторированные хинолоны) — *налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидовая (пипемидиевая) кислота*
- II (фторхинолоны) — *ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, цеффлоксацин, цiproфлоксацин.*

Механизм действия. Хинолоны и фторхинолоны обладают бактерицидным действием, ингибируя ДНК-гиразу, ДНК-топоизомеразу IV и нарушая процесс сверхспирализации ДНК.

Спектр действия. Препараты I поколения имеют ограниченное клиническое применение и используются для лечения инфекции мочевых путей и ЖКТ, что обусловлено узким спектром их действия. Фторхинолоны II поколения обладают широким спектром антимикробного действия, что позволяет назначать их при различных инфекциях, но у детей они практически не используются.

Фармакокинетика. Препараты этой группы хорошо всасываются в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови достигается через 1 — 3 ч. Препараты проходят через плаценту и в небольшом количестве проникают в грудное молоко. Выводятся хинолоны и фторхинолоны преимущественно почками и создают высокие концентрации в моче.

Препараты I поколения не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях. При нарушении функции почек выведение хинолонов замедляется. Период выведения колеблется от 1,0 — 2,5 ч у налидиксовой кислоты до 6 — 7 ч у оксолиновой кислоты.

Фторхинолоны в отличие от хинолонов создают высокие концентрации в органах и тканях. Ципрофлоксацин, афлоксацин и цефлосацин проходят через ГЭБ. Время полувыведения колеблется от 3 — 5 ч для норфлоксацина до 13 ч у пефлоксацина.

Побочные эффекты. Хинолоны обычно переносятся хорошо. Из побочных явлений чаще наблюдаются диспепсические расстройства, редко возникают головная боль, слабость, головокружение, галлюцинации, судороги. Кроме того, хинолоны могут вызвать тромбоцитопению, лейкопению; при наличии у больного дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы их прием иногда сопровождается развитием гемолитической анемии. Хинолоны способны вызвать также холестатическую желтуху.

Фторхинолоны могут вызывать аллергические реакции, фотосенсибилизацию, головные боли, головокружение, бессонницу.

Особенности применения. В экспериментах на неполовозрелых животных было показано, что препараты этой группы нарушают развитие хрящей и костей.

У детей хинолоны и фторхинолоны могут вызывать боль и припухание суставов. Назначение фторхинолонов официально противопоказано детям и подросткам по крайней мере до 14—15 лет, а в некоторых странах — до 18 лет. Однако препараты данной группы у детей могут применяться при угрожающих жизни состояниях, резистентных к другим химиотерапевтическим средствам, когда преимущество лечения значительно превышает риск побочного действия. Вопрос об их применении должен решаться на консилиуме.

5.1.4. Сульфаниламиды и ко-тримоксазол

Сульфаниламиды были первыми системными препаратами, используемыми при лечении бактериальных инфекций. С помощью этих лекарственных средств удалось значительно снизить смертность при многих инфекционных заболеваниях. Однако с появлением антибиотиков значение сульфаниламидов резко снизилось, поскольку по активности они значительно уступают антибиотикам, а их токсичность значительно выше. Тем не менее с появлением в середине 1970-х гг. комбинированного препарата ко-тримоксазол а область применения сульфаниламидов вновь расширилась.

Сульфаниламиды

Механизм действия. Сульфаниламиды обладают бактериостатическим действием. Препараты являются производными *пара*-аминобензолсульфамида, аналога *яя*/ш-аминобензойной кислоты (ПАБК). Они конкурентно ингибируют фермент дигидроптероатсинтетазу, нарушая в бактериальной клетке синтез дигидрофолиевой кислоты. К сульфаниламидам чувствительны только микроорганизмы, которые самостоятельно синтезируют фолиевую кислоту. Клетки млекопитающих нечувствительны к сульфаниламидам, так как они не синтезируют фолиевую кислоту, а получают ее извне.

Спектр действия. Сульфаниламиды являются препаратами широкого спектра действия. Изначально они были активны в отношении *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Nocardia spp.*, *Actinomyces spp.*, *Calymmatobacterium granulomatis* и *Chlamydia trachomatis*. К сульфаниламидам были чувствительны менингококки, *Escherichia coli*, сальмонеллы, токсоплазмы, малярийные плазмодии. Однако в настоящее время многие штаммы микроорганизмов приобрели устойчивость к этим препаратам, поэтому в настоящее время используют другие противомикробные средства.

Фармакокинетика. Большинство сульфаниламидных препаратов за исключением средств местного действия (например, *сульфацил натрия*) хорошо всасываются в ЖКТ. Их биодоступность составляет от 70 до 100 %. Максимальная сывороточная концентрация достигается в течение 2 — 6 ч. Препараты всасываются преимущественно в тонкой кишке и отчасти в желудке. Все препараты в той или иной степени связываются с альбуминами плазмы. Они проникают практически во все ткани и жидкости. Некоторые сульфаниламиды обладают способностью проникать через ГЭБ, однако в настоящее время при менингитах эти препараты не применяются в связи с устойчивостью штаммов возбудителей.

Препараты легко проникают через плаценту и накапливаются в тканях плода, на который они могут оказывать как терапевтическое, так и токсическое действие. Сульфаниламиды способны проникать в грудное молоко. Метаболизируются препараты в печени с образованием неактивных, но токсичных метаболитов. Сульфаниламиды выводятся почками как в неизменном виде, так и в форме неактивного метаболита. У больных с нарушенной функцией почек сульфаниламиды могут накапливаться в организме.

Побочные эффекты. Препараты вызывают аллергические реакции, фотосенсибилизацию, нарушения ЖКТ, включая развитие псевдомембранозного колита. Они способны вызвать нарушение кроветворения (агранулоцитоз, гипопластическая анемия, Тромбоцитопения, лейкопения). Предполагают, что причиной этих эффектов является прямое токсическое действие сульфаниламидов на костный мозг. У лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возникает острая гемолитическая анемия.

При кислой реакции мочи сульфаниламиды могут кристаллизироваться. В целях снижения кристаллурии необходимо поддерживать диурез на достаточном уровне (у взрослых — не менее 1 200 мл в сутки). При недостаточном диурезе или закислении мочи принимают меры по ее ощелачиванию (растворимости сульфаниламидов резко увеличивается даже при незначительном увеличении рН мочи).

Особенности применения. Новорожденным и детям первых 2 — 3 мес жизни препараты сульфаниламидного ряда противопоказаны. Это связано с тем, что они, во-первых, конкурентно вытесняют билирубин из связи с альбумином, способствуя повышению уровня неконъюгированного билирубина, а во-вторых, у детей данного возраста имеет место физиологический дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и прием сульфаниламидных препаратов в таких случаях может вызвать развитие внутрисосудистого гемолиза. Единственным показанием для назначения сульфаниламидных препаратов у детей указанной возрастной группы является врожденный токсоплазмоз, при котором польза их назначения превышает риск, т.е. сульфаниламиды применяются по жизненным показаниям. Из-за опасности развития нежелательных эффектов от сульфаниламидных препаратов у плода и детей первых 2 — 3 мес жизни препараты противопоказаны женщинам на поздних сроках беременности и кормящим матерям.

Ко-тримоксазол

Ко-тримоксазол является комбинированным антимикробным препаратом, состоящим из пяти частей *сульфаметоксазола* и одной части *триметоприма*.

Механизм действия. В отличие от сульфаниламидов механизм действия ко-тримоксазол а бактерицидный. Компоненты препарата действуют синергично, подавляя два последовательных этапа синтеза тетрагидрофолиевой кислоты. Ко-тримоксазол, вызывая гибель микроорганизмов, не оказывает повреждающего действия на организм человека. Это объясняется тем, что, во-первых, клетки млекопитающих не синтезируют фолиевую кислоту, а получают ее извне, в связи с чем сульфаниламидный компонент ко-тримоксазола на них не действует, а во-вторых, триметоприм обладает избирательным сродством к дегидрофолатредуктазе микроорганизмов.

Чтобы ингибировать этот фермент у млекопитающих, концентрация триметоприма должна быть в 100 000 раз выше по сравнению с терапевтической дозой.

Спектр действия. Антибактериальные спектры обоих компонентов ко-тримоксазола приблизительно одинаковы. Хотя синергическое действие максимально проявляется при чувствительности микроорганизмов к обоим компонентам препарата, синергизм возникает даже тогда, когда возбудитель устойчив к сульфаметоксазолу и чувствителен к триметоприму. Штаммы MRSA, устойчивые к триметоприму и сульфаметоксазолу по отдельности, могут быть чувствительны к их комбинации.

Фармакокинетика. Соотношение концентраций триметоприма и сульфаметоксазола в организме близко 1: 20. Триметоприм всасывается быстрее, его максимальная сывороточная концентрация достигается через 2 ч, а максимальная сывороточная концентрация сульфаметоксазола — через 4 ч. Период полувыведения составляет соответственно 11 и 10 ч. Триметоприм быстро распределяется и накапливается в тканях, его объем распределения в 9 раз больше, чем у сульфаметоксазола. Оба компонента в достаточно высоких концентрациях присутствуют в спинномозговой жидкости, мокроте и желчи. Ко-тримоксазол частично метаболизируется в печени.

В течение 24 ч 60 % триметоприма и 25 — 50 % сульфаметоксазола экскретируется почками в неизменном виде и в виде метаболитов. При почечной недостаточности экскреция обоих препаратов значительно замедляется, что может привести к накоплению препаратов в организме.

Побочные эффекты. В обычных дозах ко-тримоксазол редко вызывает побочные эффекты. Они аналогичны побочным эффектам сульфаниламидных препаратов.

Особенности применения. Несмотря на то что ко-тримоксазол сам по себе не приводит к дефициту фолиевой кислоты, на фоне уже имеющегося ее дефицита препарат может оказать нежелательное действие на клетки макроорганизма (мегалобластоз, лейкопения, Тромбоцитопения).

5.1.5. Группа нитроимидазолов

Метронидазол является первым представителем группы нитроимидазолов. Это синтетический препарат, высокоактивный в отношении протозойных инфекций и инфекций, вызванных анаэробными бактериями.

Механизм действия. Сам по себе препарат не активен. Он активизируется при восстановлении нитрогруппы чувствительными микроорганизмами. Являясь акцептором кислорода, Метронидазол нарушает процесс клеточного дыхания бактерий и ингибирует биосинтез ДНК.

Спектр действия. Нитроимидазолы активны в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов: бактериодов, клостридий, *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus niger*, *Gardnerella vaginalis*. К ним также чувствительны простейшие (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Leishmania spp.*) и *Helicobacter pylori*.

Фармакокинетика. Метронидазол применяют внутрь, внутривенно и местно. После приема внутрь препарат быстро всасывается; его биодоступность составляет 80 %. Максимальная сывороточная концентрация достигается в зависимости от разных обстоятельств от 15 мин до 4 ч. При увеличении дозы метронидазола сывороточная концентрация линейно возрастает. При назначении 3 — 4 раз в сутки препарат накапливается в организме, а его клиренс прямо зависит от дозы. Период полувыведения составляет 8 ч, а объем распределения метронидазола равен объему биологических жидкостей в организме. У новорожденных детей время полувыведения возрастает до 1 сут. Препарат легко проникает через все биологические барьеры за исключением плаценты. Высокие концентрации препарата обнаруживаются в спинномозговой жидкости, влагалищном отделяемом, сперме, слюне, грудном молоке.

Метронидазол метаболизируется в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Свыше 75 % препарата выводится с мочой; из этого количества 10 % выводится в неизменном виде; оставшаяся часть выводится с калом. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ не возрастает.

Побочные эффекты. Из побочных эффектов метронидазола чаще отмечают нарушения в ЖКТ: металлический вкус во рту, тошноту, головную боль, реже — понос, рвоту, боли в животе. Поражение слизистой полости рта в ходе лечения препаратом обычно объясняют обострением кандидоза. Нейротоксическое действие проявляется головной болью, головокружением, нарушением координации движений, нарушением сознания и судорогами. Препарат может вызывать развитие лейко- и нейтропении, аллерги-

ческие реакции, а при внутривенном введении — флебит и тромбоз флебит.

Особенности применения. Метронидазол, как и многие (3-лактамные антибиотики, при приеме с алкогольными напитками (во время или в течение 3 сут после окончания лечения) способствует накоплению алкогольных альдегидов, что приводит развитию антабусной реакции.

5.2. Противовирусные препараты

5.2.1. Классификация противовирусных препаратов

В последней четверти XX в. наметились пути к решению одной из сложнейших задач химиотерапии — созданию противовирусных средств. Сложность решения этой задачи заключается в том, что вирусы в общепринятом смысле не являются живыми организмами, они живут и размножаются только в живых клетках. В связи с этим крайне трудно найти избирательно действующие средства, которые бы поражали вирусы, не повреждая клеток организма хозяина. Однако к настоящему времени имеются весьма перспективные наработки для создания средств, избирательно действующих на вирусы, а некоторые из этих средств уже созданы.

Единой классификации противовирусных препаратов в настоящее время не существует. Наиболее удобной является группировка противовирусных препаратов по их влиянию на тот или иной вирус. Такая группировка не лишена недостатков, поскольку некоторые препараты способны воздействовать на несколько вирусов, но в целом выглядит следующим образом:

- 1) противогриппозные препараты;
- 2) противогерпетические препараты;
- 3) препараты, влияющие на ВИЧ;
- 4) препараты широкого спектра действия.

В этой группировке препараты выбраны исходя из того, что они имеют различные механизмы противовирусного действия. Поскольку в основе действия указанных препаратов лежит противовирусная активность, а не механизм действия, то порядок изложения материала несколько меняется, и на первом месте оказывается спектр действия препарата.

5.2.2. Противогриппозные препараты

Противогриппозные препараты являются высокоэффективными по отношению к вирусу гриппа.

Римантадин

Спектр действия. Действие *римантадина* направлено против вируса гриппа типа А.

Механизм действия. Противовирусная активность препарата обусловлена воздействием на белок М2 вируса гриппа А. При этом нарушается способность вируса проникать в клетку и блокируется необходимый этап диссоциации рибонуклеопротеида и выход вируса в цитоплазму клетки хозяина. При воздействии римантадина блокируется репродукция вируса как на стадии адсорбции, так и на стадии депротенинизации вирусных частиц.

Фармакокинетика. Препарат хорошо всасывается после приема внутрь; его биодоступность составляет более 90 %. Прием пищи слабо влияет на биодоступность. Римантадин имеет большой объем распределения и хорошо проникает через барьеры. Концентрация препарата в носовой слизи на 50 % превышает сывороточную. Он активно метаболизируется в печени. Период полувыведения составляет 24 — 36 ч. Римантадин выводится на 60 — 90 % с мочой в виде метаболитов.

Побочные эффекты. При приеме препарата отмечаются незначительные дозозависимые побочные эффекты со стороны ЖКТ (снижение аппетита, тошнота) и ЦНС (раздражительность, судороги, бессонница, нарушение концентрации внимания).

Особенности применения. Поскольку препарат практически не влияет на вирусы, находящиеся внутри клетки, он наиболее эффективен для профилактики гриппа и на ранних этапах заболевания (продромальный период и первые 2 сут от начала заболевания). Он противопоказан детям до 7 лет и больным эпилепсией.

Озельтамивир

Озельтамивир является неактивным соединением, которое в организме превращается в активный метаболит — *озельтамивира карбоксилат*.

Спектр действия. Препарат действует на вирусы гриппа А и В.

Механизм действия. Озельтамивир блокирует нейраминидазу вируса, что ведет к нарушению выхода вируса из клетки по окончании репродукции. В результате происходит агрегация вирусов на поверхности клетки и замедляется их распространение в дыхательных путях.

Фармакокинетика. После приема внутрь препарат хорошо всасывается; его биодоступность составляет около 80 %. Прием пищи незначительно влияет на биодоступность. Объем распределения озельтамивира приближается к общему объему жидкости в организме. Метаболизм препарата незначителен. Период полувыведе-

ния составляет 1,3 ч, а активного метаболита препарата — 6 —10 ч. Около 95 % препарата выводится с мочой в неизменном виде.

Побочные эффекты. При приеме озельтамивира могут возникнуть незначительные побочные эффекты со стороны ЖКТ (тошнота, неприятные ощущения в животе, реже — рвота); возможно появление головной боли.

Особенности применения. Препарат может применяться как для лечения, так и для профилактики. Для лечения гриппа озельтамивир разрешен у детей с 1 года, для профилактики — с 13 лет.

5.2.3. Противогерпетические препараты

В арсенале современных противовирусных средств нет препаратов, действующих на все вирусы герпеса одновременно. Вирус простого герпеса 1-го типа вызывает поражение кожи, рта, пищевода и головного мозга, вирус простого герпеса 2-го типа — поражение наружных половых органов, прямой кишки, кожи и мозговых оболочек. Первым из допущенных к применению противогерпетических препаратов был *еидарабин* (1977 г.). Однако ввиду высокой токсичности его применяли для лечения заболеваний, вызванных ВПГ и вирусом ветряной оспы/опоясывающего лишая, лишь по жизненным показаниям. С 1982 г. для лечения больных с менее тяжелым течением заболевания стали использовать ацикловир.

Ацикловир

Ацикловир является аналогом гуанозина.

Спектр действия. Препарат действует против вируса простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, ВПГ-2), вируса ветряной оспы (ВГЧ-3 или HZY).

Механизм действия. Ацикловир блокирует ДНК-полимеразу вирусов герпеса, вследствие чего подавляется репликация вирусной ДНК.

Фармакокинетика. Существуют формы препарата для введения внутрь, внутривенно и местно. Биодоступность ацикловира при приеме внутрь составляет 10 —30 % и уменьшается с увеличением дозы. При приеме вместе с большим количеством пищи всасывание препарата уменьшается. Ацикловир проникает во многие биологические жидкости, в том числе в полость везикул при ветряной оспе, в ткани глаза и спинномозговую жидкость. Он накапливается в молоке, околоплодных водах и плаценте. Сывороточная концентрация ацикловира у матери и новорожденного ребенка одинакова. Метаболизируется около 15 % препарата; 60 —90 % ацик-

ловира выводится почками в неизменном виде. У детей старше 1 года и взрослых $T_{1/2}$ колеблется от 1,5 до 6 ч, у новорожденных — около 4 ч. При почечной недостаточности T_1^{\wedge} возрастает до 20 ч.

Побочные эффекты. Ацикловир обычно хорошо переносится. При нанесении мази возможно раздражение слизистых оболочек и возникновение чувства жжения. При приеме внутрь препарат иногда вызывает головную боль, головокружение, сыпь, диарею; редко возникает почечная недостаточность и проявляется нейротоксическое действие.

Особенности применения. При внутривенном введении резко возрастает опасность развития почечной недостаточности и поражения ЦНС; описаны также случаи флебита.

Ганцикловир

Спектр действия. Ганцикловир действует на всю группу вирусов герпеса, но наиболее активен в отношении ЦМВ.

Механизм действия. Ганцикловир угнетает синтез вирусной ДНК. В клетке под действием вирусных ферментов препарат превращается в ганцикловирмонофосфат, а под действием клеточных ферментов — в ди- и трифосфаты ганцикловира. В клетках, зараженных вирусом, концентрация ганцикловиртрифосфата более чем в 10 раз выше, чем в незараженных. Ганцикловиртрифосфат ингибирует в основном вирусную ДНК-полимеразу и встраивается в вирусную ДНК. Это приводит к остановке репликации.

Фармакокинетика. Существуют формы препарата для введения внутрь, внутривенно и в виде внутриглазных имплантантов. Биодоступность ганцикловира при приеме внутрь составляет менее 10 %. При приеме вместе с пищей всасывание увеличивается. Препарат проникает через биологические барьеры, однако ни в одной ткани в значительных количествах не накапливается. Метаболизируется ганцикловир незначительно, более 90 % выводится почками в неизменном виде. В плазме $T_{1/2}$ составляет 2 — 4 ч. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ возрастает до 28 — 40 ч.

Побочные эффекты. Основным дозозимитирующим побочным эффектом является угнетение кроветворения (анемия, нейтропения, Тромбоцитопения). У 5 — 15% пациентов отмечаются нарушения со стороны ЦНС разной степени тяжести: от головной боли до судорог и комы. При внутривенном введении возможно возникновение азотемии, лихорадки, изменение печеночных проб, эозинофилия; описаны также случаи флебита. В экспериментах на животных препарат оказывал эмбриотоксическое и тератогенное действие, отдаленный канцерогенный эффект и токсическое действие на репродуктивную функцию.

Особенности применения. В связи с риском тяжелых неблагоприятных эффектов ганцикловира во время лечения матери следует прекращать грудное вскармливание. В настоящее время нет достаточной информации об использовании препарата у детей до 12 лет.

5.2.4. Препараты, влияющие на ВИЧ

Несмотря на отсутствие возможности добиться в настоящее время освобождения организма от интегрированной в геном клеток ВИЧ-инфекции, этиотропный подход к терапии этой инфекции не теряет своей актуальности. В современных условиях существует возможность контроля течения заболевания с помощью лекарственных средств.

Азидотимидин

Азидотимидин является синтетическим аналогом тимидина.

Спектр действия. Препарат действует на ретровирусы, в том числе ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и Т-лимфотропные вирусы человека типов 1 и 2.

Механизм действия. Азидотимидин оказывает вирусостатическое действие. В организме он последовательно фосфорилируется. Фосфорилированный азидотимидин конкурентно встраивается в растущие цепи вирусной РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратной транскриптазы), тем самым ингибируя репликацию ДНК вируса.

Фармакокинетика. Существуют формы азидотимидина для приема внутрь и внутривенного введения. Он быстро всасывается в ЖКТ; его биодоступность составляет около 60 %. Примерно через 1 ч достигается максимальная сывороточная концентрация. При приеме жирной пищи всасывание препарата снижается. Азидотимидин хорошо проникает через биологические барьеры, в том числе через ГЭБ, и обнаруживается в молоке, сперме, а также тканях плода. В организме препарат образует неактивные метаболиты, конъюгируя с гиалуриновой кислотой на 60 — 80 %.

У взрослых около 15 % препарата выводится почками в неизменном виде. У детей от 14 мес до 12 лет почками выводится 30 % препарата. Период полувыведения у детей первых 2 недель жизни составляет около 3 ч (у детей, матери которых получали азидотимидин во время данной беременности, — 13 ч). Период полувыведения у детей от 2 недель до 13 лет составляет от 1,0 до 1,8 ч независимо от способа введения. У детей с 14 лет оно составляет 1 ч. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ возрастает от 8 до

94 ч, при циррозе печени варьирует в зависимости от степени нарушения ее функции.

Побочные эффекты. Побочные эффекты азидотимидина проявляются снижением аппетита, головной болью, утомляемостью, недомоганием, тошнотой, миалгией, бессонницей. Через 4 недели может развиваться анемия, отмечается макроцитоз. Длительное лечение препаратом может вызвать гиперпигментацию ногтей, миопатию, лактацидоз, жировую дистрофию печени.

Особенности применения. Азидотимидин можно назначать как для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, так и для профилактики передачи ВИЧ от матери плоду.

Невирапин

Невирапин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы.

Спектр действия. Препарат высокоактивен по отношению к ВИЧ-1.

Механизм действия. Невирапин проникает в клетку путем простой диффузии, связывается с обратной транскриптазой вируса рядом с активным участком и инактивирует фермент.

Фармакокинетика. При приеме внутрь препарат хорошо всасывается. Биодоступность невирапина составляет около 90 %, прием еды и антацидных средств ее не изменяет. Препарат легко проникает через биологические мембраны, в том числе через плаценту, ГЭБ, обнаруживается в молоке. Невирапин окисляется в печени с образованием нескольких метаболитов, которые выводятся главным образом с мочой в виде конъюгатов. Менее 3 % препарата выводится почками в неизменном виде. Невирапин вызывает аутоиндукцию метаболизма, в результате чего $T_{1/2}$ снижается с 45 ч (в начале лечения) до 25 ч (через 2 недели от начала лечения). Поэтому в первые 2 недели доза препарата должна быть меньше, чем в последующие дни.

Побочные эффекты. Самыми частыми побочными эффектами невирапина являются сыпь, лихорадка, утомляемость, головная боль, тошнота и повышение активности печеночных ферментов. У 1 % больных может развиваться лекарственный гепатит.

Особенности применения. Имеются данные о возможности комбинирования невирапина с другими антивирусными препаратами, а также профилактики передачи ВИЧ вертикальным путем.

Саквинарин

Саквинарин является аналогом субстрата протеаз ВИЧ, созданным путем анализа структурно-функциональной зависимости.

Спектр действия. Препарат действует на протеазу ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Механизм действия. Саквинарин обратимо связывается с активным центром протеазы ВИЧ, препятствуя расщеплению полипротеида и дальнейшему созреванию вируса. Незрелые вирусы не способны к заражению клеток.

Фармакокинетика. Препарат недостаточно хорошо всасывается при приеме внутрь (биодоступность составляет 12 %), однако всасывание увеличивается при одновременном приеме с высококалорийной пищей. Период полувыведения составляет 7 — 12 ч. Саквинарин на 98 % связывается с белками плазмы. Препарат метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, элиминируется главным образом с желчью; лишь около 3 % выводится с мочой.

Побочные эффекты. Обычно саквинарин хорошо переносится. Чаще всего возникают нарушения со стороны ЖКТ: тошнота, неприятные ощущения в животе, рвота, диарея.

Особенности применения. Саквинарин не следует назначать с алкалоидами спорыньи из-за опасности развития угрожающих жизни аритмий и чрезмерного седативного действия.

5.2.5. Препараты широкого спектра действия

К противовирусным препаратам широкого спектра действия относятся ламивудин и рибавирин.

Ламивудин

Ламивудин является аналогом пиримидиновых нуклеозидов.

Спектр действия. Препарат ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и ДНК-полимеразу вируса гепатита В.

Механизм действия. Ламивудин проникает в клетку путем простой диффузии и фосфорилируется до активной формы, которая связывается с обратной транскриптазой и встраивается в ДНК ВИЧ, что приводит к остановке ее репликации. Помимо этого препарат угнетает ДНК-полимеразу вируса гепатита В.

Фармакокинетика. Ламивудин хорошо всасывается. Его биодоступность у взрослых и подростков составляет 80 — 88 %, у детей — 66 — 68 % и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация достигается уже через 1 ч после приема внутрь. Препарат хорошо проникает через биологические барьеры, в том числе ГЭБ и плаценту. Выводится ламивудин главным образом с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения из клеток составляет 11 — 15 ч, что позволяет назначать препарат всего лишь 1 раз в сутки.

Период полувыведения в сыворотке крови детей от 4 мес до 14 лет составляет 1,7 — 2,0 ч.

Побочные эффекты. Ламивудин хорошо переносится. При превышении рекомендуемой дозы могут появиться тошнота и головная боль. Имеются сведения о возможности развития панкреатита у детей, в связи с чем необходим контроль за уровнем ферментов поджелудочной железы.

Особенности применения. При вскармливании ребенка грудным молоком ВИЧ-инфицированной матерью ламивудин ей можно назначать только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Рибавирин

Рибавирин является структурным аналогом пуриновых нуклеозидов.

Спектр действия. Препарат подавляет репродукцию многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов, в том числе РС-вируса, коронавирусов, ортомиксовирусов, парамиксовирусов, аренавирусов, буньявирусов, флавивирусов, вирусов герпеса, аденовирусов, поксвирусов, ретровирусов, HCV.

Механизм действия. Рибавирин обладает вирусостатическим действием.

Механизм действия окончательно не установлен, но полагают, что он связан с нарушением синтеза гуаниновых нуклеотидов и вирусной мРНК.

Фармакокинетика. Рибавирин применяется внутрь, ингаляционно и внутривенно. Препарат хорошо всасывается. Биодоступность при приеме внутрь составляет около 50 %. Всасывание улучшается при приеме рибавирина вместе с пищей. Сывороточная концентрация нарастает постепенно, достигая стационарного уровня к 4-й неделе лечения. За счет накопления в клетках, в том числе и в эритроцитах, объем распределения достаточно велик. Элиминация препарата сложна. При однократном применении $T_{1/2}$ составляет 30 — 40 ч, но по достижении стационарного уровня увеличивается до 200 — 300 ч. Основными путями элиминации являются печеночный метаболизм и почечная экскреция.

Побочные эффекты. При ингаляционном пути введения могут появиться сыпь, конъюнктивит, преходящий бронхоспазм; при системном применении отмечена обратимая анемия (за счет внутрисосудистого гемолиза и угнетения кроветворения). При внутривенном струйном введении развивается потрясающий озноб. Препарат обладает эмбриотоксическим, тератогенным, канцерогенным и, возможно, гонадотоксическим действием.

Особенности применения. Рибавирин абсолютно противопоказан при беременности. Беременных медицинских работников не допускают к работе с больными, получающими ингаляции рибавирина.

5.3. Интерфероны

5.3.1. Общая характеристика интерферонов

Несмотря на то что ИФН не относятся к группе классических химиотерапевтических лекарственных средств, в связи с мощным противовирусным действием их целесообразно рассмотреть в этой главе.

Интерфероны (от англ. *interfere* — сталкиваться, противоречить друг другу) — это мощные цитокины, обладающие помимо противовирусного иммуномодулирующим и противоопухолевым действием. В естественных условиях они синтезируются клетками макроорганизма в самом начале вирусной инфекции. В организме человека вырабатывается три группы ИФН: α , β и γ . Интерферон- γ синтезируется Т- и НК-лимфоцитами. Он активен в отношении вирусов, но является также сильным иммуномодулятором: активирует макрофаги, стимулирует экспрессию антигенов системы HLA, опосредует местные воспалительные реакции. Интерферон- α (лейкоцитарный) и ИФН- β (фибробластный) обладают антивирусным и антипролиферативным действием, усиливают цитотоксическую активность Т- и НК-лимфоцитов и макрофагов, повышают экспрессию поверхностных антигенов.

Интерфероны не обладают избирательной противовирусной активностью и действуют почти на все виды вирусов. Вместе с тем ИФН видоспецифичны, и каждый биологический вид, способный к их образованию, продуцирует уникальные ИФН, весьма похожие по структуре и свойствам, но не способные проявлять антивирусное действие в условиях организма другого вида. Интерфероны проявляют свое действие на внутриклеточном этапе репродукции вируса.

Продукция интерферонов в организме человека зависит от возраста. Исключение составляют новорожденные, концентрация ИФН у которых значительно выше, чем у детей других возрастных групп. Дети 1-го года жизни оказываются очень слабыми продуцентами ИФН. С возрастом их продукция увеличивается, достигая максимума к 12—18 годам. По мнению целого ряда исследователей именно незрелость такого защитного механизма, которым является интерферогенез детского организма, и служит одним из факторов повышенной восприимчивости к вирусной инфекции и более тяжелого проявления респираторных инфекций у де-

тей. У людей старше 60 лет образование ИФН также резко сниже-

В покоящихся клетках гены, кодирующие синтез ИФН, обычно не экспрессируются. Интерфероны в тканях и клетках макроорганизма образуются в результате воздействия на них некоторых агентов.

Первоначально к числу таких агентов относили только вирусы и их нуклеиновые кислоты, так как именно в опытах с использованием вирусов был установлен факт образования ИФН. Однако в дальнейшем было показано, что помимо вирусов целый ряд бактерий и их эндотоксинов, микоплазмы, хламидии, а также различные химические соединения способны стимулировать интерферогенез.

К числу индукторов ИФН, в частности, относится ряд лекарственных средств (например, *анаферон*, *арбидол*, *канамицин*, *милайф*). Клетки организма обладают неодинаковой способностью отвечать на индукцию ИФН. Наиболее активными его продуцентами являются лейкоциты.

5.3.2. Клиническая фармакология интерферонов

Спектр действия. Интерфероны применяют при лечении и профилактике всех вирусных заболеваний.

Механизм действия. Интерфероны действуют на все основные этапы репродукции вирусов. Самое опасное для вирусов свойство интерферонов — подавление синтеза вирусных белков. Кроме того, они могут запускать апоптоз, индуцировать фосфодиэстеразу, которая отщепляет часть молекулы тРНК, что препятствует элонгации полипептидной цепи. При этом ИФН могут действовать как непосредственно на сам вирус, так и опосредованно через изменения иммунного ответа.

Фармакокинетика. При приеме интерферонов внутрь обнаружить их в плазме не удастся. Поскольку действие ИФН продолжается достаточно долго, то судить о нем на основании обычных фармакокинетических показателей сложно. При внутримышечном или подкожном введении ИФН-а биодоступность препарата составляет более 80 %. Через 4 — 8 ч сывороточная концентрация достигает максимума, а через 18 — 36 ч она возвращается к исходному уровню. Через 24 ч противовирусная активность лимфоцитов крови достигает максимума, а затем снижается до исходного уровня (через 6 сут). При системном введении низкие концентрации ИФН-а обнаруживаются в секретах дыхательных путей. При внутривенном введении динамика эли-

минации всех интерферонов очень сложна. Период полувыведения ИФН-а составляет 40 мин. Метаболизируется ИФН-а в печени и почках. С мочой выводится очень незначительное количество препарата.

Всасывание ИФН-р при внутримышечном и подкожном введении невелико.

Период полувыведения составляет 4 ч. Интерферон-р метаболизируется в печени и почках; с мочой выводится очень незначительное его количество.

Всасывание ИФН-у при внутримышечном и подкожном введении менее постоянно. Период полувыведения составляет 30 мин. Метаболизируется ИФН-у в печени и почках. Незначительное количество препарата выводится с мочой.

Присоединение к интерферонам инертного полимера полиэтиленгликоля значительно замедляет их элиминацию из плазмы. Получаемые при этом пролонгированные ИФН можно вводить 1 раз в неделю.

Побочные эффекты. Часто через несколько часов после введения ИФН возникает гриппоподобный синдром. При системном введении могут развиваться угнетение кроветворения (Тромбоцитопения, нейтропения), нарушения со стороны ЦНС (сонливость, спутанность сознания, изменение поведения, судороги), тяжелая астения, аутоиммунные болезни. Редко возникают артериальная гипотония и тахикардия. Иногда развиваются нарушения функции печени и почек.

Особенности применения. Помимо противовирусной активности интерфероны обладают противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. Они используются и для лечения рассеянного склероза.

Контрольные вопросы

1. Назовите основные принципы антибактериальной терапии.
2. Какие основные механизмы резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам вам известны?
3. Какие препараты относятся к группам бактерицидных и бактериостатических средств? Опишите механизмы и спектр их действия.
4. Укажите основные побочные эффекты препаратов пенициллинового ряда.
5. Назовите побочные эффекты цефалоспоринов.
6. Какие побочные эффекты карбопенемов вы знаете?
7. Укажите побочные эффекты монобактамов.
8. Перечислите побочные эффекты полимиксинов.
9. Опишите побочное действие аминогликозидов.
10. Перечислите побочные эффекты макролидов.
11. Назовите побочные эффекты линкозамидов.

12. Какие побочные эффекты характерны для хлорамфеникола?
13. Какие побочные эффекты тетрациклинов вы знаете?
14. Назовите побочные эффекты рифампицина.
15. Какими побочными эффектами опасно назначение хинолонов и фторхинолонов?
16. Перечислите побочные эффекты сульфаниламидов и ко-тримоксазола.
17. Какие побочные эффекты характерны для метронидазола?
18. Какие противовирусные препараты вы знаете? При каких заболеваниях их применяют?
19. Назовите механизм и спектр действия интерферонов.

СИНДРОМЫ В КЛИНИКЕ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Синдромом называют устойчивую совокупность ряда симптомов с единым патогенезом. Это понятие не равнозначно болезни как нозологической единице, поскольку синдром этиологически гетерогенен. В диагностике заболеваний синдромный подход часто является первым этапом в верификации нозологического диагноза: при выявлении у больного четких симптомов, которые можно объединить в синдром, круг заболеваний, требующих проведения дифференциальной диагностики, резко суживается.

В данной главе изложены сведения о наиболее часто встречающихся синдромах при инфекционных болезнях у детей.

6.1. Бронхообструктивный синдром

Бронхообструктивный синдром (БОС) (от лат. obstructio — преграда, помеха) — это симптомокомплекс, обусловленный нарушением проходимости бронхов в результате возникновения препятствия. Он может развиваться вследствие как выраженного отека слизистой оболочки бронхиального дерева (преимущественно мелких бронхов), так и окклюзии (от лат. occludo — запирать, замыкать) дыхательных путей слизью в результате воздействия инфекционных и неинфекционных (аллергических, физико-химических) факторов. Бронхообструктивный синдром на фоне инфекционного процесса относится к проявлениям воспаления бронхов, т.е. бронхита.

Диагностическими критериями БОС являются кашель, экспираторная или смешанная одышка с участием вспомогательной мускулатуры грудной клетки, свистящее дыхание, вздутие грудной клетки, коробочный оттенок перкуторного звука над легкими, рассеянные свистящие хрипы в легких (у детей первых 2 — 3 лет жизни помимо этого выслушиваются рассеянные мелкопузырчатые хрипы). Рентгенологически выявляется вздутие легких. Поскольку БОС развивается на фоне острых респираторных заболеваний (ОРЗ), то к числу диагностических признаков данного синдрома присоединяются повышение температуры тела, спастический приступообразный кашель, развитие ателектазов вследствие образования слизистых пробок.

В соответствии с отечественной классификацией бронхолегочных заболеваний у детей (1995) выделяют следующие формы бронхитов, протекающих с БОС:

- острый обструктивный бронхит (ООБ);
- бронхиолит;
- острый Облитерирующий бронхиолит;
- рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ);
- хронический бронхиолит с облитерацией (ХБсО).

Острый Облитерирующий бронхиолит является вариантом течения острого бронхиолита, при котором нарушается восстановление бронхиальной проходимости и в результате возникает облитерация бронхиол. Рецидивирующий обструктивный бронхит протекает с повторными эпизодами БОС. Хронический бронхиолит с облитерацией является исходом острого облитерирующего бронхиолита.

В России обструктивный бронхит регистрируется у 10 — 30% детей первых 3 лет жизни. Хронический бронхиолит с облитерацией диагностируется у 1,3 % детей с рецидивирующими и хроническими бронхолегочными заболеваниями. В странах Азии и Южной Америки (Бразилии, Уругвае, Аргентине, Чили) Постинфекционный ХБсО у детей является наиболее распространенной формой хронической бронхолегочной патологии, что связывают с рядом социально-экономических факторов и особой агрессивностью инфекционных агентов.

Этиология

Основные этиологические факторы бронхитов, сопровождающихся явлениями БОС, общие. Чаще всего это респираторные вирусы: РС-вирус, вирусы парагриппа, аденовирусы, ЦМВ. Остальные вирусы вызывают не более 10 — 20 % заболеваний. Определенную роль в развитии данных заболеваний играют микоплазмы и *Chlamydophila pneumoniae*.

В возникновении ХБсО наряду с *Chlamydophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* играют роль такие инфекционные агенты, как аденовирус (типы 3, 7, 21), РС-вирус, вирусы парагриппа, кори, *Pneumocysta jirovici (carinii)*, *Bordetella pertussis*, *Mycobacteria tuberculosis*, *Legionella pneumophila*. Дыхательные пути больных ХБсО колонизированы пневмококком и гемофильной палочкой. Провокаторами обострений являются респираторные вирусы.

С учетом тропности возбудителей к определенным отделам респираторного тракта полагают, что в генезе БОС среди бактерий наибольшее значение имеют микроорганизмы, тропные к мерцательному эпителию бронхов: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (тип b), а у детей

1-го полугодия жизни (и особенно у новорожденных) — РС-вирус и *Pneumocysta jirovecii (carinii)*, тропные к эпителию бронхиол и альвеол. В некоторых случаях БОС возникает по типу суперинфекции или коинфекции.

Одним из важных факторов, предрасполагающих к развитию БОС, является возраст пациентов. Острый и рецидивирующий обструктивные бронхиты наиболее характерны для детей первых 3 лет жизни, острый бронхолит чаще возникает у детей 1-го полугодия жизни.

Высокая частота ООБ и РОБ у детей грудного и раннего возраста обусловлена анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания и, в частности, малым диаметром бронхов и богатой васкуляризацией слизистой оболочки бронхов. Последнее приводит к тому, что при повышенной проницаемости сосудов на фоне воспаления у детей раннего возраста быстро развивается отек слизистой оболочки. С этим связаны особенности клинической картины (большое количество рассеянных мелкопузырчатых хрипов в легких) и достаточно низкая эффективность бронхолитиков при попытке купировать обструкцию бронхов.

К числу других предрасполагающих факторов относятся мужской пол, недоношенность, малая масса тела при рождении, алкогольная фетопатия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в анамнезе, перенесенная в неонатальном периоде пневмония, а также атопия, гиперреактивность бронхов, перинатальное поражение нервной системы, экссудативно-катаральный и лимфатико-гипопластический диатезы, привычная аспирация пищи, пассивное курение, проживание в экологически загрязненном районе.

К развитию РОБ помимо перечисленных факторов предрасполагают дисплазия соединительной ткани, очаги хронической инфекции носоглотки и полости рта, инфицирование микобактериями туберкулеза, незрелость, поздний иммунологический старт (транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия), дефицит секреторного IgA, неблагоприятные социально-бытовые условия, дефицитные состояния, конституционально-генетические факторы.

Патогенез и патоморфология

Внедрение возбудителей острых респираторных инфекций (ОРИ) в организме хозяина сопровождается колонизацией слизистых оболочек верхних дыхательных путей, где происходит взаимодействие патогена со специфическими рецепторами на эпителиальных клетках. Рецепция возбудителей ОРИ сопровождается в клинике появлением таких симптомов, как кашель, насморк,

гиперемия слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Нарушение взаимодействия вирусов с эпителиальными клетками вызывается специфическими секреторными IgA. При их высоком уровне патологический процесс не развивается. Из первичного очага инфекции возбудители, как правило, проникают в кровь либо возникает нисходящее распространение инфекции.

Под действием инфекционных факторов происходит активация эпителиоцитов, системы мононуклеарных фагоцитов, нейтрофилов. Это сопровождается выделением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α), возникает ответ острой фазы с появлением симптомов продромального периода (слабость, вялость, головная боль, сонливость, мышечные и суставные боли). Затем развивается локальный воспалительный процесс с поражением слизистой оболочки бронхов, гиперпродукцией секрета и активацией других защитных реакций.

В основе возникновения обструкции бронхов при БОС на фоне инфекционного процесса лежат следующие компоненты:

- 1) утолщение слизистой оболочки бронхов вследствие ее отека и инфильтрации клеточными элементами (отечно-инфильтративный компонент);
- 2) гиперсекреция и изменение реологических свойств бронхиального секрета с образованием слизистых пробок (обтурационный компонент);
- 3) спазм гладкой мускулатуры бронхов в результате раздражения нервных окончаний;
- 4) вздутие легких, усиливающее БОС за счет сдавления воздухоносных путей.

Схематично патогенез БОС представлен на рис. 6.1.

Патоморфологические изменения в нижних дыхательных путях при БОС характеризуются десквамацией эпителия мелких бронхов (диаметр менее 1 мм) и бронхиол и образованием слизистых пробок, что обуславливает выраженное нарушение бронхиальной проходимости.

При бронхиолите слизистые пробки могут полностью обтурировать просвет бронхиол, что и определяет тяжесть дыхательной недостаточности.

При ХБСО наблюдается задержка выздоровления от острого бронхиолита. В этом случае воспаление, наблюдающееся при остром бронхиолите, сменяется организацией экссудата, инфильтрацией стенок бронхиол и альвеол фибробластами, распространением воспаления на интерстициальную ткань. Следствием является развитие необратимых морфологических изменений в виде облитерации бронхиол и артериол и возникновение локального пневмосклероза. Морфологические изменения в виде облитерации бронхиол в исходе кори, коклюша и гриппа (что соответствует современным представлениям о ХБСО) одним из первых



Рис. 6.1. Патогенез бронхообструктивного синдрома

описал М. А. Скворцов, основоположник детской патологической анатомии в России.

Клиническая картина

При возникновении БОС на фоне инфекционного процесса, сопровождающегося развитием (или рецидивом) обструктивного бронхита, бронхиолита, к числу признаков, характерных для БОС в целом, присоединяются повышение температуры тела и явления ринита, тонзиллита, фарингита. Бронхообструкция может возникнуть как в 1-е сутки болезни, так и через 2 — 4 сут. Тахипноэ при обструктивном бронхите достигает 50 — 60 дыхательных движений в 1 мин, при бронхиолите — 80 — 90. При перкуссии отмечается коробочный оттенок звука над легкими и (в силу выраженной эмфиземы) уменьшение размеров сердца. При аускультации в легких (помимо свистящих хрипов) определяются рассеянные мелкопузырчатые хрипы, возможно появление крепитации.

Острый бронхиолит имеет те же проявления, что и ООБ, но наряду с более выраженным тахипноэ свистящее дыхание непо-

стоянно, тахикардия не коррелирует с высотой температуры тела, а аускультативная картина в легких дополняется наличием крепитации и ослаблением дыхания.

Зарубежные специалисты считают, что большинство ранее здоровых детей переносят бронхиолит в легкой и среднетяжелой форме. Они полагают, что через 48 — 72 ч после начала заболевания у детей происходит спонтанное клиническое выздоровление. Однако и в условиях доброкачественного течения морфологическое восстановление бронхиальной проходимости обычно происходит только к 10— 14-м суткам от начала проявлений БОС на фоне ОРЗ.

Вместе с тем встречается тяжелое течение бронхиолита. К факторам риска такого течения относятся возраст (1-е месяцы жизни), недоношенность, сопутствующие заболевания легких (бронхолегочная дисплазия, Муковисцидоз) и сердца (врожденные пороки сердца, кардиты), иммунодефицитные состояния. Тяжелое течение бронхиолита, указывающее на угрозу облитерирующего бронхиолита, характеризуется выраженной интоксикацией, лихорадкой, одышкой, дыхательной недостаточностью. Аускультативно отмечается ослабление дыхания, рентгенографически выявляется картина «ватного легкого». Характерно усиление дыхательной недостаточности после короткого улучшения. Через 3 — 4 не-

Таблица 6.1

Шкала прогноза тяжелого течения бронхиолита у детей грудного возраста (M. H. Gorelick, S. B. Singh, 2001)

Признак	Число баллов		
	0	1	2
Возраст больного, мес	Старше 3	Младше 3	—
Срок гестации к моменту рождения, недели	Более 37	34-36	Менее 34
Общее состояние	Удовлетворительное	Тяжелое	Выраженная интоксикация
Частота дыхания в 1 мин	Менее 60	60-69	Более 70
Насыщение крови кислородом (сатурация), %	Более 97	95-96	Менее 95
Ателектазы на рентгенограмме грудной клетки	Отсутствуют	Имеются	

дели вновь появляются хрипы, свистящий выдох. Бронхообструкция носит затяжной волнообразный характер, ее клинические проявления сохраняются месяцами (в среднем до 7 мес). Стойкое сохранение симптомов бронхообструкции и «локализация» хрипов после нормализации температуры указывают на формирование ХБСО.

Тяжелое течение бронхиолита можно прогнозировать на основании ряда клинических признаков (табл. 6.1). Степень тяжести определяется по сумме баллов: при сумме, равной 3, тяжелое течение процесса прогнозируется в 80 %.

Диагностика

При обструктивном бронхите/бронхиолите вирусной этиологии в крови обнаруживаются лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз. При присоединении бактериальной флоры изменения в крови соответствуют изменениям, наблюдаемым при бактериальных инфекциях: в первые 3 — 4 сут — нейтрофильный лейкоцитоз (иногда со сдвигом лейкоцитарной формулы крови влево), в последующем в период реконвалесценции — лимфоцитоз и Моноцитоз. Рентгенографическая картина характеризуется преходящим вздутием легких (сумма видимых передних и задних отрезков ребер равна или более 14), усилением прозрачности легочных полей, обеднением легочного рисунка на периферии. Могут выявляться ателектазы.

Верификация диагноза ХБСО основывается на следующих критериях:

- указания в анамнезе на наличие респираторных симптомов с рождения; аспирация инородных тел; ингаляция токсических веществ; перенесенная в раннем возрасте пневмония; РОБ;
- наличие в клинической картине упорного кашля, свистящего дыхания, одышки (сохраняющейся более 6 недель после перенесенного острого эпизода), существование на ограниченной площади постоянных мелкопузырчатых хрипов, плохая переносимость физической нагрузки.

При верификации диагноза ХБСО данные анамнеза и объективного исследования должны быть подтверждены показателями дополнительных методов исследования, в том числе:

- 1) выявлением на рентгенограммах грудной клетки вздутия легких, усиления прозрачности легочной ткани, одностороннего сверхпрозрачного легкого, обеднения легочного сосудистого рисунка, локальных фиброзно-склеротических изменений; на бронхограммах — заполнение бронхов контрастным веществом выше уровня бронхиол и умеренная деформация бронхов в проксимальных отделах;

2) выявление на компьютерной томограмме сужения просвета и утолщения стенки мелких бронхов, неомогенности вентиляции, участков вздутия, бронхоэктазов;

3) обнаружение с помощью эндоскопического исследования признаков катарального эндобронхита со скудным секретом в бронхах пораженного легкого;

4) выявление с помощью сцинтипневмографического исследования значительного снижения легочной перфузии в зонах облитерации;

5) указание вентиляционных проб на преобладание обструктивного типа вентиляционных нарушений.

Дифференциальная диагностика

Бронхообструктивный синдром при ООБ/бронхиолите, РОБ, облитерирующем бронхиолите дифференцируют с пневмонией. Основное отличие — локальность физикальные данных при пневмонии и наличие диффузных изменений в легких при бронхиолите. На рентгенограммах при ООБ выявляется усиление легочного рисунка на фоне повышенной прозрачности легочной ткани, в то время как при острой пневмонии обнаруживаются инфильтраты в легочной ткани. Более сложным является дифференциальный диагноз РОБ, за которым может скрываться ряд болезней. Н. П. Шабалов (2002) классифицирует эти причины как частые, менее частые и редкие. С учетом такого деления причины, приводящие к развитию рецидивирующей обструкции бронхов, можно сгруппировать следующим образом:

1) частные:

- бронхиальная астма;
- дискинезия трахеобронхиального дерева у детей с дисплазией соединительной ткани;

- гастроэзофагеальный рефлюкс;

2) менее частые:

- бронхолегочная дисплазия;

- Муковисцидоз;

- инородное тело бронхов;

- хронический бронхиолит с облитерацией;

3) редкие:

- врожденные пороки сердца, сосудистые аномалии;

- объемные процессы в средостении;

- иммунодефицитные состояния;

- пороки развития и аномалии трахеобронхиального дерева.

Наиболее сложной является дифференциация РОБ с бронхиальной астмой, поскольку у 30 — 50% детей в раннем возрасте приступы бронхиальной астмы провоцируются респираторными

вирусами. При РОБ в отличие от бронхиальной астмы семейный анамнез по аллергическим заболеваниям, как правило, не отягощен, дети не страдают проявлениями атопии, обструкция не имеет приступообразного характера и не связана с воздействием инфекционных экзогенных аллергенов; у них выявляется нормальный уровень специфических IgE-антител.

Лечение

Дети с БОС на фоне ОРЗ при наличии выраженной дыхательной недостаточности госпитализируются. Наличие признаков дыхательной недостаточности служит основанием для ингаляций увлажненного кислорода. В ряде случаев при бронхиолите требуется проведение ИВЛ, показаниями к которой являются:

- 1) ослабление дыхательного шума на вдохе;
- 2) периферический цианоз и его сохранение при дыхании 40 % кислородом;
- 3) нарушение сознания;
- 4) снижение paO_2 менее 60 мм рт. ст. или увеличение $paCO_2$ более 55 мм рт. ст.;
- 5) апноэ.

Основу терапии БОС составляют бронхолитические средства. Как правило, используют (β_2 -агонисты, например Сальбутамол. Назначают вдыхание аэрозоля из дозированного ингалятора через спейсер (100 мкг) или раствора препарата через небулайзер (Сальбутамол в небулах 2,5 — 5,0 мг на ингаляцию). Ингаляция (β_2 -агониста должна уменьшить бронхообструкцию через 10 — 15 мин. Детям назначают не более четырех-шести ингаляций в сутки. При легкой бронхообструкции назначают (β_2 -адреномиметики *per os*).

Более эффективным и безопасным при бронхиолите/обструктивном бронхите у детей грудного и раннего возраста является комплексный препарат беродуал (комбинация (β_2 -агониста фенотерола гидробромида с М-холинолитиком ипратропия бромидом). Он уменьшает отек слизистой оболочки за счет М-холинолитического действия, оказывает влияние на бронхи среднего и крупного калибра; реже, чем Сальбутамол, вызывает тахикардию и возбуждение, не усугубляет явления нейровегетативного дисбаланса, свойственного детям с обструктивными бронхитами.

Вместе с тем преобладание у детей раннего возраста при обструктивном бронхите/бронхиолите отечно-инфильтративного и обтурационного компонентов бронхообструкции объясняет умеренный и кратковременный эффект, наблюдающийся при терапии указанными препаратами. Поэтому при инфекционно-обусловленном БОС, как правило, в комплекс терапии включают амино-

филлин из расчета 10 — 24 мг/кг в сутки внутривенно, а у ряда больных — ГКС.

При отсутствии эффекта от ингаляции бронхолитиков назначают ингаляционно ГКС (суспензия будесонида 0,5 — 1,0 мг через компрессионный небулайзер) или парентерально (преднизолон — 5 мг/кг в сутки внутримышечно, внутривенно; дексаметазон — 1 мг/кг в сутки). Показаниями для назначения системных ГКС являются:

1) дыхательная недостаточность III степени (сатурация менее 75 %, paO_2 менее 40 мм рт. ст.);

2) подозрение на развитие облитерации бронхиол, о чем будет свидетельствовать рецидив бронхообструкции после «светлого промежутка»;

3) клинические симптомы острой надпочечниковой недостаточности.

При малопродуктивном кашле назначают отхаркивающие лекарственные средства (препараты термопсиса, алтея), при наличии вязкой мокроты — муколитики (амброксола гидрохлорид). Мощными методами эвакуации мокроты являются постуральный дренаж (дренаж положением) и вибрационный массаж. Противокашлевые препараты противопоказаны. При картине «влажного легкого» могут использоваться антигистаминные препараты I поколения и диуретические средства. Антибактериальная терапия проводится при подозрении на пневмонию.

Лечение РОБ в периоде рецидива и обострения ХБсО аналогично терапии, проводимой детям с ООБ. При ХБсО из бронхоспазмолитических средств более эффективны М-холинолитики (ипратропия бромид). В периоде между эпизодами БОС пациентам с РОБ показана базисная терапия, аналогичная таковой при бронхиальной астме: ингаляционная терапия кромоном (кромогликат натрия, недокромил натрия) курсом на 4 — 6 мес, ингаляционными ГКС (Флутиказон и др.) курсом от 3 мес. Необходимо проводить лечение персистирующим инфекций (микоплазмоза, хламидиоза). В комплекс терапии этих заболеваний целесообразно включать иммунокорректоры (препараты интерферона, тимуса, бактериальных лизатов). При лечении ХБсО рекомендуется длительная базисная терапия ингаляционными ГКС.

Прогноз

При БОС, ассоциированным с острым инфекционным процессом, прогноз для жизни у большинства детей благоприятный. Прогноз более серьезен при бронхолите. По данным статистики США из 10 — 20% младенцев, которые перенесли острый бронхиолит, у 1 % формируется хронический бронхиолит. Летальность

у младенцев, не имеющих неблагоприятного преморбидного фона, не превышает 0,1 %, но 18 % детей с врожденными пороками сердца и 37 % детей с бронхолегочной дисплазией умирают от острого бронхиолита.

6.2. Гемолитико-уремический синдром

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) характеризуется сочетанием гемолитической анемии, тромбоцитопении и азотемии. В Северной Америке частота ГУС на фоне кишечной инфекции составляет 2 — 3 случая на 100 000 детей в возрасте до 5 лет, в Аргентине — в 10 раз выше. Эндемичными по ГУС считаются Аргентина, ЮАР, Бангладеш. В России ГУС встречается в районе Поволжья и Московском регионе, в США эндемичной по ГУС является Калифорния.

Этиология

В зависимости от этиологии и клинических особенностей ГУС подразделяется на диарееассоциированный (Б⁺-ГУС), или типичный, и не ассоциированный с диареей (D-ГУС). В этиологии Б⁺-ГУС основную роль играет энтерогеморрагическая *E. coli* 0157 :H7. Этот возбудитель выделяет специфический токсин — веротоксин (шигатоксин). Он действует на эндотелиальные клетки, имеющие специфические рецепторы веротоксина, представленные глоботриаозилцереброзидом. У детей первых 3 лет жизни за счет иного состава жирных кислот в структуре данных рецепторов возникает большее сродство веротоксина с эндотелием капилляров почки, в результате чего угроза развития ГУС во много раз превышает таковую у детей более старшего возраста и взрослых. Определенную роль в возникновении Б⁺-ГУС играют также *S. dysenteriae* I типа, способные продуцировать шигатоксин, который является не только цитотоксином, но и нейротоксином.

Наиболее часто Б⁺-ГУС встречается у детей раннего возраста в теплое время года на фоне кишечной инфекции, вызываемой *Escherichia coli*. На фоне вирусных инфекций этот синдром возникает преимущественно в зимне-весенний период.

При D-ГУС связь с диареей, возрастом и сезонностью не выявляется. Постинфекционный D-ГУС вызывают *S. pneumoniae* (секретирующий нейраминидазу, способную повреждать мембраны эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиоцитов) и ряд вирусов (Коксаки, Эпштейна —Барр, ВИЧ, гриппа). Помимо постинфекционного D-ГУС в данную группу включается лекарственный (химиопрепараты, оральные контрацептивы) и поствакци-

нальный (после прививки живыми вакцинами, АКДС) ГУС, а также ГУС при системных заболеваниях соединительной ткани и наследственный ГУС. При последнем у больных выявляются мутации гена, кодирующего фактор Н (регулятор комплемента), а также аномалии синтеза простагландина 1_2 .

Патогенез и патоморфология

Основной патологический агент при B^+ -ГУС — веротоксин, способный повреждать клетки эндотелия сосудов почек и головного мозга. В системной циркуляции крови веротоксин быстро связывается с моноцитами и гранулоцитами. Присоединение веротоксина к моноцитам вызывает высвобождение цитокинов, способствующих увеличению числа эндотелиальных рецепторов к данному токсину, а продуцируемые нейтрофилами активные формы кислорода, протеолитические ферменты и медиаторы воспаления (ИЛ-1, ФНО) повреждают клеточные мембраны эндотелиальных клеток и эритроцитов. Эритроциты становятся более чувствительными к механической травме и легко разрушаются. Помимо этого благодаря развивающемуся патологическому процессу в почках гемолиз эритроцитов усиливается. Это происходит за счет активации коагулянтного каскада и отложения фибрина внутри сосудов. Эритроциты, проходя через суженные измененные гломерулярные капилляры, разрезаются нитями фибрина и фрагментируются. Указанные механизмы лежат в основе характерных признаков микроангиопатической гемолитической анемии.

Тромбоцитопения является результатом комбинации нескольких факторов. Высокая экспрессия рецепторов веротоксина обуславливает веротоксининдуцированную активацию тромбоцитов, а эндотелий капилляров при этом становится более чувствительным к активированным тромбоцитам. Повреждение эндотелиальной выстилки гломерулярных капилляров под влиянием веротоксина, гемолиз эритроцитов с высвобождением из них тромбопластических веществ, активация и потребление тромбоцитов приводят к развитию локальной коагуляции в капиллярах почек с отложением в них фибрина и возникновению ДВС-синдрома (см. подразд. 6.3). В процессе развития внутрисосудистой коагуляции как следствие высокого потребления тромбоцитов возникает Тромбоцитопения. Усилению тромбоцитопении способствует и происходящая в гломерулярных капиллярах деструкция тромбоцитов, аналогичная деструкции эритроцитов.

Нарушение коагуляции при ГУС характеризуется повышением уровня протромботических веществ (тромбоцитактивирующего фактора, фактора Виллебранда, тромбосана A_2) и недостаточностью антитромботических факторов (простагландина 1_2 , ткане-

вого активатора плазминогена и гепариноподобных молекул, активирующих антитромбин III).

От масштаба распространенности внутрисосудистого свертывания крови в гломерулах зависит степень поражения почек. Вследствие поражения почечных клубочков гломерулярная фильтрация снижается вплоть до формирования при массивном поражении клинической картины острой почечной недостаточности (ОПН).

Особенностью иммунокомплексной формы ГУС является вовлечение в патологический процесс не только капилляров, но и артериол и артерий, что проявляется выраженной злокачественной артериальной гипертензией. Пусковым моментом развития этой формы ГУС являются иммунные комплексы, которые вызывают внутрисосудистую активацию тромбоцитов. В основе поствакцинальной формы лежит повреждение эндотелиальной клетки комплексом антиген — антитело с последующей внутрисосудистой агрегацией тромбоцитов.

Морфологические изменения в почках при ГУС различны и варьируют от картины острого микротромботического гломерулонефрита до двустороннего некроза коры. Ранние гистопатологические изменения характеризуются отеком эндотелиальных клеток, их отслоением от базальной мембраны, уменьшением просвета капилляров. В последующем выявляются лейкоцитарные инфильтраты и тромбы. Биопсия, выполненная у больных в более поздние сроки (более чем через 2 недели от начала заболевания), выявляет эктатические гломерулярные капилляры, набухшие эпителиальные клетки, некрозы и тубулоинтерстициальные повреждения.

Классификация

В 1971 г. классификацию ГУС разработал Б. С. Каплан. Она основана на определении тяжести заболевания. Выделяют две формы: легкую и тяжелую, в каждой из которых различают два типа. Вне зависимости от формы и типа при диагностике ГУС должна присутствовать триада симптомов: анемия, Тромбоцитопения, азотемия:

1) легкая форма:

• тип А — триада симптомов;

• тип Б — триада симптомов + судорожный синдром или артериальная гипертензия;

2) тяжелая форма:

• тип А — триада симптомов + анурия длительностью более суток;

• тип Б — триада симптомов + анурия + артериальная гипертензия и(или) судорожный синдром.

Данная классификация удобна тем, что позволяет определять лечебную тактику и ближайший прогноз.

Клиническая картина

В развитии ГУС выделяют три периода: продромальный, разгара и восстановительный.

Продромальный период продолжается 2 — 7 сут. Он начинается с симптомов поражения ЖКТ или дыхательных путей, в последующем присоединяются неврологические расстройства разной степени выраженности в виде повышенной возбудимости, сменяющейся прогрессирующей вялостью. К концу продромального периода кожа становится бледной, появляется олигурия.

Период разгара характеризуется тремя ведущими признаками: гемолитической анемией, тромбоцитопенией и ОПН.

Анемический синдром у больных развивается остро и характеризуется бледностью, желтушной окраской кожных покровов, слизистых оболочек, склер.

Вследствие тромбоцитопении в клинической картине появляется геморрагический синдром в виде полиморфных высыпаний — от петехий до обширных экхимозов; могут возникать носовые кровотечения.

Олигурическая стадия ОПН имеет особенности. В связи с большой потерей жидкости со стулом и путем перспирации при олигурической стадии ГУС наблюдается парадоксальная ситуация: у больных имеет место внеклеточная гипогидратация при наличии внутриклеточного отека. Для этой стадии болезни характерна гиперазотемия. У некоторых больных выявляется гиперволемия, обусловленная либо поздней диагностикой ОПН, либо неконтролируемой Инфузионной терапией.

Тяжесть и длительность олигурической стадии зависят от глубины поражения почек и темпа регенерации клеток канальцевого эпителия. При благоприятном течении в последующем возникает полиурическая стадия, продолжающаяся в течение 3 — 4 недель. Гиперазотемия исчезает к концу 1-й недели полиурической стадии.

Неврологические нарушения выявляются у половины детей с ГУС и отличаются большим разнообразием. У больных могут быть мышечные подергивания, гиперрефлексия, судороги, сопор, кома, Децеребрационная ригидность, гемипарезы. Появление этих симптомов указывает на необходимость экстренного применения гемодиализа. Менингеальный синдром у больных ГУС, как правило, отсутствует. В то же время у части больных с гиперрефлексией и миотонией выявляется ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига. На энцефалограмме (ЭЭГ) наблюдаются диффузное снижение амплитуды волн или перемежающиеся пароксизмы сниженной активности и локальные изменения.

Нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы проявляются приглушенностью тонов сердца, тахикардией, экстрасистолией. На верхушке сердца иногда выслушивается систолический шум. Степень поражения миокарда соответствует выраженности гиперкалиемии. Артериальное давление, сниженное в продромальном периоде, за 2 — 3 сут до появления выраженных клинических симптомов повышается вплоть до артериальной гипертензии. Стойкая артериальная гипертензия является неблагоприятным признаком. Вместе с метаболическими нарушениями она способна привести к сердечной недостаточности.

Соответственно тяжести метаболических расстройств и ацидоза у больных появляется одышка. Над легкими выслушиваются жесткое дыхание, реже — мелкопузырчатые хрипы. Осложнением гипергидратации является отек легких. Рентгенологически в таком случае выявляется затемнение прикорневой зоны в виде силуэта бабочки со свободной от затемнения периферической зоны. Основным синдромом легочной недостаточности почти у всех больных ГУС, поступающих на лечение с внеклеточной гипергидратацией, является синдром «ригидного легкого». Он проявляется интерстициальным отеком, требующим поведения ИВЛ.

Восстановительный период характеризуется постепенным восстановлением нарушенных функций организма.

Диагностика

Диагноз основывается на характерной клинической картине, развившейся на фоне острой кишечной или респираторной инфекции, выявлении признаков ДВС-синдрома, внутрисосудистого гемолиза, тромбоцитопении, признаков ОПН. При верификации ГУС большую помощь оказывают результаты дополнительных методов исследования. Изменения периферической крови зависят от периода заболевания и компенсаторных возможностей организма. В острый период выявляется выраженная анемия (чаще нормохромного характера). Концентрация гемоглобина в крови снижается до 60 — 80 г/л, иногда доходит до критических показателей — 30 — 40 г/л. Выявляются анизоцитоз и полихроматофилия эритроцитов, компенсаторно увеличивается количество ретикулоцитов. Эритроциты приобретают искаженные фрагментированные формы в виде палочек, треугольников, дисков яичной скорлупы с фестончатыми краями. Осмотическая и механическая стойкость эритроцитов нормальны. Количество лейкоцитов, как правило, повышено до $(20 \cdot 10^9/\text{л})$ — $(60 \cdot 10^9/\text{л})$, характерен сдвиг лейкоцитарной формулы влево; количество тромбоцитов снижено.

Гемолитический характер анемии подтверждается наличием свободного гемоглобина в плазме крови, гемоглобинурией, повышении

ем уровня билирубина за счет неконъюгированной фракции. Общее количество билирубина повышается до 27,4—153,9 мкмоль/л и более. Тест Кумбса у большинства больных отрицательный.

При биохимическом исследовании крови в соответствии с тяжестью почечной недостаточности выявляется высокое содержание остаточного азота, мочевины (выше 8,3 ммоль/л), креатинина (выше 110 мкмоль/л). Повышается уровень трансаминаз, отмечаются гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкалиемия. Характерна гипоальбуминемия (до 30,0—17,6 г/л). У детей раннего возраста гипоальбуминемия ниже 25 г/л является неблагоприятным прогностическим признаком.

Гемокоагуляционные изменения в периоде олигоанурии до начала лечения аналогичны изменениям, выявляемым на I и II стадиях ДВС-синдрома, а в фазу гипокоагуляции, наблюдающуюся обычно в терминальный период, отмечаются изменения типичные для III и IV стадий ДВС-синдрома (см. подразд. 6.3). Выраженные изменения гемокоагуляции обычно сочетаются с обширными кровоизлияниями на месте инъекций и тяжелыми кровотечениями из респираторного тракта и ЖКТ.

В анализах мочи выявляются протеинурия, макро- и микрогематурия. При развитии гемолитической анемии за счет присутствия гемоглобина моча приобретает коричневато-ржавый цвет. При ГУС в моче могут появляться фибриновые комки. Плавающие в моче рыхлые слизистые комки величиной от кукурузного зерна до лесного ореха белого или слегка розоватого цвета имеют большое значение в диагностике ГУС, поскольку появляются только при этом синдроме.

При верификации диагноза следует ориентироваться на следующие критерии:

1) группой риска являются дети раннего возраста с кишечной инфекцией, протекающей с гемоколитом и абдоминальным синдромом;

2) ГУС следует подозревать при наличии у ребенка внезапно развившейся резкой бледности, снижения диуреза, появления симптомов поражения нервной системы;

3) диагноз практически становится бесспорным при выявлении триады симптомов: регенераторной гемолитической анемии, тромбоцитопении и азотемии.

Дифференциальная диагностика

Гемолитико-уремический синдром, развившийся на фоне кишечной инфекции, в олигоанурическую фазу необходимо дифференцировать с тяжелой степенью дегидратации при кишечных токсикозах. В том и другом состоянии может развиваться ОПН. Од-

нако тяжелая степень дегидратации при кишечном токсикозе не сопровождается гемолитической анемией.

Лечение

Терапия ГУС зависит от периода заболевания и тяжести поражения почек. Комплекс лечебных мероприятий включает патогенетическую, симптоматическую и заместительную терапию.

Патогенетические лечебные мероприятия включают:

- 1) воздействие на агрегатное состояние крови назначением антиагрегантов — дипиридамола а из расчета 5 мг/кг в сутки;
- 2) назначение витаминов Е и А с целью коррекции антиоксидантного статуса;
- 3) гепаринотерапию.

Вместе с тем отношение к гепаринотерапии при лечении ГУС неоднозначно. Среднемолекулярный гепарин в лечении ГУС используют многие врачи, хотя больные нередко выздоравливают и без его применения. Тем не менее общая летальность при ГУС значительно снижается при включении в комплекс терапии этого препарата. Гепарин назначают в дозе 300 — 500 ЕД/кг в сутки, при этом стремятся добиться удлинения времени свертывания крови в 3 раза по сравнению с нормой. Помимо этого в лечении используют антитромбин III и свежезамороженную плазму как источник антитромбина III.

При подозрении на Д-ГУС как можно раньше следует прибегать к обменному плазмафезу.

Лечение в период анурии состоит из коррекции водно-электролитных расстройств, подавления катаболизма и инфекционного процесса. Оно включает антианемическую терапию, методы внепочечной детоксикации и симптоматические средства. В целом терапия в период анемии при ГУС проводится по принципам лечения ОПН.

По мнению большинства исследователей при ГУС (вне зависимости от степени уремии) необходимо как можно ранее проводить гемодиализ. Он показан ежедневно на протяжении всего периода олигоанурии.

Показаниями для гемодиализа при ГУС являются:

- анурия более суток;
- быстрое нарастание уровня мочевины (более 6 ммоль/л в сутки);
- длительная олигурия с артериальной гипертензией;
- быстро прогрессирующий гемолиз;
- гиперволемиа с признаками сердечной недостаточности;
- гиперкалиемиа (более 6 ммоль/л) и метаболический ацидоз, не корригируемый консервативной терапией.

В последние годы при лечении ГУС стал часто использоваться перитонеальный диализ. При невозможности провести гемодиализ рекомендуется осуществлять заменные переливания крови, многократные промывания желудка и кишечника. Заменные переливания крови необходимо проводить максимально рано. При снижении концентрации гемоглобина ниже 65 — 70 г/л показана трансфузионная терапия свежегепаринизированной кровью (из расчета 3 — 5 мл/кг).

Наряду с антикоагулянтной и антиагрегантной терапией можно использовать фибринолизин или стрептокиназу (500 — 1 000 ЕД 1 раз в сутки) в течение 2 — 4 сут. Терапию ГКС при лечении ГУС большинство исследователей отвергает. При ГУС, развившемся на фоне бактериальной инфекции, назначают антибиотики, не обладающие нефрогепатотоксическими свойствами. Вместе с тем следует помнить, что назначение антибиотиков при острой кишечной инфекции, вызванной *E. coli* 0157 :H7, может способствовать высвобождению веротоксина, существенно повышая таким образом риск развития ГУС.

В *полиурическую фазу* необходимо корректировать потери воды и электролитов. При осложненных вариантах ГУС в лечении предлагают использовать препараты, содержащие иммуноглобулины.

Прогноз

При ГУС прогноз серьезен. На момент первого описания заболевания в 1955 г. ГУС практически являлся фатальным. К настоящему времени летальность составляет 3 — 5 %, однако в развивающихся странах она остается высокой, достигая 72 %. Пациенты с Б⁺-ГУС имеют лучший исход по сравнению с больными Д-ГУС, при котором наблюдаются рецидивы и высокая летальность. Неблагоприятный прогноз наблюдается при наличии следующих признаков:

- 1) возраст менее 6 мес и старше 4 лет (в том и другом случае это связано с высокой вероятностью развития Д-ГУС);
- 2) продрома в виде ОРВИ;
- 3) длительно сохраняющаяся Тромбоцитопения; высокий нейтрофилез;
- 4) наследственный характер заболевания;
- 5) раннее развитие артериальной гипертензии;
- 6) судороги и кома;
- 7) анурия свыше 3 недель.

Исходом ГУС является хронический интерстициальный нефрит с развитием хронической почечной недостаточности. При Б⁺-ГУС прогноз благоприятен.

6.3. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — патологический процесс, обусловленный усиленной внутрисосудистой коагуляцией, активацией клеток крови и сосудистого эндотелия, приводящий к блокаде микроциркуляции и повышению вязкости крови.

Следствием является активация каскадной системы плазменных протеаз, потребление про- и антикоагулянтов и тромбоцитов, обуславливающие поражение клеток эндотелия сосудов, геморрагический синдром и шок.

Этиология

Синдром может развиваться в результате воздействия на организм человека целого ряда возбудителей инфекционных заболеваний:

- грамположительные и грамотрицательные бактерий (стафилококков, стрептококков, менингококка, кишечной палочки и др.);
- вирусов (арбовирусов, ветряной оспы, краснухи);
- некоторых внутриклеточных патогенов (риккетсий, гистоплазм, малярийных плазмодиев, лейшманий).

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания развивается при сепсисе, ГУС, гипотермии, синдроме дыхательных расстройств, выраженном ацидозе любого генеза, повреждении тканей с высвобождением тканевого тромбопластина, при переливании несовместимой крови по системе АВО, других состояниях, сопровождающихся внутрисосудистым гемолизом эритроцитов, гемолитической болезни новорожденных, тяжелых заболеваниях печени, укусах змей, гипофункции системы мононуклеарных фагоцитов и воздействии ряда других факторов. У детей ДВС-синдром наиболее часто возникает при шоке, тяжелом течении кишечных инфекций и сепсисе.

Патогенез и патоморфология

В патогенезе ДВС-синдрома выделяется четыре стадии (М. С. Мачабели, 1998).

1. *Развитие гиперкоагуляции.* Она возникает в ответ на воздействие любых причин, приводящих к повышению проницаемо-

сти стенки капилляров кровеносных сосудов. В целях предупреждения развития кровотечения путем диапедеза пристеночно расположенные тромбоциты начинают закрывать образовавшиеся дефекты стенок капилляров.

На этой стадии в периферической крови можно обнаружить относительную тромбоцитопению.

Повышенная потребность в тромбоцитах сопровождается активацией мегакариоцитарного ряда костного мозга с усилением продукции мегакариоцитов и активацией самих тромбоцитов ФАТ.

В связи с компенсаторными процессами, развивающимися на первой стадии ДВС-синдрома, в крови можно уловить гипертромбоцитоз и повышение ФАТ.

«Помощь» тромбоцитов в борьбе с повышенной системной проницаемостью стенки капилляров является экстренной, но недостаточно эффективной. В связи с этим в процесс включается система свертывания крови: повышается уровень фибриногена, снижается фибринолитическая активность крови и начинается процесс микротромбообразования.

Однако существуют и другие механизмы. Так, при гемолизе в основе развития ДВС лежит высвобождение из разрушенных эритроцитов тромбопластических факторов, а при укусе змей, тяжелых заболеваниях печени, гипотермии, гипофункции системы мононуклеарных фагоцитов снижается удаление активированных факторов свертывания крови.

2. *Нарастание коагулопатии потребления и усиление фибринолитической активности.* На этой стадии в периферической крови наблюдается снижение количества тромбоцитов и уровня фибриногена. Единая точка зрения о причинах этих изменений отсутствует. Одни исследователи утверждают, что это коагулопатия потребления, другие полагают, что факторы свертывания крови удерживаются в системе моноцитарных фагоцитов.

3. *Дефибриногенезация, патологический фибринолиз со снижением концентрации всех факторов свертывания крови и глубокая тромбоцитопения.* В результате нарушения микроциркуляции на этой стадии возникает гипоксия, сопровождающаяся дистрофическими изменениями внутренних органов и нарушением их функции.

4. *Восстановительная стадия.* Ее следует расценивать как стадию остаточных тромбозов и блокад микроциркулярного русла.

Патоморфологические изменения, выявляемые на вскрытии при ДВС-синдроме, характеризуются прежде всего множественными геморрагиями. Наряду с этим в капиллярах и венах выявляют микротромбы, иногда обнаруживают некрозы в различных органах.

Классификация

Согласно классификации ДВС-синдром подразделяют:

- по *течению* — на острый, подострый, хронический;
- *степени компенсации периферического кровотока* — на компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный;
- *распространенности* — на локализованный, диссеминированный.

Клиническая картина

Ведущими клиническими проявлениями ДВС-синдрома являются геморрагические расстройства смешанного типа. У больных наблюдаются длительные кровотечения из мест инъекций, венепункций, травм, кожный геморрагический синдром (петехии, пурпура, экхимозы), спонтанные кровотечения (носовые, желудочно-кишечные, легочные и др.). Могут появляться клинические признаки тромбоза сосудов: увеличение объема, болезненность, цианоз конечностей, некрозы кожи, ОПН (как признак тромбоза почечных сосудов), острая надпочечниковая недостаточность (как проявление кровоизлияния в надпочечники или их некроза). У большинства детей на третьей стадии развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия.

Наряду с геморрагическим компонентом при ДВС-синдроме поражается нервная система, что может быть обусловлено как процессом, вызвавшим развитие ДВС-синдрома, так и декомпенсацией периферического кровотока.

Хронический ДВС-синдром проявляется легкой травматизацией слизистых оболочек и их кровоточивостью, нарушениями функции почек, переходящими неврологическими расстройствами, тромбофлебитами.

Диагностика

Распознавание ДВС-синдрома и его стадий возможно только при проведении лабораторного исследования. На первой стадии наблюдается укорочение времени свертывания венозной крови (норма 4 — 8 мин), рекальцификации плазмы (норма 80—120 с); могут быть повышены уровни тромбоцитов, концентрации фибриногена и других факторов свертывания крови. Тесты паракоагуляции (этаноловый и протаминасульфатный) часто бывают положительными.

На второй стадии наблюдается разнонаправленность коагуляционных тестов: увеличение парциального тромбопластинового

времени, повышение показателей протромбинового и тромбинового тестов, Тромбоцитопения, спонтанная агрегация тромбоцитов, положительные этаноловая и протаминсульфатная пробы. Резко повышен уровень продуктов деградации фибрина, снижена концентрации антитромбина.

На третьей стадии выявляются резко выраженный дефицит факторов свертывания крови (особенно фибриногена и факторов V, VIII, XIII), резкое повышение фибринолитической активности и удлинение времени свертывания венозной крови, выраженная Тромбоцитопения. Характерно наличие в мазке венозной крови шиповидных, фрагментированных эритроцитов (шистоцитов).

Дифференциальная диагностика

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания дифференцируют с геморрагическими синдромами другого генеза.

Лечение

В основе терапии лежит лечение основного заболевания. Для коррекции состояния, обусловленного ДВС-синдромом, прибегают к Инфузионной терапии. Показаны антиагреганты — дипиридамо́л, пентоксифиллин.

Если устранить причину ДВС не удастся и поступление тромбопластина в кровь продолжается или имеются клинические доказательства развития тромбозов, показано назначение гепарина в дозе 200 — 300 ЕД/кг в сутки в виде инъекций под кожу живота с разделением суточной дозы на 4 — 6 введений (или 10—15 ЕД/кг в час внутривенно капельно). Основным эффектом гепарина является антикоагулянтное действие, осуществляемое посредством входящего в его состав пентасахарида, обладающего высоким сродством к антитромбину III. Контролируют эффективность гепаринотерапии путем определения каждые 4 ч активированного частичного (т.е. парциального) тромбoplastинового времени (АЧТВ), поддерживая его величину в 1,5 — 2,0 раза больше, чем в норме (или до начала гепаринотерапии больного). Если АЧТВ удлинено, дозу гепарина снижают, если нормализуется — увеличивают. Показано также введение свежезамороженной плазмы как источника антитромбина III.

При доказанных локальных тромбозах используется тромболитическая терапия: стрептокиназа (высокоочищенный белковый препарат активатор плазминогена, вырабатываемый (3-гемолитическим стрептококком группы С) в дозе 1 000—1 500 ЕД/кг в час

или урокиназа в дозе 4 000 — 6 000 ЕД/кг в час. Однако такое лечение можно проводить только в специализированных центрах, имеющих хорошие возможности для контроля за тромбоцитарной системой и системой гемостаза.

Прогноз

Прогноз зависит от причины ДВС-синдрома и его тяжести.

6.4. Синдром дистального колита

Синдром дистального колита — клинический синдром, обусловленный воспалением дистального отдела толстой кишки.

Этиология

Поражение толстой кишки патогенной микробной флорой встречается при шигиллезах и кишечной форме амебиаза — протозойном заболевании, вызываемом *Entamoeba histolytica*.

Патогенез и патоморфология

Основная роль в патогенезе синдрома дистального колита при шигиллезе принадлежит токсинам возбудителей, которые в организме человека действуют двояко. Они непосредственно воздействуют на слизистую оболочку ЖКТ и нервные окончания, сосуды и рецепторы слизистой оболочки, а всосавшись, оказывают влияние на разные отделы нервной системы и внутренние органы. В основе патогенеза амебиаза лежит внедрение амев в стенку (и иногда в кровеносные сосуды) кишечника, что обусловливается подвижностью и выделением ими гиалуронидазы и других ферментов, лизирующих ткани.

И при шигиллезе, и при амебиазе страдает толстая кишка. Для шигиллезов типична преимущественная локализация воспалительного процесса в слизистой оболочке дистального участка толстой кишки, для амебиаза — в слепой кишке и восходящем отделе ободочной кишки, однако и при этом заболевании нередко поражаются сигмовидная и прямая кишка.

Морфологические изменения при шигиллезах чаще обнаруживаются в сигмовидной кишке. Наиболее часто возникает катаральное воспаление. При этом типе выявляются гиперемия, набухание слизистой оболочки, изредка встречаются мелкие кровоизлияния и эрозии. На поверхности слизистой оболочки и в просвете

те кишки обнаруживается слизистый или слизисто-геморрагический экссудат. При микроскопическом исследовании выявляют сосудистые расстройства в виде усиления проницаемости капилляров, отека стромы и базальной мембраны. При резко выраженном катаральном воспалении строма может быть инфильтрирована нейтрофилами.

Однако могут возникать и фибринозно-некротические изменения. Они характеризуются появлением грязно-серых плотных налетов. Некроз может достигать подслизистого и мышечного слоев стенки кишки. В таком случае подслизистый слой утолщен, инфильтрирован нейтрофилами и лимфоцитами. Гнойное расплавление и отторжение некротических масс приводит к образованию язв. При дизентерии язвы чаще поверхностные с плотными краями. В подслизистом и межмышечном нервных сплетениях толстой кишки обнаруживают дегенеративные изменения нейронов; их считают причиной замедленной регенерации дизентерийных язв.

При кишечной форме амебиаза патологический процесс в основном локализуется в слепой и восходящей кишке. В типичных случаях ранняя стадия болезни проявляется гиперемией и отеком слизистой оболочки, возникновением в ней мелких эрозий и возвышающихся узелков с желтой точкой на вершине. Узелки заполнены детритом и содержат вегетативные формы *E. histolytica*. Разрушение узелков вследствие некроза приводит к образованию язв, величина которых в диаметре колеблется от нескольких миллиметров до 2,0—2,5 см. Язвы имеют вид колб; набухшие подрытые края окружены зоной гиперемии и разобщены участками здоровой ткани. Покрытое гноем дно язв достигает подслизистого слоя. В толще ткани дна язв обнаруживаются амобы с фагоцитированными эритроцитами. Тяжелое течение процесса сопровождается распадом тканей. Под слизистой оболочкой возникают синусы, которые, соединяясь, образуют обширные язвы с краями неправильной формы. Углубление язв может привести к перфорации кишечной стенки и развитию перитонита.

Заживление и рубцевание глубоких язв приводит к стенозу толстой кишки. Глубокие изъязвления стенки кишки иногда осложняются возникновением кишечного кровотечения. Длительно протекающий кишечный амебиаз может сопровождаться образованием кист, полипов, амобом. Амобомы представляют собой опухолевидные образования в стенке толстой кишки, состоящие из грануляционной ткани, фибробластов и эозинофильных лейкоцитов.

Клиническая картина

Синдром дистального колита как проявление инфекционного процесса может сопровождаться повышением температуры тела,

в той или иной степени выраженными признаками интоксикации и специфическими клиническими симптомами, характерными для этих заболеваний.

Общими проявлениями синдрома дистального колита являются боли в животе, болезненность при пальпации подвздошных областей, спазмированная сигмовидная кишка, тенезмы (ложные позывы на дефекацию), учащенный стул и измененный характер испражнений. Боли в животе могут носить постоянный характер, но перед актом дефекации они всегда усиливаются. Иногда боль в животе отмечается только перед актом дефекации. Сигмовидная кишка прощупывается в виде плотного тяжа, болезненна при пальпации. Отмечаются явления сфинктерита, податливость или зияние ануса, иногда — выпадение прямой кишки.

Тенезмы (ложные позывы на дефекацию) доставляют детям много беспокойства. При тяжелых формах больные не могут отойти от горшка (унитаза). Эквивалентом тенезмов у детей грудного возраста является сочетание беспокойства, крика, плача, перебирания (сучения) ножками, покраснения лица, натуживания при дефекации.

Стул частый (до 8 — 15 раз в сутки), скудный, с большим количеством слизи. При шигиллезе испражнения часто имеют зеленоватую окраску, в них обнаруживаются прожилки крови. При тяжелых формах шигиллеза каловый характер стула исчезает, он может стать крайне скудным и состоять только из патологических примесей («ректальный плевок»). При амебиазе каловые массы у детей 1-го года жизни также могут иметь зеленоватую окраску, однако наиболее часто испражнения имеют вид малинового желе (за счет равномерного пропитывания слизи кровью). При изолированном синдроме дистального колита обезвоживание не развивается.

Диагностика

Диагноз основывается на характерной клинической картине (боли в животе, тенезмы, податливость ануса, учащение стула и изменение его характера). При ректороманоскопии обнаруживают отечность и гиперемию слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки, усиленную продукцию слизи, эрозии. При микроскопическом исследовании испражнений выявляют большое количество лейкоцитов. Микроскопическое исследование испражнений играет большую роль в диагностике кишечной формы амeбиаза (позволяет обнаружить вегетативные формы амeб или цисты). Диагноз «дизентерия» подтверждается бактериологическим исследованием фекалий (выделение возбудителя из испражнений). В качестве экспресс-методов диагностики используют иммунофлю-

оресцентный анализ, РСК, реакцию коаггуликации (РКА), РЛА, ПЦР.

Дифференциальная диагностика

Синдром дистального колита прежде всего дифференцируют с энтеритом, гастроэнтеритом и другими заболеваниями, сопровождающимися болями в животе: острым аппендицитом, панкреатитом, пиелонефритом, дискинезией желчевыводящих путей, острым холециститом и др.

Лечение

Для симптоматической терапии синдрома дистального колита используются ректальные суппозитории натрия альгината, обладающие противовоспалительным, гемостатическим, репаративным действием. Подробные сведения о лечении шигиллезов изложены в подразд. 7.7.

Прогноз

При проведении своевременной и адекватной терапии прогноз благоприятный. Долго нелеченный кишечный амебиаз может осложниться внекишечной формой. Заживление и рубцевание глубоких язв сопровождается стенозом толстой кишки с развитием кишечной непроходимости.

6.5. Синдром инфекционного мононуклеоза

Синдром инфекционного мононуклеоза, или инфекционный мононуклеоз — это клинический синдром, характеризующийся симптомами токсикоза, ангиной, лимфаденопатией, спленомегалией и специфическими изменениями крови. Ранее считалось, что инфекционный мононуклеоз — нозологическая форма, вызываемая только ВЭБ, но современными исследованиями установлено, что данный синдром полиэтиологичен.

Этиология

Синдром инфекционного мононуклеоза ассоциируется с целым рядом возбудителей:

- 1) с вирусами — ВЭБ; ЦМВ; ВГЧ-1 — 3, -6, -7; аденовирусами; энтеровирусами; гепатита А и В; ВИЧ; краснухи;
- 2) бактериями — *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*; возбудителем болезни кошачьих царапин; *Listeria monocytogenes*;
- 3) простейшими — *Toxoplasma gondii*.

Патогенез и патоморфология

Общим для нозологических форм, ассоциирующихся с развитием этого синдрома, является то, что все они вызываются внутриклеточными патогенами и при всех этих заболеваниях развивается протективный иммунитет за счет цитотоксических лимфоцитов, которые определяются в сыворотке крови как атипичные мононуклеары.

Патоморфология изучена в основном на биопсийном материале при инфекционном мононуклеозе вируса Эпштейна —Барр. Объектом исследования являлся главным образом биопсийный материал лимфатических узлов, удаленных миндалин, пунктаты печени. В редких случаях при вскрытии были обнаружены следующие изменения: генерализованное увеличение лимфатических узлов, селезенки, печени, пейеровых бляшек, лимфоидных фолликулов ЖКТ с наличием в них очагов некроза. Иногда в серозных и слизистых оболочках обнаруживались кровоизлияния.

Отмечается гиперплазия лимфоидных фолликулов, иногда увеличение числа плазматических клеток, эозинофилов. В редких случаях обнаруживаются частичное стирание рисунка лимфоидных образований вследствие слияния на некоторых участках гиперплазированных фолликулов, скопление в просвете синусов иммунобластов и малых лимфоцитов, инфильтрация ими Междольковые перегородки и капсулы. В миндалинах, селезенке, вилочковой железе имеет место выраженная диффузная гиперплазия лимфоцитов с наличием большого количества атипичных мононуклеаров; в костном мозге отмечается очаговая гиперплазия лимфоидных элементов. Множественные гнездные инфильтраты из таких же клеток обнаруживаются по ходу соединительнотканых прослоек в легких, печени, миокарде и других органах. Подобные же изменения можно обнаружить и в корешках спинномозговых нервов и спинномозговых узлах.

Атипичные мононуклеары (клетки Дауни) — это разные субпопуляции лимфоцитов (В-лимфоциты, цитотоксические CD8⁺-лимфоциты, натуральные киллеры), претерпевающие бластную трансформацию в процессе нормального иммунного ответа. Эти клетки имеют большой диаметр (до 15 — 30 мкм), округлую или овальную форму и высокое цитоплазматическо-ядерное соотно-

шение (рис. 1 цв. вклейки). Цитоплазма клетки голубая, по периферии интенсивно базофильная, вокруг ядра имеется светлый ободок; в цитоплазме могут быть вакуоли. Ядро атипичных лимфоцитов округлое или овальное (иногда напоминает ядро моноцитов), может располагаться эксцентрично. Оно имеет гомогенный хроматин, расположенный иногда в виде спиц колеса; в нем могут быть нуклеолы.

По мере выздоровления восстанавливается нормальная гистологическая структура.

Клиническая картина

Клинические проявления синдрома мононуклеоза вне зависимости от этиологии характеризуются сочетанием синдромов интоксикации, ангины (или фарингита), лимфаденопатии и спленомегалии.

Синдром интоксикации возникает в самом начале заболевания и проявляется слабостью, потливостью, повышением температуры тела, анорексией, головной болью. Ангина (или фарингит) часто выявляется на фоне лихорадочной реакции на 3 — 4-е сутки болезни.

Характерным признаком является увеличение размеров лимфатических узлов. Они малоблезненны, не спаяны между собой и окружающими тканями, плотноватой консистенции. В процесс чаще вовлекаются лимфатические узлы позади грудино-ключично-сосцевидной мышцы (*m. sternocleidomastoideus*). Одновременно с лимфатическими узлами увеличиваются размеры селезенки и печени.

Диагностика

Синдром инфекционного мононуклеоза диагностируется на основании клинической картины и методов дополнительного исследования. Решающее значение имеет исследование периферической крови, в которой выявляются лейкоцитоз ($12 \cdot 10^9/\text{л}$) — ($20 \cdot 10^9/\text{л}$) (редко — лейкопения), относительный и абсолютный лимфоцитоз, атипичные мононуклеары, количество которых достигает 4 % и более. Характерным диагностическим признаком синдрома является обнаружение гетерофильных антител, т.е. антител к эритроцитам различных животных.

Диагностика конкретной нозологической формы осуществляется с помощью молекулярно-генетического исследования (ПЦР-диагностики) и определения специфических антител методом ИФА.

Синдром инфекционного мононуклеоза дифференцируют с заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления, в том числе с острым лейкозом, лимфомами, сепсисом, туберкулезом, дифтерией, ангиной. В дифференциальной диагностике в ряде случаев могут помочь данные биохимического исследования крови. Так, при онкогематологических заболеваниях, как правило, в крови повышается уровень мочевой кислоты и лактатдегидрогеназы.

Лечение

Симптоматическая терапия синдрома инфекционного мононуклеоза в случаях тяжелого течения предусматривает прием ГКС.

Прогноз

Как правило, прогноз благоприятный.

6.6. Синдром инфекционного токсикоза

6.6.1. Общая характеристика инфекционного токсикоза

Инфекционный токсикоз — это неспецифический клинический симптомокомплекс, развивающийся в детском организме в ответ на воздействие инфекционного агента с бурным развитием нарушения гомеостаза и сознания. Нарушение сознания отличает инфекционный токсикоз от интоксикации. Выделяют такие виды нарушения сознания, как сомнолентность, ступор, сопор, кома.

Сомнолентность — состояние, характеризующееся вялостью, сонливостью с короткими, но часто возникающими периодами неглубокого сна. Ребенок безразличен (в том числе к матери), слабо реагирует на осмотр и переодевание. Он не плачет и кричит, а тихо стонет. Кожная чувствительность и сухожильные рефлексы снижены.

Ступор — состояние оцепенения, из которого больной выходит с трудом. Могут возникать периоды двигательного беспокойства и появляться атетозоподобные движения. Рефлексы снижены. Реакция на боль сохранена, но непродолжительна.

Сопор — глубокий «сон», оглушенность. Кожная чувствительность не определяется, рефлексы вызываются с трудом и непо-

стоянно. Реакция на инъекции неотчетливая. Глотание и зрачковые рефлексы сохранены.

Кома — выключение сознания с полной утратой восприятия окружающего и самого себя. Различают три стадии комы.

Кома I стадии характеризуется наличием некоординированных защитных движений, сохранностью зрачковых рефлексов. Больной лежит с закрытыми глазами. Кома II стадии характеризуется отсутствием зрачковых рефлексов и защитных движений на боль при сохранении спонтанного дыхания и сердечной деятельности. Кома III стадии характеризуется появлением грубых расстройств дыхания, артериальной систолической гипотензии (систолическое АД ниже 60 мм рт. ст.), фиксированным мидриазом, неподвижностью глазных яблок.

Оценка состояния сознания у детей дошкольного и школьного возраста проводится на основании словесного контакта с больным, у детей грудного и раннего возраста — по данным анамнеза и непосредственного наблюдения.

Инфекционный токсикоз чаще возникает у детей грудного и раннего возраста, что обусловлено существованием у них ряда морфофункциональных особенностей. Наиболее значимые из них:

1) слабость биологических барьеров и низкая продукция иммуноглобулинов, интерферонов, пропердина, лизоцима, незавершенность фагоцитоза; это способствует легкому возникновению токсемии и генерализованных форм вирусных и бактериальных инфекций;

2) физиологическая напряженность обменных процессов (обусловленная интенсивностью роста на фоне низкого резерва в организме белков, углеводов, энергетических веществ), что ставит внутриклеточный гомеостаз в зависимость от ритмичности поступления указанных веществ с кровью, т. е. от условий кровоснабжения тканей;

3) склонность к диффузным общемозговым реакциям и быстрому возникновению судорог (в силу функционального доминирования в ЦНС ретикулярной формации, паллидарной системы, незаконченности миелинизации нервных волокон, слабой дифференцировки нервных центров, недостаточной координирующей функции коры головного мозга);

4) высокая ранимость вегетативных центров диэнцефальной области, обуславливающая легкое развитие расстройства терморегуляции; преобладание функции симпатического отдела вегетативной нервной системы определяет склонность к тахикардии;

5) повышенная проницаемость стенок капилляров, в том числе капилляров головного мозга; более высокая проницаемость легочных капилляров способствует быстрому развитию отека легких (у детей грудного и раннего возраста отек легких возникает

при давлении в полости левого предсердия 15 — 20 мм рт. ст., у взрослых — 30 мм рт. ст.);

6) относительное преобладание минералокортикоидной активности коры надпочечников над глюкокортикоидной; это приводит к быстрому истощению резервов ГКС в коре надпочечников и задержке жидкости в организме, что в сочетании с повышенной проницаемостью капилляров легко приводит к развитию отека-набухания мозга;

7) высокая потребность детей грудного и раннего возраста в воде, превышающая (в пересчете на 1 кг массы тела) в 3 раза потребность взрослых, что, с одной стороны, обусловлено высоким содержанием воды в органах и тканях детей этого возраста, с другой — относительно большими физиологическими потерями жидкости с дыханием, потоотделением, мочой; высокая лабильность водного обмена у детей легко приводит к возникновению как гипер-, так и дегидратации;

8) физиологическая незрелость и легко наступающая недостаточность функций органов детоксикации: печени, почек, легких, кишечника;

9) высокая чувствительность сосудистых стенок и клеточных мембран к гипоксии и действию токсических факторов;

10) слабость адаптивных механизмов регуляции гомеостаза, быстрое превращение приспособительных реакций в патологические.

Кроме перечисленных, имеются индивидуальные предрасполагающие факторы. К ним относятся возраст детей (чаще от 2 мес до 2 лет), внутричерепная гипертензия, диатезы, сенсibilизация к чужеродному белку, дефицитные состояния.

В настоящее время выделяются три варианта инфекционного токсикоза: нейротоксикоз, токсикоз с эксикозом и инфекционно-токсический шок.

6.6.2. Нейротоксикоз

Нейротоксикоз — генерализованная, остро текущая реакция детского организма на внедрение в сосудистое русло инфекционного агента или его токсинов, сопровождающаяся повреждением эндотелия сосудов, развитием декомпенсированного ответа острой фазы, нарушением микроциркуляции, отеком-набуханием головного мозга и нейрогенным нарушением функций сердца и легких.

Этиология

Нейротоксикоз полиэтиологичен. Природа возбудителя после инициации его воздействия на организм при этом состоянии как

бы теряет свою специфичность. Из инфекционных агентов чаще других это состояние вызывает вирус гриппа, нередко в ассоциации с другими респираторными вирусами.

При кишечных инфекциях нейротоксикоз наиболее часто ассоциируется с шигеллезом, вызванным *S. dysenteriae* I серотипа, выделяющим экзотоксин, тропный к нервной системе. Нейротоксикоз способны вызвать штаммы *S. aureus*, содержащие суперантигены.

Патогенез и патоморфология

Согласно современной нейроиммуноэндокринной концепции в основе патогенеза нейротоксикоза лежит системная воспалительная реакция с выбросом провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α), не контролируемым гормонами стресса. Остальные поражения при инфекционном токсикозе являются вторичными.

В патогенезе нейротоксикоза условно можно выделить пять фаз (рис. 6.2).



Рис. 6.2. Патогенез нейротоксикоза

Инициация — I фаза. Проникновение инфекционного агента (его компонентов) или токсинов в сосудистое русло сопровождается активацией клеток первой линии защиты системы мононуклеарных фагоцитов и повреждением эндотелия. Различные компоненты микробных клеток связываются toll-подобными рецепторами на клетках и стимулируют продукцию цитокинов. В результате эти клетки начинают в большом количестве выделять провоспалительные цитокины.

Развитие ответа острой фазы — II фаза. Клинически ответ острой фазы проявляется симптомами продромы инфекционного заболевания, но при нейротоксикозе они выражены в высокой степени. Концентрация провоспалительных цитокинов высока и в ряде случаев приближается к токсической. Это сопровождается такими эффектами провоспалительных цитокинов, как повышение сосудистой проницаемости, артериальная гипотензия, адгезия тромбоцитов к эндотелию сосудов и их агрегация друг с другом, а также метаболическими нарушениями. Из лейкоцитов и тучных клеток высвобождаются биологически активные вещества (в том числе гистамин, серотонин), также способствующие повышению сосудистой проницаемости.

Развитие стресс-реакции — III фаза. Провоспалительные цитокины стимулируют выделение гипоталамусом кортиколиберина, в результате чего в крови увеличивается содержание АКТГ, и под его действием увеличивается уровень кортизола, который, однако, в последующем снижается. Снижение уровня кортизола сопровождается персистенцией повышенного уровня провоспалительных цитокинов в крови. Динамика уровня глюкокортикоидов ассоциируется со сменой симпатикотонии на парасимпатикотонию и фазы централизации кровообращения на ее децентрализацию. В этих условиях сосудистая проницаемость усиливается. От децентрализации кровообращения и гипоксии в большей степени страдает головной мозг.

Развитие отека-набухания головного мозга — IV фаза. Отек-набухание головного мозга является морфологическим субстратом нейротоксикоза. Морфологические изменения связаны с воздействием как экзогенных (в частности, вирус гриппа тропен к эндотелию), так и эндогенных факторов (массивное выделение биологически активных веществ). В условиях гипоксии и снижения кровообращения головного мозга во внеклеточном веществе мозга накапливается жидкость (вазогенный отек). Вазогенный отек сменяется цитотоксическим отеком, набуханием вещества головного мозга, т.е. отеком клеток, в силу чего возникает набухание вещества головного мозга. В результате рефлекторной дисфункции сосудистых сплетений происходит гиперпродукция цереброспинальной жидкости, направленная на очищение головного мозга от токсинов. Клинически отек мозга проявляется нарушением со-

знания, судорогами, симптомами повышения внутричерепного давления (рвота, менингеальные симптомы).

Нейрогенное нарушение функций органов и систем (сердечно-сосудистой и респираторной систем) — Y фаза. Из всех отделов головного мозга больше всего от отека и токсического действия экзо- и эндотоксинов страдает диэнцефальная область (центр вегетативной регуляции), где проницаемость ГЭБ наиболее высока. В результате отек диэнцефальной области происходит неадекватная, чрезмерная, некоординированная нейрогенная стимуляция внутренних органов, в первую очередь легких и сердца, с развитием декомпенсации функций сердечно-сосудистой и дыхательных систем.

Отмечается нейрогенная тахикардия (частота сокращений сердца может достигать 180 — 300 уд./мин). При выраженной тахикардии резко сокращается продолжительность диастолы. В результате уменьшается объем сердечного выброса, снижается АД и нарушается кровоснабжение коронарных сосудов, что приводит к острой коронарной недостаточности и ишемии миокарда.

Может появиться избыточная стимуляция дыхания, проявлением которой становится Гипервентиляционный синдром. Гипервентиляция (частота дыхания достигает 80 дыхательных движений в 1 мин) приводит к уменьшению минутного объема дыхания и, как следствие, центральной вентиляционной дыхательной недостаточности. Возникает разница давления между альвеолами и капиллярами. Вследствие повышенной проницаемости капилляров жидкая часть крови перемещается из сосудов в интерстиций, а затем в просвет альвеол. В результате возникает отек легких (вначале интерстициальный, а затем альвеолярный). Из-за гипоксии легочной ткани снижается продукция сурфактанта, в результате чего возникают ателектазы.

Морфологические изменения при нейротоксикозе обусловлены повреждением терминального сосудистого русла. При гистологическом исследовании в головном мозге выявляются дистрофия эндотелиоцитов артериол, капилляров и венул, повышение сосудистой проницаемости, тромбоз.

Макроскопически отек и набухание головного мозга характеризуются влажностью и помутнением поверхности, увеличением объема, повышенной дряблостью мозгового вещества, нечеткостью границ между серым и белым веществом. В связи с общим увеличением объема головного мозга обнаруживаются глубокие вдавления в области полушарий мозжечка и выбухание его миндалин.

Отек и набухание мозга в принципе являются самостоятельными, но тесно связанными и всегда сочетающимися процессами. Вместе с тем у каждого из них есть отличительные признаки. При преобладающем отеке имеют место полнокровие и отечность мяг-

кой мозговой оболочки, в желудочках мозга отмечается повышенное количество цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), вещество мозга представляется избыточно влажным, легко режется ножом, с поверхности разреза стекает прозрачная жидкость. При преимущественном набухании структурных элементов головного мозга мягкая мозговая оболочка суховата, вещество мозга плотное, нож прилипает к поверхности разреза, ЦСЖ в желудочках мозга отсутствует или содержится в небольшом количестве, желудочки щелевидны.

Помимо головного мозга повреждение терминального сосудистого русла обнаруживают и во внутренних органах (прежде всего в сердце, печени, почках), что проявляется дистрофией их клеток.

Все эти неспецифические изменения сочетаются со специфическими, характерными для различных инфекционных агентов.

Клиническая картина

При естественном течении нейротоксикоза выделяют три стадии: начальную (стадия возбуждения, или ирритативная стадия), сопорозно-адинамическую и терминальную.

Начало I стадии характеризуется двигательным беспокойством, высокой температурой тела, возникновением кратковременных судорог. Сознание нарушено незначительно, менингеальные явления не выражены. Отмечаются бледность кожных покровов или их легкая гиперемия. Функции органов дыхания и сердечно-сосудистой системы нарушены в пределах, необходимых для компенсации потребностей организма.

На II стадии появляются гипертермия, торпидная к действию антипиретических средств, угнетение сознания до степени сомнолентность сопора. Выявляются отчетливые общемозговые (рвота, головная боль) и менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского и др.). Могут возникнуть приступы судорог, нестойких очаговых знаков. Отмечаются тахипноэ (до 60 — 80 уд./мин), тахикардия (до 200 уд./мин), умеренное повышение или снижение систолического АД, стойкая бледность с локальным цианозом, акроцианозом. Отмечается олигурия (диурез составляет менее 1 мл на 1 кг массы тела в 1 ч). При исследовании газов крови выявляются умеренная гипоксемия, гипокапния, смешанный ацидоз.

Для III (терминальной) стадии характерны приступы тонико-клонических судорог, сопровождающиеся нарушениями дыхания и(или) сердечной деятельности. Менингеальные симптомы могут либо исчезать, либо быть резко выраженными. Сознание нарушено до степени сопора, комы. Определяются мышечная гипото-

ния, адинамия. Температура тела может быть как низкой, так и превышать 40 °С. Кожные покровы резко бледные. Возможно появление диффузного цианоза кожных покровов, мраморного рисунка; имеется положительный симптом «белого пятна» (при надавливании на кожу над плоскими костями, например на лбу, побледнение сохраняется более 2 — 3 с), свидетельствующий о нарушении микроциркуляции.

Таблица 6.2

Клинические дифференциальные признаки стадий нейротоксикоза

Симптом	Стадия		
	начальная	сопорно-адинамическая	терминальная
Сознание	Сохранено или делириозное	Оглушенность, сомноленция	Сопор, кома
Поведение	Активность, возбужденность	Вялость	Адинамия
Мышечный тонус	В норме	Повышен	Гипотония
Судороги	Редкие	Короткие приступы	До степени судорожного статуса
Менингеальные симптомы	Слабо выражены, не в полном объеме	Отчетливые	Выражены или отсутствуют
Очаговые симптомы	Отсутствуют	Кратковременные	Стойкие
Лихорадка	Фебрильная	Стойкая гипертермия	Гипертермия или субнормальная
Цвет кожи	Бледный или розовый	Бледный с локальным цианозом	Диффузный цианоз
Дыхание	В норме	Тахипноэ до 60—80 уд./мин	Респираторный дистресс-синдром
Сердечно-сосудистая система	Состояние компенсации	Состояние субкомпенсации	Состояние декомпенсации
Диурез	В норме	Снижен	Олигоанурия

Выявляются тахикардия с признаками коронарной недостаточности (или брадикардия), снижение систолического и диастолического АД. Развиваются дыхательная недостаточность по вентиляционному и шунто-диффузионному типам, парез кишечника, снижение диуреза до степени анурии, ДВС-синдром. Типичны гипоксемия, гиперкапния, метаболический ацидоз. Диагностика стадий нейротоксикоза приведена в табл. 6.2.

Нейротоксикоз проявляется несколькими клиническими синдромами, встречающимися изолированно или в сочетании друг с другом. Среди них выделяют отек-набухание головного мозга, гипертермический, судорожный, менингеальный, Гипервентиляционный синдромы и синдром нейрогенной тахикардии.

Отек-набухание головного мозга. Клиническая картина отека-набухания головного мозга представлена общемозговыми симптомами: нарушением сознания разной степени (вначале возбуждение, а затем сопор и кома), судорогами, нарушением дыхания и кровообращения (при распространении отека на ствол мозга). Могут появиться очаговые симптомы (кратковременные или стойкие). Типичны менингеальные симптомы, которые рассматриваются как менингизм. При выраженном отеке-набухании головного мозга все перечисленные далее симптомы могут сочетаться.

Гипертермический синдром. Гипертермия (от греч. *hyper* — над, *super*; *therme* — теплота) означает перегревание организма. Это патологическое состояние организма, характеризующееся внезапным повышением температуры тела до 40 °С и выше, возникает вследствие нарушения терморегуляции на уровне гипоталамуса. Гипертермия опасна возникновением необратимой коагуляции белков организма. Она может быть двух видов: красной и белой. При красной гипертермии кожа больного имеет насыщенно розовую окраску, горячая на ощупь. Такое состояние свидетельствует о сохранении способности к теплоотдаче и является благоприятным для прогноза признаком. В основе красной гипертермии лежит обычное для лихорадки функционирование центра терморегуляции.

При белой гипертермии возникает нарушающий теплоотдачу спазм периферических сосудов в условиях централизации кровообращения. При этом состоянии, несмотря на высокую температуру ядра тела, кожные покровы ребенка (особенно в дистальных отделах конечностей) бледные и холодные на ощупь. Белая гипертермия плохо контролируется антипиретическими средствами.

Судорожный синдром. Синдром обусловлен развитием отека-набухания головного мозга. Судороги обычно генерализованные, тонико-клонические, т.е. начинаются с крупных мышечных групп и заканчиваются мелкими мышцами. Во время длительного тяжелого приступа могут развиваться цианоз, нарушение дыхания и сердечной деятельности.

Менингеальный синдром. Синдром характеризуется появлением менингеальных симптомов (см. подразд. 6.8) за счет раздражения мозговых оболочек в условиях отека-набухания головного мозга. Диагноз подтверждается при проведении люмбальной пункции. У большинства больных ликворное давление повышено, но жидкость прозрачная, количество клеточных элементов в ликворе нормальное или снижено, маркеры воспаления отсутствуют. Проведение люмбальной пункции до ликвидации отека мозга опасно, поскольку ствол головного мозга может вклиниться в большое затылочное отверстие.

Синдром нейрогенной тахикардии (токсикоз Кишша, гипермоторный токсикоз, синдром коронарной недостаточности). Синдром характеризуется выраженной тахикардией, часто превышающей 200 уд./мин. Частота сердцебиений не соответствует степени повышения температуры тела. Тахикардия сочетается с частым поверхностным дыханием, но показатель соотношения частота сердцебиений/частота дыхания (в норме около 4:1) повышается за счет увеличения частоты сердцебиений. Ребенок бледен, у него выявляется цианоз носогубного треугольника.

При сохранении выраженной тахикардии свыше 12 ч появляются симптомы, указывающие на нарушение насосной функции сердечной мышцы: нитевидный пульс, низкое АД, резко сниженный диурез (вплоть до анурии), увеличение размеров печени, отеки. Нарушение насосной функции сердца сопровождается слабым наполнением коронарных артерий. Это приводит к появлению симптомов ишемии миокарда, в том числе болевым ощущениям в области сердца, в силу чего пациент может быть очень беспокоен. В последующем возбуждение сменяется заторможенностью или сомнолентностью.

На ЭКГ регистрируется синусовая тахикардия. При развитии гипоксии миокарда появляются депрессия сегмента *ST*, отрицательные зубцы *T*. Тахикардия сменяется брадикардией. При отсутствии помощи синдром завершается развитием кардиогенного шока.

Гипервентиляционный синдром. Клиническая картина данного синдрома характеризуется тахипноэ (частота дыхания более 80 в 1 мин), одышкой с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры грудной клетки, беспокойством, нарастающим цианозом. При аускультации легких дыхание поверхностное, ослаблено в нижних отделах. Ослабление дыхания отражает развитие интерстициального отека. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечаются признаки интерстициального отека легких: усиление сосудистого рисунка, появление неомогенных очагово-подобных теней. При оценке газового состава крови выявляются признаки гипоксемии — парциальное давление кислорода может быть ниже 60 мм рт. ст.

Нейротоксикоз диагностируется на основании оценки имеющихся клинических синдромов.

Дифференциальная диагностика

При нейротоксикозе дифференциальная диагностика проводится в зависимости от наличия того или иного синдрома. При судорожном синдроме необходимо исключить спазмофилию, эпилепсию, фебрильные судороги. Менингеальный синдром требует проведения дифференциального диагноза с менингитом и энцефалитом, синдромом Рея. Синдром нейрогенной тахикардии дифференцируют с кардитами, пароксизмальной тахикардией, синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW-синдромом) и другими нарушениями ритма сердечной деятельности. Гипервентиляционный синдром дифференцируют с пневмонией.

Лечение

Нейротоксикоз требует проведения экстренной и динамичной терапии, успех которой зависит от этапного и комплексного подхода.

Лечение гипертермического синдрома. С целью снижения температуры тела используют и физические, и медикаментозные методы охлаждения. Лечение начинают с физических методов. С этой целью ребенка следует раздеть, обернуть водой комнатной температуры. Можно использовать спиртовые и уксусные обтирания. Над головой целесообразно подвесить пузырь со льдом; емкости со льдом размещают над магистральными сосудами (в области паховых складок, подмышечных впадин), областью печени. Рядом с кроватью больного можно установить вентилятор. Все эти способы эффективны при красной гипертермии. При белой гипертермии физические методы охлаждения малоэффективны и не показаны.

Жаропонижающие средства (антипиретики) назначают больным при определенных показаниях: детям до 2 мес жизни, не имеющих указаний на судороги в анамнезе, их назначают при температуре выше 38 °С; детям старше 2 мес — при наличии лихорадки в пределах 38,5 — 39,5 °С. Если у больного помимо лихорадки отмечается озноб, жаропонижающие средства назначаются при температуре выше 38,5 °С. Детям из группы риска по развитию судорожного синдрома (перинатальное поражение нервной системы) или имевшим судороги в анамнезе жаропонижающие средства назначаются при температуре 37,5 °С. В целом назначение

антипиретиков зависит от переносимости ребенком повышенной температуры тела. Антипиретики не назначают для регулярного курсового приема. Повторно препараты этого ряда вводят только после нового повышения температуры тела, но не чаще, чем это предусмотрено инструкцией.

Наиболее безопасным препаратом для понижения температуры тела у детей является парацетамол — селективный ингибитор циклооксигеназы 3-го типа (ЦОГ-3), повышенная экспрессия которой обуславливает лихорадочную реакцию. У детей до 12 лет в связи с незрелостью физиологических систем парацетамол не образует гепатотоксических метаболитов. Разовая доза парацетамола составляет 5 — 12 мг/кг. Препарат вводят до 4 раз в сутки. Длительность приема составляет не более 3 сут. При тошноте, рвоте, а также для более длительного эффекта на ночь парацетамол вводят в свечах. У детей до 6 лет препарат используют с осторожностью.

Если необходимо сочетать жаропонижающее действие с противовоспалительным, детям с 6 мес жизни допустимо назначать в качестве препарата второго ряда ибупрофен из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Разовая доза препарата детям от 6 мес до 12 лет при лихорадке составляет 5 — 10 мг/кг 4 — 5 раз в сутки (лечение продолжается не более 3 сут).

У детей до 14 лет при вирусных инфекциях в качестве жаропонижающего средства нельзя использовать ацетилсалициловую кислоту, поскольку это средство повышает риск развития синдрома Рея (см. подразд. 6.10). Ибупрофен не применяют при ветряной оспе из-за опасности развития бактериального фасциита. В качестве жаропонижающего средства недопустимо назначать нимесулид — селективный ингибитор циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в связи с его гепатотоксичностью.

Для быстрого снижения температуры в России парентерально вводят 50 % раствор метамизола в сочетании с антигистаминным препаратом I поколения — дифенгидраминам или клемастином. Клемастин назначается детям до 6 лет по 25 мкг/кг в сутки, 6 — 12 лет — по 0,5 — 1,0 мг per os. Разовая доза метамизола составляет 3 — 5 мг/кг, препарат вводят через 8 — 12 ч. Следует иметь в виду, что во многих странах мира метамизол не находит широкого применения из-за побочных действий (нефротоксичность; агранулоцитоз с частотой 1:1 700; стойкая гипотермия), в ряде стран Европы он не разрешен к применению, в США — снят с производства.

При белой гипертермии основные усилия направляются на снятие спазма периферических сосудов. С этой целью назначают папаверин или дротаверин, который дают 1 — 2 раза в сутки детям до 6 лет в разовой дозе от 10 до 20 мг, 6 — 12 лет — 20 мг. При некупирующейся белой гипертермии применяют хлорпромазин из расчета 1 мг/кг в сутки с целью подавления функции центра терморегуляции и расширения периферических сосудов.

Некупирующаяся гипертермия может возникнуть вследствие функциональной блокады силвиева водопровода в условиях резко выраженного отека-набухания головного мозга и резкого повышения давления в III желудочке мозга. В таком случае следует первоначально ввести диуретик быстрого действия, в частности фуросемид, а по достижении диуретического действия — антипиретик (при условии отсутствия самостоятельного снижения температуры после введения мочегонного средства).

Лечение отека-набухания головного мозга. В целях борьбы с отеком-набуханием мозга в течение 2 — 3 сут рекомендуется вводить парентерально глюкокортикостероидные гормоны: дексаметазон (0,5 — 1,0 мг/кг в сутки) или преднизолон (от 5 — 10 до 30 мг/кг в сутки). Использование этих препаратов при лечении отека-набухания мозга основывается на их мембраностабилизирующем, противовоспалительном, антицитокиновом действии и способности активировать функцию нейроглии по транспорту воды из нейронов.

С целью активной дегидратации при сохраненной функции почек вводят диуретики. Предпочтение отдают фуросемиду. Помимо него можно использовать ацетазоламид, предотвращающий развитие отека-набухания мозга за счет ингибирования карбангидразы, снижая выработку ликвора сосудистыми сплетениями головного мозга. В интерстициальную фазу отека назначают многоатомный спирт — осмотический диуретик маннитол, однако следует помнить, что он, с одной стороны, может вызвать резкую дегидратацию, а с другой — обладает эффектом рикошета, т. е. после фазы выведения жидкости из интерстиция и после его разрушения в сосудистом русле жидкость может вернуться обратно. Для предупреждения эффекта рикошета маннитол комбинируют с фуросемидом.

Лучшими препаратами при лечении отека-набухания головного мозга являются плазма или 10% раствор альбумина (10 мл/кг). Использование плазмы ограничено высокой стоимостью и опасностью передачи трансфузионных инфекций (вирусные гепатиты В, С, ВИЧ, ЦМВ-инфекция).

Лечение судорожного синдрома. В неотложных ситуациях для купирования судорог применяют диазепам внутримышечно или внутривенно; при отсутствии венозного доступа препарат можно вводить в трахею в двойной дозе. При отсутствии эффекта и при развитии судорожного статуса назначают натрия оксидат. К средствам, обеспечивающим дополнительный противосудорожный эффект, относятся барбитураты длительного действия: фенобарбитал и др.

Для снятия судорожного статуса используют барбитураты короткого действия, например гексобарбитал. Внутримышечно вводят 5 % раствор из расчета 0,5 мл/кг. Внутривенно струйно мед-

ленно (не быстрее чем 1 мл/мин) вводят 1 % раствор в дозе не более 15 мг/кг под контролем дыхания, пульса, ширины зрачков (в условиях, позволяющих проведение ИВЛ). Препарат также вводят внутривенно до достижения третьей стадии наркоза, при которой появляются резкое сужение зрачков и вялый роговичный рефлекс; глазные яблоки при этом должны располагаться по средней линии. Наряду с гексобарбиталом для снятия судорожного статуса можно использовать другой барбитурат короткого действия — тиопентал натрия. Угроза остановки дыхания при некупирующихся судорожных приступах требует перевода больного на ИВЛ.

Лечение менингеального синдрома. См. подразд. 6.8.

Лечение синдрома нейрогенной тахикардии. При лечении этого состояния следует помнить, что оно обусловлено явлениями отека-набухания мозга. В связи с этим с целью купирования нейрогенной тахикардии должны проводиться мероприятия, направленные на борьбу с отеком-набуханием мозга, а также нейровегетативную блокаду (можно использовать натрий оксидат, хлорпромазин). При недостаточном эффекте назначают АТФ. Препаратами выбора являются сердечные гликозиды.

Независимо от вида препарата сердечные гликозиды оказывают одинаковое действие на сердечную мышцу: увеличивают сократительную способность миокарда, удлиняют диастолу и пони-

Таблица 6.3

**Алгоритм терапии больных с нейротоксикозом
(по В.Ф.Учайкину и В. П. Молочному, 2002)**

Принцип терапии	Стадия		
	I	II	III
Восстановление и поддержка витальных функций	-	-	+
Лечение ведущего синдрома	+	+	+
Борьба с гипоксией мозга:			
аэротерапия	+	-	-
кислородная терапия	-	+	+
ИВЛ	-	-	+
Нейровегетативная блокада	+	+	+
Борьба с отеком мозга:			
гормонотерапия	-	+	+
дегидратация	+	+/-	+/-
10% альбумин, плазма	-	-	+

жают возбудимость проводящей системы сердца. Как средство экстренной помощи больным можно рекомендовать строфантин или коргликон. Оба препарата обладают слабовыраженной хронотропной активностью. Разовые дозы составляют: строфантин детям до 2 лет вводится в дозе 0,01 мг/кг, старше 2 лет — 0,007 мг/кг, коргликон соответственно — 0,013 и 0,01 мг/кг. Эффект часто достигается «на кончике иглы».

Оба препарата вводятся внутривенно, что в условиях низкого АД и спавшихся сосудов часто бывает сделать достаточно сложно. В таких случаях можно воспользоваться дигоксином, который можно вводить внутривенно, внутримышечно и per os. Его доза рассчитывается следующим образом: вначале определяется доза насыщения из расчета 0,04 — 0,05 мг/кг, после чего вводится U_3 этой дозы. Как правило, одного введения бывает достаточно, чтобы купировать приступ тахикардии, обусловленный нейротоксикозом.

Лечение гипервентиляционного синдрома. Лечение начинается с проведения нейровегетативной блокады, которая особенно эффективна на ранних стадиях этого синдрома. Для оптимизации легочной гемодинамики показаны препараты, улучшающие реологические свойства крови (реополиглюкин до 10 мл/кг в сутки) и предупреждающие агрегацию тромбоцитов (дипиридамол, пентоксифиллин) и тромбообразование (гепарин до 200 — 300 ЕД/кг в сутки в 4 — 6 приемов). На поздних стадиях гипервентиляционного синдрома показана Кислородотерапия с использованием спонтанного дыхания под повышенным давлением.

Общие терапевтические мероприятия при всех синдромах нейротоксикоза. При лечении всех синдромов нейротоксикоза следует проводить терапию, направленную на ликвидацию отека-набухания головного мозга, борьбу с гипоксией, нейровегетативной блокадой. Предпочтение следует отдавать кислородотерапии (40 — 60 % O_2), осуществляемой через носовой катетер или маску. При длительной оксигенотерапии показано назначение антиоксидантов (токоферола), антигипоксантов (натрия оксибата, барбитуратов). Алгоритм терапии больных с нейротоксикозом приведен в табл. 6.3.

Прогноз

При своевременной и адекватной терапии прогноз благоприятный.

6.6.3. Токсикоз с эксикозом

Токсикоз с эксикозом — это своеобразный клинический синдром, характеризующийся обезвоживанием, циркуляторной недостаточностью, катастрофой обмена веществ и аутоинтоксика-

цией. При острых кишечных инфекциях это состояние является не осложнением, а составной частью основного заболевания, характеризующей его тяжесть.

Этиология

Токсикоз с эксикозом возникает у детей грудного и раннего возраста при кишечных бактериальных и вирусных инфекциях. В основе развития данного состояния лежат анатомо-физиологические особенности детей. В условиях инфекционного процесса предрасполагающими к эксикозу являются следующие факторы:

1) высокая потребность детей грудного и раннего возраста в воде, превышающая в 3 раза потребность взрослых (в пересчете на 1 кг массы тела);

2) относительно большие физиологические потери воды с дыханием, потоотделением, мочой;

3) физиологическая напряженность процесса обмена веществ на фоне низкого резерва белков, жиров, углеводов и других веществ, являющихся источниками энергии, что способствует повышенной зависимости внутриклеточного гомеостаза от ритмичности поступления этих веществ с кровью;

4) низкая концентрационная способность почек;

5) слабость адаптивных механизмов регуляции гомеостаза, быстрое превращение приспособительных реакций в патологические;

6) легко наступающая в силу физиологической незрелости недостаточность органов детоксикации (печени, почек, легких, кишечника);

7) высокая чувствительность сосудистых стенок и клеточных мембран к гипоксии и действию токсических факторов.

Патогенез и патоморфология

Ведущее место в патогенезе токсикоза с эксикозом занимает обезвоживание за счет потери внеклеточной воды с рвотными массами и жидким стулом. При тяжелых формах острых кишечных инфекций дети теряют воду в объеме до 50—100 мл/кг в сутки и более.

Вместе с водой теряется внеклеточный Na^+ . В силу действия осмотических законов в последующем начинает уменьшаться и количество внутриклеточной жидкости. Одновременно теряется внутриклеточный ион K^+ . За сутки больные могут потерять до 10—12 ммоль/кг Na^+ и K^+ , а также большое количество аминокислот, липидов, микроэлементов. Потери воды и солей приводят к сни-

жению общего объема циркулирующей плазмы (ОЦП) и снижению центрального венозного давления.

В ответ возникает защитная реакция сердечно-сосудистой системы в виде спазма мелких артерий и вен, происходит централизация системного кровообращения и постепенное выключение из циркуляции сосудов кожи, мышц, печени, приводящее к гипоксии тканей и функциональной недостаточности собственных органов детоксикации. Одновременно с этим возникает энергетический дефицит клеток, препятствующий осуществлению ферментативных процессов, в клеточных мембранах активируются процессы перекисного окисления липидов. Это способствует вначале повышению проницаемости мембран клеток, а затем их разрушению. В клетках и внеклеточном пространстве нарастает концентрация метаболитов, ферментов, протеаз, усиливающих катаболические процессы, а также накапливаются ионы водорода, что способствует развитию метаболического ацидоза.

На фоне проводимой регидратации состояние больных может ухудшаться, поскольку при увеличении ОЦП и восстановлении крово- и лимфообращения из ишемизированных ранее тканей в системный кровоток попадает большое количество накопившихся продуктов распада клеток.

Патоморфологические изменения при этом состоянии крайне скудны.

Выявляются дегенеративные изменения в стенках капилляров, печени и почках. В капиллярах выявляются стазы, микротромбозы. При молниеносном течении обнаруживают серозное воспаление слизистой оболочки тонкого кишечника. Часто выявляются отек мозга и дегенеративные изменения нервных клеток. На поздних стадиях выявляются признаки септического процесса.

Клиническая картина

Клиническая картина во многом определяется степенью обезвоживания (рис. 2 цв. вклейки). Выделяют три степени дегидратации: легкую, среднюю и тяжелую. Наиболее частые признаки этого состояния приведены в табл. 6.4.

Помимо степени обезвоживания токсикоз с эксикозом классифицируют в зависимости от типа дегидратации, который определяется уровнем натрия во внеклеточной жидкости. Выделяют изотоническую, гипотоническую и гипертоническую дегидратацию.

При *изотонической дегидратации* (встречается у $\frac{3}{4}$ детей, страдающих токсикозом с эксикозом) содержание натрия в плазме крови нормальное (135 — 145 ммоль/л). При этом типе дегидратации ОЦП и внеклеточный объем жидкости уменьшаются, но внутриклеточный объем жидкости остается в пределах нормы.

Признаки дегидратации у детей

Признак	Степень обезвоживания		
	легкая	средняя	тяжелая
Потеря массы тела	Менее 5 %	6-10%	Более 10%
Состояние сознания	Сохранено; вялость, может быть возбуждение	Резкое возбуждение, сомнолентность	Адинамия, сопор, кома
Цвет кожи	Бледный	Бледный, «Мраморность»	Бледно-серый, землистый
Эластичность и тургор тканей	Нормальные	Снижены	Резко снижены
Состояние глаз, большого родничка	В норме	Запавшие	Резкое западение
Слезы	Есть	Могут быть	Отсутствуют, склеры сухие, веки не смыкаются
Слизистая оболочка полости рта	Суховата	Сухая	Сухая, может быть вязкая слизь
Жажда	Умеренная	Сильная	Отсутствует
Диурез	Умеренно снижен	Олигурия	Анурия
Гематокрит	До 0,4	0,4-0,5	Более 0,5

Примечание. Сгущение крови отражают также уровень общего белка, гемоглобина, гематокрит.

Гипертоническая (вододефицитная) дегидратация отмечается у 15 % больных с эксикозом. Она возникает при потере большого количества воды при дыхании (одышка), высокой температуре окружающей среды (например, в жарком климате), превалировании диареи над рвотой. При этом типе дегидратации в большей степени уменьшается объем внутриклеточной жидкости, чем внеклеточной, и повышается осмолярность внеклеточной жидкости. Данный вид обезвоживания характеризуется яркой картиной остро развивающегося эксикоза: сухость слизистых оболочек, плач

без слез, жажда, афония. При этом общие потери жидкости не превышают 10 %. При таком виде эксикоза большой родничок чаще не западает, а лишь сглаживается вследствие увеличения объема ликвора. В ряде случаев при высокой температуре увеличение осмотической концентрации ликвора может привести к возникновению тонико-клонических судорог.

Гипотоническая (соледефицитная) дегидратация наблюдается у 10 % больных с эксикозом. Она развивается при потере с рвотными массами и патологическим стулом при диарее в большей степени по сравнению с другими видами дегидратации Na^+ , K^+ и других электролитов. При этом рвота превалирует над диареей. На этом фоне возникает внутриклеточная гипотония, для компенсации которой (в силу закона осмотического равновесия) происходит приток воды (и вслед за этим ионов Na^+) в клетку и развивается внеклеточное обезвоживание. Натрий вместе с H^+ замещает в клетках K^+ в соотношении $3\text{K}^+ = 2\text{Na}^+ + \text{H}^+$. Калий же продолжает удаляться с рвотными массами и фекалиями. Этот тип дегидратации развивается исподволь, постепенно. Дети вялые, крайне заторможены, адинамичны. При отсутствии адекватной терапии у них последовательно развивается сомнолентное, сопорозное и коматозное состояние. При этом виде обезвоживания потери организмом жидкости наибольшие, однако внешние признаки обезвоживания выражены менее резко: при относительной влажности кожи и слизистых оболочек отмечается западение большого родничка.

Диагностика

Токсикоз с эксикозом диагностируется на основании характерной клинической картины. Лабораторные и другие методы исследования помогают в диагностике типов дегидратации. Гипонатриемия наиболее выражена у детей первого полугодия жизни. Внутриклеточный калий определяют в эритроцитах; это не является надежным тестом его баланса в организме, хотя и уменьшает риск неправильных врачебных решений. Вместе с тем следует заметить, что до настоящего времени исследование ионограммы не является общедоступным методом, в связи с чем предлагается ориентироваться на клинические признаки нарушения содержания в плазме крови концентрации Na^+ и K^+ (табл. 6.5).

На фоне жидкого стула и рвоты у детей грудного возраста может возникнуть гипокальциемия. Клиническая картина усугубляется сопутствующим алкалозом, на фоне которого иногда появляется тетания (спазмофилия, тонические судороги). При гипокальциемии отмечаются усиление перистальтики кишечника, ухудшение микроциркуляции, ухудшение функции миокарда. Харак-

**Клинические проявления нарушения концентрации натрия и калия
в плазме крови**

Элемент	Концентрация	
	повышенная	пониженная
Натрий	Возбуждение; ухудшение сна; резко выраженная жажда; сухость кожи и слизистых оболочек; высокая стойкая лихорадка; гипервентиляция; тахикардия при относительно стабильных показателях АД; возможно нарушение сознания и появление судорог	Вялость, адинамия; выбухание большого родничка; пастозность тканей; кожа влажная, цианотичная; снижение АД; нарушение микроциркуляции; признаки пареза кишечника; олиго- или анурия; возможны судороги; потеря сознания
Калий	Возбуждение, диарея; брадиаритмия; возможна остановка сердца. На ЭКГ: расширение зубца <i>P</i> (может быть двуфазным); уплощение и возможное исчезновение зубца <i>P</i> ; увеличение интервала <i>P—Q</i> ; расширение и деформация комплекса <i>QRS</i> ; высокий остроконечный зубец <i>T</i> с узким основанием	Адинамия, сопор, кома; гипорефлексия; мышечная гипотония; тахиаритмия; артериальная гипотония; парез кишечника. На ЭКГ: повышение зубца <i>P</i> ; низкий вольтаж комплекса <i>QRS</i> ; удлинение интервала <i>Q—T</i> ; сниженные зубец <i>T</i> и сегмент <i>ST</i> ; появление зубца <i>U</i>

терны брадикардия, синусовая аритмия, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция желудочков.

Наряду с потерей из организма калия и натрия у детей при дегидратации наблюдается также изменение концентрации основного аниона внеклеточной жидкости — СГ. Гипохлоремия возникает при обильной рвоте, промывании желудка большим объемом воды. Она сопровождается снижением концентрации H^+ и K^+ . Вследствие этого развивается гипокалиемия, которая почти всегда ассоциируется с гипокалиемическим алкалозом.

При острой и острейшей дегидратации развивается гиповолемический (ангидремический) шок. Острой считается дегидратация, развившаяся в течение суток, острейшей — в течение нескольких часов. Чем быстрее больной теряет воду с жидким стулом и рвотой, тем с большей вероятностью следует ожидать у него развития шока. Шок возникает, когда емкость сосудистого русла перестает соответствовать объему крови, поступающей из левого желудочка сердца во время систолы при максимальном

спазме всех сосудов. Клинически гиповолемический шок проявляется гипотермией, цианозом кожи, похолоданием конечностей, тахикардией, снижением АД.

Дифференциальная диагностика

Помимо острых кишечных инфекций дегидратацию могут вызывать патологические потери жидкости при рвоте (пилоростеноз, кишечная непроходимость, сольтеряющая форма врожденной дисфункции коры надпочечников), диарее неинфекционного генеза (синдром мальабсорбции, в частности при врожденной хлоридной диарее, врожденной экссудативной энтеропатии), полиурии, обширных ожогах. К обезвоживанию приводят также снижение поступления жидкости в организм ребенка и увеличение объема неощутимых потерь жидкости через кожу и с дыханием (тахипноэ, лихорадка, вдыхание сухого воздуха, перегревание, повышенная двигательная активность, крик).

Лечение

Первоочередной задачей лечения токсикоза с эксикозом является восстановление ОЦП и коррекция электролитов. Эта терапия проводится одновременно с этиотропным лечением острых кишечных инфекций (см. подразд. 7.7).

Лечение дегидратации. Вначале необходимо решить три вопроса.

1. Какой суточный объем жидкости должен получить ребенок?
2. Каким способом следует ввести жидкость (оральным, парентеральным) и какие растворы следует использовать у данного больного?
3. Как провести коррекцию электролитных нарушений?

Общий суточный объем жидкости. Ребенок нуждается в восполнении суточного объема жидкости (ОЖ), который складывается из трех составляющих: физиологической потребности в воде (ФП), объема дефицита жидкости на момент начала регидратации (ОД) и объема текущих патологических потерь (ОТПП):

$$\text{ОЖ} = \text{ФП} + \text{ОД} + \text{ОТПП}.$$

Физиологическая потребность организма в жидкости определяется метаболическими потребностями в воде и естественными потерями (испарение через кожу, легкие, мочеиспускание и др.).

Существует не менее 10 способов определения физиологической потребности в жидкости (в частности, по площади поверхности тела, весовой); при этом рассчитанный разными способа-

**Определение суточной физиологической потребности в жидкости у детей
(К.У.Ашкафт и Т. М. Холдер, 1996)**

Масса тела ребенка	Суточная физиологическая потребность в жидкости
До 2 кг	150 мл на 1 кг массы тела
2 — 10 кг	100 мл на 1 кг массы тела
11-20 кг	1 000 мл + 50 мл на каждый килограмм свыше 10 кг
Более 20 кг	1 500 мл + 20 мл на каждый килограмм свыше 20 кг

ми объем может различаться в 2 раза. Одним из удобных является весовой способ, используемый в США (табл. 6.6).

Объем дефицита жидкости на момент начала регидратации определяется степенью дегидратации, имеющей характерные клинические признаки (см. табл. 6.4). Наиболее надежными критериями для выявления тяжести дегидратации являются четыре клинических параметра:

- 1) внешний вид ребенка (снижение эластичности кожи и тургора тканей, заострение черт лица, западение глазных яблок, западение большого родничка);
- 2) отсутствие слез;
- 3) время заполнения капилляров на кончике пальца более 2 с;
- 4) сухость слизистых оболочек.

Пример. Девочка 11 мес при поступлении в больницу имела массу тела 9 кг.

Состояние ребенка расценено как тяжелое. У больной отмечались сухость слизистых оболочек, плач без слез; время заполнения капилляров на кончике пальца более 2 с. Дефицит массы тела по клиническим данным составил 10 %.

Долженствующую массу тела (M_d , кг) определяют по формуле

$$M_d = \frac{M_f}{(100 - \% \text{ дефицита})}$$

где M_f — масса тела фактическая, кг (в данном примере при наличии эксикоза — 9 кг); 100 — масса тела ребенка до развития эксикоза, %; 10 — дефицит массы тела при наличии эксикоза, %.

При проведении дальнейших расчетов масса тела ребенка до развития эксикоза и дефицит массы тела выражаются не в процентах, когда массив данных принимается за 100, а в единицах, т. е. вместо 100 % масса тела ребенка до развития эксикоза принимается за единицу, а дефицит массы тела — за 0,1. В таком случае

$$M_d = \frac{9}{(1 - 0,1)} = 10.$$

Следовательно, если бы у ребенка не было экзикоза, то его масса тела должна была бы составить 10 кг. Объем дефицита жидкости в таком случае рассчитывается по формуле

$$\text{ОД} = m_{\text{д}} - m_{\text{ф}}.$$

В данном примере

$$10 - 9 = 1, \text{ т.е. } 1 \text{ л.}$$

Если точная масса тела ребенка до развития экзикоза известна, то объем дефицита жидкости равен дефициту массы тела.

Текущие патологические потери жидкости состоят из субъективно не ощущаемых потерь жидкости через легкие, кожу, слизистые оболочки и ощущаемых потерь с рвотой, фекалиями. Текущие патологические потери жидкости усиливаются при тахипноэ, лихорадке.

Ориентировочные объемы жидкости, необходимые для восполнения ее потерь при патологических сдвигах, зависящие от лихорадки, тахипноэ, рвоты, числа и объема испражнений приведены в табл. 6.7.

Объем текущих патологических потерь рассчитывается по формуле

$$\text{ОТПП} = (K_{\text{х}} + V_2 + V_3 + V_4 + V_5) \text{ Мф},$$

где V_i — объем потерь жидкости при повышении температуры тела; V_2 — объем потерь жидкости при тахикардии; V_3 — объем потерь жидкости при рвоте; V_4 — объем потерь жидкости со стулом; V_5 — объем потерь жидкости при парезе кишечника.

Пример. Ребенок 1 года поступил в больницу с явлениями дегидратации II степени. До заболевания он имел массу тела 10 кг, при поступлении в больницу — 9,2 кг (дефицит массы тела 8 %). При наблюдении в течение суток температура тела держалась в пределах 38 °С, частота дыханий 55 в 1 мин, отмечалась повторная рвота, стул жидкий 10 раз в сутки.

$$\text{ФП} = 100 \cdot 10 = 1\,000 \text{ мл};$$

$$\text{ОД} = 10 - 9,2 = 0,8 \text{ л (800 мл)};$$

$$\text{ОТПП} = (10 + 15 + 20 + 20) \cdot 9,2 = 65 \cdot 9,2 = 598 \text{ мл.}$$

Можно округлить до 600 мл.

В данном примере не учитывался показатель V_5 , поскольку у ребенка парез кишечника не отмечен.

$$\text{ОЖ} = 1\,000 + 800 + 600 = 2\,400.$$

Таким образом, данному ребенку в сутки следует ввести 2 400 мл жидкости.

Более точно потери жидкости с рвотой и жидким стулом могут быть учтены с помощью взвешивания загрязненных пеленок или

**Объем текущих патологических потерь жидкости
(по В. М. Сидельникову, 1994)**

Патологический сдвиг, определяющий текущие патологические потери жидкости	Ориентировочный объем жидкости, необходимый для восполнения ее потерь, мл/кг в сутки	Условное обозначение объема потери жидкости
Лихорадка	10 — на каждый градус температуры тела, превышающий 37°C	K
Тахипноэ	15 — на каждые 20 дыханий в 1 мин, превышающие возрастную норму	V ₂
Рвота	20-40	У ₃
Понос: 10—15 раз в сутки 15 — 20 раз в сутки профузный	20-40 60-90 120-140	V ₄
Парез* кишечника: II степени III степени	20 40	V ₅

* Клинические проявления пареза кишечника: II степени — умеренное вздутие живота, выслушиваются единичные перистальтические шумы, рвота (редкая) с примесью желчи, стул (скудный) 3 — 5 раз в сутки; III степени — резкое вздутие живота, перистальтика кишечника и стул отсутствуют, многократная рвота с примесью в желчи.

сбора фекалий и рвотных масс в емкость. Учет объема текущих патологических потерь необходимо проводить каждые 8 — 12 ч. Для ориентировочного определения общего суточного объема жидкости, при регидратации используется таблица Дениса (табл. 6.8).

Таблица 6.8

**Общий объем жидкости, необходимой для регидратации,
мл на 1 кг массы тела в сутки (L. Denis, 1962)**

Степень обезвоживания	Возраст		
	от 1 мес до 1 года	от 1 года до 5 лет	от 5 до 10 лет
Легкая	130-170	100-125	75-100
Средняя	175-200	130-170	110
Тяжелая	220	175	130

Способы и методика проведения регидратации. В настоящее время существуют два основных способа регидратации: оральная и парентеральная.

Метод оральной регидратации основан на применении глюкозо-солевых растворов. Установлено, что глюкоза, калий, натрий и вода проникают через апикальную мембрану энтероцитов за счет совместного транспорта, усиливая перенос друг друга. В результате происходит восстановление водно-минерального баланса, нарушенного вследствие повышенной секреции и сниженной реабсорбции воды и электролитов в кишечнике.

При оральной регидратации используют стандартные глюкозо-солевые растворы, предложенные ВОЗ: бикарбонатную и цитратную смеси (табл. 6.9). На основе таких смесей готовятся официальные растворы. К бикарбонатным растворам для оральной регидратации относятся глюколан, гастролит, BNF, Glucolyte, Electrolade, Pedialyte, Hipp ORS 200, морковно-рисовый отвар. К цитратным растворам относятся регидрон, Dioralyte, Pedialyte R.S. Ряд растворов (Rehidrat, раствор ВОЗ — WHO Solution) содержат как цитрат, так и бикарбонат. Глюкозо-солевые растворы выпускаются в виде порошков (для растворения в 1 л кипяченой воды) и готовых растворов.

Глюкозо-солевой раствор можно приготовить в домашних условиях следующим образом: отварить 100 г изюма в 1 л воды в течение 30 — 60 мин, остудить, процедить через сито, растерев изюм. Добавить в отвар 1 чайную ложку поваренной соли, 0,5 чайной ложки питьевой соды и 4 чайных ложки сахарного песка. Все это прокипятить в течение 2 — 3 мин, остудить, после чего смесь готова к употреблению.

Помимо глюкозо-солевых растворов для оральной регидратации можно использовать бессолевые растворы: кипяченую воду, слабозаваренный чай, отвар риса, ромашки. Солевые и бессолевые растворы не смешиваются и употребляются поочередно. При изотоническом обезвоживании они назначаются в соотношении

Таблица 6.9

Состав стандартного солевого раствора ВОЗ, г

Компонент	Смесь	
	бикарбонатная	цитратная
Натрий	3,5 (хлорид) + + 2,5 (бикарбонат)	3,5 (хлорид) + + 2,5 (цитрат)
Калий	1,5 (хлорид)	1,5 (хлорид)
Глюкоза	20,0	20,0
Вода	До 1 л	До 1 л

1:1, при потере жидкости преимущественно с рвотой (соледефицитное обезвоживание) — 2:1, при перспирации, синдроме энтероколита — 1:2. При отказе ребенка пить глюкозо-солевой раствор в него можно добавить фруктовый сок (до Y_8 общего объема). Растворы для оральной регидратации должны быть комнатной температуры или прохладными, поскольку теплые растворы способствуют усилению рвоты.

Оральная регидратация проводится в два этапа.

Первый этап (4 — 6 ч начала лечения) направлен на ликвидацию дефицита воды и солей, имеющегося на начало лечения. Объем жидкости для первичной оральной регидратации на этом этапе рассчитывают по формуле

где $OЖ_x$ — объем жидкости, вводимой больному за 1 ч, л; M_{ϕ} — фактическая масса тела больного, кг; P — острая потеря массы тела, %; 10 — коэффициент; 6 — количество часов, в течение которых вводят жидкость.

Можно пользоваться ориентировочными данными об объеме жидкости, необходимом больному за первые 6 ч регидратации, в зависимости от массы тела ребенка и степени обезвоживания (табл. 6.10).

Основное правило проведения оральной регидратации — дробное введение жидкости. На первом этапе количество жидкости, рассчитанное на каждый час, дается малыми порциями — детям грудного возраста по 2 — 3 чайные ложки каждые 3 — 5 мин. В течение каждых 20 мин ребенок должен выпивать не более 100 мл жидкости. Детям более старшего возраста жидкость дают по 1 — 2 столовые ложки через 3 — 5 мин. Если у ребенка возникает рвота, необходимо прекратить прием раствора на 3 — 5 мин, а затем на-

Таблица 6.10

Ориентировочные объемы жидкости для первичной оральной регидратации детей, мл

Масса тела, кг	Степень обезвоживания	
	легкая	средняя
3-4	120-200	300-400
5-6	200-300	500-600
7-8	300-400	700-800
9-10	400-500	900-1000
11-12	450-600	1000-1100

чать более медленное введение малыми порциями. При необходимости проведения оральной регидратации во сне используется пипетка.

Первичную регидратацию проводят до ликвидации признаков обезвоживания. Показателями эффективности регидратации являются восстановление эластичности кожи и тургора мягких тканей, нормализация мочеотделения, восстановление массы тела, улучшение общего самочувствия ребенка.

На втором этапе с помощью оральной регидратации восполняются физиологическая потребность в воде и объем текущих патологических потерь жидкости.

Оральная регидратация прекращается:

1) при отсутствии эффекта от проводимой терапии, проявляющемся нарастанием эксикоза за счет потерь жидкости со стулом и рвотой, появлением и нарастанием олигурии;

2) развитии осложнений, обусловленных несоблюдением правил проведения оральной регидратации:

- повышенной обильной рвоте после введения больших количеств жидкости внутрь (в таком случае регидратация прекращается на некоторое время);

- появлении отеков при неправильном соотношении солевых и бессолевых растворов (в таких случаях прекращается введение Na-содержащих растворов, назначаются диуретики).

Своевременное проведение оральной регидратации позволяет более чем в 2 раза сократить число детей, нуждающихся в госпитализации; 80 — 90% больных острыми кишечными инфекциями освобождается от проведения внутривенных вмешательств, что существенно снижает летальность от указанных заболеваний. У ряда больных оральную регидратацию можно сочетать с парентеральным введением жидкости.

Показаниями к назначению парентеральной регидратации являются:

- 1) тяжелые стадии обезвоживания (II и III);
- 2) гиповолемический шок;
- 3) инфекционно-токсический шок (ИТШ);
- 4) сочетание эксикоза с тяжелой интоксикацией;
- 5) неукротимая рвота;
- 6) олигурия и анурия;
- 7) врожденные или приобретенные нарушения всасывания глюкозы, проявляющиеся в резком нарастании объема стула при введении глюкозо-солевых растворов (встречается редко).

При водodefицитной дегидратации стартовым раствором для Инфузионной терапии является 5 % раствор глюкозы, при солedefицитной и изотонической — коллоиды (5 % раствор альбумина) или кристаллоиды (Рингера лактат, лактасол, раствор Гартмана и другие полиионные растворы: ацесоль, раствор Рингера, трисоль).

При изотонической дегидратации в качестве стартового раствора используется также 10 % раствор глюкозы. Внутривенно вводится весь объем дефицита жидкости, частично физиологическая потребность в воде (недополученная через рот) и в зависимости от эффективности оральной регидратации полностью или частично объем текущей патологической потребности в жидкости. Соотношение Na-содержащих растворов коллоидов/кристаллоидов и глюкозы в зависимости от возраста больного приведено в табл. 6.11.

Выделяют два варианта проведения парентеральной регидратации в 1-е сутки терапии.

Первый вариант — лечение дегидратации с гиповолемическим шоком. Лечение проводят в три этапа:

1) ликвидация декомпенсированной гиповолемии (в первые 1 — 2 ч вводится U_2 объема дефицита жидкости со скоростью 10 — 30 мл на 1 кг массы тела в час);

2) окончательная ликвидация гиповолемии (за счет введения U_3 физиологической потребности в воде за 6 — 7 ч);

3) окончательная ликвидация обезвоживания (проводится в оставшиеся 16 ч 1-х суток; объем вводимой жидкости на этом этапе составляет $U_2 OД + 2/3 ФП + ОТПП$).

Второй вариант применяется при лечении дегидратации без явлений шока и состоит из двух этапов. На первом этапе (первые 8 ч) проводятся ликвидация гиповолемии и начальная ликвидация обезвоживания; общий объем жидкости, вводимой в этот период, определяется из следующего расчета: $U_2 OД + U_3 ФП + ОТПП$. Внутривенно вводится не менее U_2 объема дефицита жидкости. На втором этапе окончательно ликвидируют обезвоживание.

Коррекция электролитных нарушений. Нарушение электролитного баланса прежде всего требует коррекции содержания натрия и калия. Расчет дефицита натрия и калия проводят по формуле

$$D = (I_n - I_6)MK,$$

где D — дефицит иона, моль; I_n — содержание иона в норме; I_6 — содержание иона у больного; M — масса тела больного; K — коэффициент объема внеклеточной жидкости (0,3 — у детей до 1 года, 0,2 — у детей старше 1 года).

Больной минимально должен получать 6 ммоль Na^+ на 1 кг массы тела в сутки, 1 — 2 ммоль K^+ на 1 кг массы тела в сутки. Натрий ребенок получает с кристаллоидными растворами и содой, калий — в виде 7,5 % раствора калия хлорида. При этом 1 мл 7,5 % раствора калия хлорида соответствует 1 ммоль калия (40 мг). Рассчитанное количество калия добавляют в глюкозо-инсулиновую смесь.

Повторное введение K^+ допускается только после лабораторного подтверждения его дефицита в крови.

Рекомендуемые соотношения Na-содержащих растворов коллоидов/кристаллоидов и глюкозы при лечении дегидратации

Возраст	Дегидратация		
	изотоническая	соледефицитная	вододефицитная
Новорожденный	1:3	1:3	1:4
1—6 мес	1:2	1:2	1:4
Старше 6 мес	1:1	1:1	1:3

Необходима также коррекция метаболического ацидоза. Ее проводят с использованием 4 % раствора натрия гидрокарбоната, рассчитываемого по формуле

$$V = M \cdot BE \cdot 0,5,$$

где V — объем 4 % раствора натрия гидрокарбоната, мл; M — масса тела; BE — дефицит оснований по методу Аструпа.

При отсутствии возможности определения BE 4 % раствор гидрокарбоната натрия вводится из расчета 4 мл на 1 кг массы тела.

Осложнением тяжелой дегидратации может явиться ОПН. Ее профилактика заключается в своевременной и адекватной коррекции водно-солевого обмена глюкозо-солевыми растворами и улучшении реологических свойств крови такими препаратами, как реополиглюкин (10 мл на 1 кг массы тела в сутки), азаметония бромид, пентоксифиллин, дипиридамо, глюкозо-лидокаиновая смесь. При развитии анурии используют методы экстракорпоральной детоксикации.

Диетотерапия (см. также подразд. 7.7). Общий суточный объем пищи уменьшается при эксикозе I и II степени на $1/3$ или $1/2$ возрастной нормы, при эксикозе III степени — до $1/2$ и менее. Недостающий объем жидкости заменяется солевыми растворами, водой. Режим кормления при эксикозе I степени не меняется, при эксикозе II степени количество кормлений увеличивается до 8 раз в сутки; при эксикозе III степени — до 10 раз. При хорошей моторно-эвакуаторной функции ЖКТ (отсутствие срыгиваний, застоя пищи и вздутия живота) объем кормлений увеличивается до 100 мл ежесуточно. Обычно объем пищи достигает нормально-го к 3—5-м суткам. После этого можно расширять диету.

При низкой толерантности к получаемому объему детей переводят на капельное введение грудного молока (или смеси) в желудок через зонд, а при сохранении пареза кишечника — на транспилорический метод кормления (конец зонда располагается в начале двенадцатиперстной кишки). Желательно использовать двух-

просветный зонд, позволяющий отсасывать желудочное содержимое. Эффективность зондового питания повышается при добавлении внутрь ферментных препаратов, а также в сочетании с гипербарической оксигенацией или активной детоксикацией (плазмаферез). Одновременно для стимуляции перистальтики можно назначить метоклопрамид.

При отсутствии возможности использования грудного молока или молочных смесей можно назначить элементные смеси. Рассмотрим состав одной из них, мл: 10 % полиамина — 20 (2 г белка; 8,2 ккал) 20 % интралипида — 15 (3 г жиров; 27,9 ккал), 40 % раствора глюкозы — 20 (8 г углеводов, 32,8 ккал), дистиллированной воды — 45. Общая калорийность смеси — 67,9 ккал на 100 мл. Недостатком этой смеси является высокая осмолярность (720 мосмоль/л), в связи с чем может развиваться осмолярная диарея, для предупреждения которой рекомендуется разводить смесь в 2 раза дистиллированной водой.

При отсутствии возможности достичь цели только энтеральным способом применяется частичное парентеральное питание. Его следует назначать через 48 — 72 ч после поступления в стационар и обязательно после стабилизации основных параметров гемодинамики.

Парентеральное питание. В питательных растворах для парентерального питания основные ингредиенты должны присутствовать в тех же количествах, как и при энтеральном питании. Суточная энергетическая потребность ($P_{3,c}$) в килокалориях (на 1 кг) детей в возрасте 6 мес и старше определяется по формуле

$$P_{3,c} = 95 - B \cdot 3,$$

где B — возраст, годы.

Дети до 6 мес получают 100 ккал/кг в сутки.

Потребность в воде рассчитывается у детей раннего возраста по 1,5 мл/ккал, у детей старшего возраста — 1,0—1,25 мл/ккал. Жиры (смеси «Интралипид», «Липофундин») в 1-е сутки назначают по 0,5 — 1,0 г/кг в сутки, в последующие 2 — 5 сут увеличивают до 2 г/кг в сутки. Дотация белков осуществляется смесями аминокислот (полиамин, аминовезин, левамин, морипром), но не плазмой, альбумином, белком. Смеси аминокислот назначаются из расчета 2,0 — 2,5 г/кг аминоказота в сутки у детей раннего возраста и 1,0 — 1,5 г/кг у детей старшего возраста. Суммарные количества белка, вводимого внутрь и внутривенно, могут достигать 2 — 3 г/кг в сутки.

Глюкозу дают из расчета 12 — 15 г на 4 г жира. Утилизация 1 г глюкозы дает 4 ккал тепла. В растворы глюкозы при внутривенном введении можно добавлять инсулин из расчета 1 ЕД на 4 — 5 г глюкозы, однако в большинстве случаев его введение излишне. При проведении парентерального питания концентрация глюкозы

**Общие принципы лечения токсикоза с эксикозом
(по В.Ф.Учайкину и В. П. Молочному, 2002)**

Мероприятия	Степень дегидратации		
	I	II	III
Регидратация:			
оральная	+	+	-
парентеральная	-	+	+
Коррекция гиповолемии (шока):			
кристаллоиды	+	+/-	+
коллоиды (реополиглюкин)	-	+	+
Коррекция электролитных нарушений (калий, натрий)	+/-	+	+

в крови, взятой из пальца, должна быть в пределах 4—10 ммоль/л; потери глюкозы с мочой не должны превышать 5 % введенного количества.

Растворы вводят течение в течение суток в 2 — 3 приема. Растворы липидов вводят максимально медленно, не смешивая с раствором глюкозы. Растворы аминокислот можно вводить как изолированно, так и в смеси с раствором глюкозы в соотношении 1:1 или 1:2. Общие принципы терапии токсикоза с эксикозом приведены в табл. 6.12.

Прогноз

При своевременной и адекватной терапии прогноз благоприятен.

6.6.4. Инфекционно-токсический шок

Шок (от фр. choc — удар, толчок) — типовой процесс, развивающийся по фазам и возникающий вследствие расстройств нейрогуморальной регуляции, вызванных экстремальными воздействиями. При шоке резко уменьшается кровоснабжение тканей, непропорциональное уровню обменных процессов, возникают гипоксия и угнетение функций организма, т.е. шок — это остро развивающаяся недостаточность кровообращения жизненно важных органов с последующим развитием гипоксии тканей. Шок

проявляется клиническим синдромом, характеризующимся в наиболее типичной для него фазе эмоциональной заторможенностью, гиподинамией, гипорефлексией, гипотермией, артериальной гипотензией, тахикардией, диспноэ, олигурией.

С биохимической точки зрения шок можно характеризовать как процесс нарушения обмена веществ на уровне клетки. В результате формируется картина множественных органных поражений разной степени выраженности вплоть до необратимых.

Согласно патофизиологической классификации шок подразделяется на распределительный, гиповолемический и кардиогенный.

Распределительный шок включает состояния патологического распределения сосудистого объема вследствие расширения сосудов. К данному виду шока могут привести перегревание, травма спинного мозга, анафилаксия, случайный прием и передозировка вазодилататоров, а при инфекционных заболеваниях — сепсис.

Гиповолемический шок характеризуется снижением ударного объема сердца вследствие патологически низкого объема циркулирующей крови (ОЦК). Гиповолемия является наиболее частой причиной шока у детей. Она может быть обусловлена кровопотерей, рвотой и(или) диареей.

Кардиогенный шок обуславливается недостаточной насосной функцией сердца. Поскольку у детей поддержание достаточного минутного объема кровообращения в большей степени зависит от частоты сердечных сокращений, то состояния, протекающие с брадикардией, могут привести к данному виду шока. Кардиогенный шок может явиться следствием врожденных пороков сердца, миокардита, кардиомиопатий.

Особо выделяют *инфекционно-токсический шок*, аналогами которого за рубежом являются септический шок и токсический шок, — это реакция организма на массивное воздействие микроорганизмов (распадающихся в сосудистом русле) и их токсинов (в большом количестве поступающих в кровь из очага воспаления), повреждающих сосудистый эндотелий.

Этиология

Инфекционно-токсический шок у детей (особенно у детей первых лет жизни) способны вызвать менингококк, стрептококк, сальмонеллы, золотистый стафилококк, протей, клебсиелла, синегнойная палочка. При генерализованной инфекции токсемия обусловлена в основном действием токсинов, образовавшихся при разрушении бактерий и проникших в кровь в большом количестве. Аналогичная картина может возникнуть у больных с отсутствием бактериемии при инфицировании микроорганизмами, активно

продуцирующими экзотоксин. К их числу относятся дифтерийные палочки, стафилококки, кластридии, шигеллы дизентерии (1-й тип), протей, клебсиелла, синегнойная палочка. Развитие ИТШ возможно при пневмонии, остеомиелите, перитоните, геморрагических лихорадках, тифах, малярии (особенно при тропической), лептоспирозе.

Предлагают отдельно рассматривать шок у детей, возникающий под влиянием воздействия экзотоксинпродуцирующих штаммов золотистого стафилококка, в патогенезе которого большую роль играет всасывающийся в кровь экзотоксин TSST-1, обуславливающий возникновение синдрома стафилококкового токсического шока. Указанный экзотоксин непосредственно воздействует на сердечную мышцу и сосуды и способен повреждать сосудодвигательный центр головного мозга. Такое же действие проявляют токсигенные штаммы дифтерийной палочки, стрептококка и бактерии *Schigella dysenteriae* серотипа I.

Патогенез и патоморфология

При ИТШ нарушения сосудистого объема связаны с разнообразным действием моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и продуцируемых ими и эндотелиоцитами медиаторов воспаления (цитокинов, простагландинов, лейкотриенов, оксида азота и др.) в токсических концентрациях (см. гл. 2). Вызванные изменения сопровождаются значимыми нарушениями функции сердца, включающими снижение сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов.

Схема патогенеза ИТШ (септического шока) представлена на рис. 6.3. На ранней стадии шока физиологические механизмы позволяют организму больного обеспечить доставку кислорода и питательных веществ к головному мозгу, сердцу, почкам и другим жизненно важным органам. Вследствие включения стресс-реакции происходит централизация кровоснабжения, развивается тахикардия. В компенсированной фазе шока организм способен на минимальном уровне удовлетворить свои метаболические потребности.

При прогрессировании шока компенсаторные механизмы истощаются.

Гиперперфузия органов и систем приводит к ацидозу с дальнейшим выбросом медиаторов воспаления. Снижение мозгового кровотока последовательно приводит к возбуждению, оглушению и коме; снижение почечного кровотока ведет к олиго- и анурии. Аналогичным образом повреждается ЖКТ, поэтому у больных часто отмечается ослабление перистальтики кишечника, за которой следует вздутие кишечника, отек его стенки и бактериальная транслокация. По мере прогрессирования тканевой ишемии и аци-

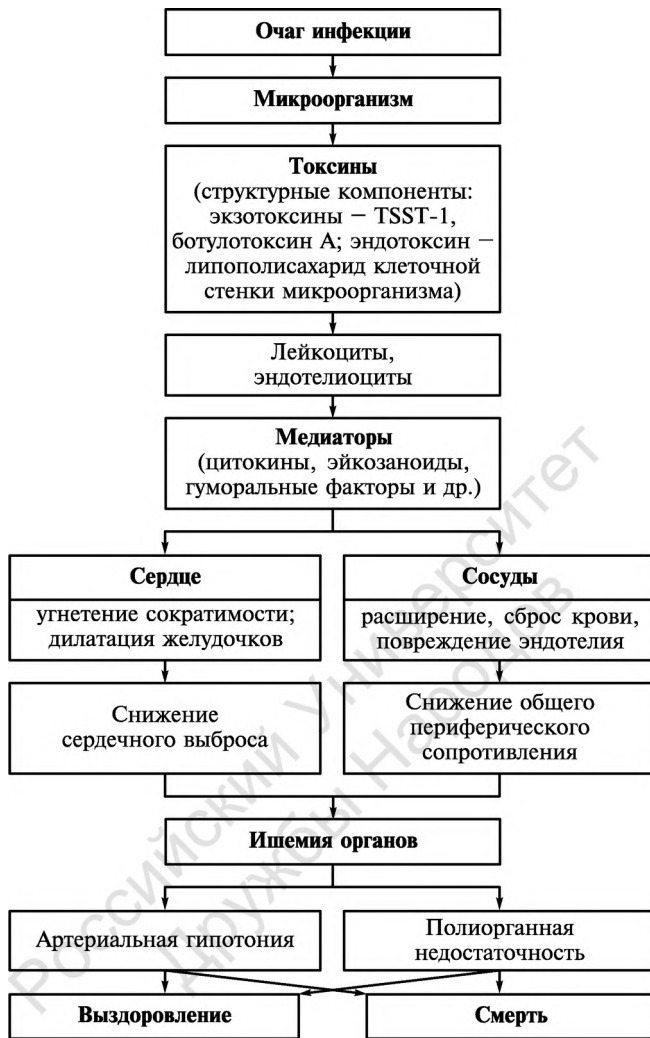


Рис. 6.3. Патогенез септического шока (J. E. Parrillo, 1990)

доза медиаторы воспаления вызывают диффузное повреждение и повышение проницаемости капилляров. К указанной альтерации особенно чувствительны сосуды легких. Повреждение легочной ткани усиливает тканевую гипоксию. Конечным результатом декомпенсированного шока является полиорганная недостаточность (ПОН) и острый РДС взрослого типа.

Морфологическая картина ИТШ (септического шока) складывается из сочетания морфологических признаков ДВС-синдрома, синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и ПОН.

Для ССВО характерны лейкоцитарные стазы в капиллярах и венах, нейтрофильная инфильтрация стромы внутренних органов, гиперплазия красного костного мозга, акцидентальная инволюция тимуса; для ПОН — циркуляторно-дистрофические изменения внутренних органов.

При ДВС-синдроме на аутопсии наряду с геморрагическими проявлениями могут обнаруживаться множественные некрозы стенки тонкого кишечника, кортикального отдела почек, в миокарде, головном мозге и других органах, что и определяет картину ПОН.

Клиническая картина

Инфекционно-токсический шок у детей диагностируется редко в связи с тем, что его симптомы часто маскируются проявлениями других угрожающих жизни состояний. Важнейшее значение в диагностике шока имеет измерение АД, уровень которого является главным показателем наличия шока и критерием, определяющим его стадию (табл. 6.13). Клиническая картина ИТШ разнообразна, однако можно выделить ряд ведущих признаков.

На I (компенсированной) стадии ИТШ у больного наблюдаются тревога, беспокойство; мраморный рисунок на коже, похолодание рук и ног; тахипноэ; компенсированный метаболический ацидоз, кратковременный дыхательный алкалоз; $СаО_2$ — 93 — 97 %, $раО_2$ — 80 — 90 мм рт. ст.; компенсация гемодинамических нарушений; снижение пульсового давления, тахикардия. Артериальное давление сохраняет нормальные значения.

На II (субкомпенсированной) стадии ИТШ появляются оглушенность (реже возбуждение, делирий); повышение мышечного тонуса, акроцианоз, похолодание рук и ног; одышка; субкомпенсированный метаболический ацидоз; гипоксемия, $СаО_2$ — 95 — 90 %, $раО_2$ — 80 — 60 мм рт. ст.; субкомпенсация гемодинамических нарушений; выраженная тахикардия; некоторое понижение АД; олигурия.

Таблица 6.13

Стадии инфекционно-токсического шока на основании показателей АД, мм рт. ст. (по В.Ф.Учайкину и В. П. Молочному, 2002)

Стадия шока	Артериальное давление	
	систолическое	диастолическое
I (компенсированная)	Более 80	Менее 50
II (субкомпенсированная)	60-80	30-50
III (декомпенсированная)	Менее 60	30-0

На III (декомпенсированной) стадии ИТШ у больного имеют место сопор или кома; адинамия; снижение мышечного тонуса; разлитой цианоз кожи и слизистых оболочек; патологические типы дыхания; апноэ; декомпенсированный метаболический ацидоз; SaO_2 — ниже 90 %, paO_2 — ниже 60 мм рт. ст.; систолическое АД ниже 60 мм рт. ст., диастолическое — вплоть до 0; тахи- или брадикардия; анурия.

Диагностика

Согласно современной терминологии септический шок представляет собой последнюю конечную стадию ССВО, в связи с чем критерии его диагностики объединяют критерии синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и тяжелого сепсиса. В число критериев диагностики этих состояний включают несколько признаков.

При ССВО температура тела более 38 °С или менее 36 °С; тахикардия; тахипноэ; лейкоцитоз более $12 \cdot 10^9/\text{л}$ (или лейкопения менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$) и(или) среди нейтрофильных гранулоцитов наблюдается более 10 % незрелых форм.

Сепсис характеризуется двумя или более признаками ССВР и очагами инфекции или бактериемией при наличии симптомов инфекционного процесса.

Тяжелый сепсис — это сочетание признаков сепсиса и артериальной гипотензии (систолическое АД у грудных детей менее 65 мм рт. ст., у более старших менее 75 мм рт. ст., у подростков менее 90 мм рт. ст. или снижение АД более чем на 40 мм рт. ст. исходного и гипоперфузия (маркерами которой являются лактацидоз, олигурия, гипоксемия, изменения психики), дисфункция органов и систем).

Септический шок — это сепсис в сочетании с гипотензией, характеризующейся следующими признаками:

- 1) два разных измерения АД имеют показатели ниже возрастной нормы более чем на треть;
- 2) сохранение артериальной гипотонии после инфузии растворов в дозе 20 мл на 1 кг массы тела;
- 3) необходимость в инотропной или вазопрессорной поддержке после Инфузионной терапии.

Американские ученые диагноз «токсический шок» ставят при наличии трех основных и как минимум трех дополнительных критериев при условии, что посевы крови, ликвора и из зева отрицательны (исключая *S. aureus*) и отсутствует диагностический титр антител к возбудителям кори, лептоспироза и пятнистой лихорадки Скалистых гор.

Основными критериями диагностики токсического шока являются:

- 1) температура тела выше 38,9 °С;
- 2) артериальная гипотензия;
- 3) пятнистая эритродермия с поздним шелушением (особенно на ладонях и подошвах) на 1 — 2-й неделе заболевания.

Таблица 6.14

**Общие принципы лечения ИТШ у детей
(по В.Ф.Учайкину, В. П. Молочному, 2002)**

Принцип терапии	Стадия		
	I	II	III
Восстановление ОЦП и перфузии тканей:			
кристаллоиды до 10 мл на 1 кг массы тела	+	+/-	+/-
коллоиды (реополиглюкин и др.) до 10 мл на 1 кг массы тела	-	+	+/-
Борьба с генерализованным воспалением:			
преднизолон*	+	+	+
антипротеазные препараты	-	+	+
Поддержка систем жизнеобеспечения:			
ИВЛ (принудительная)	-	-	+
кардиотонические средства (допамин) внутривенно**	-	+	+
Лечение отека мозга:			
диуретики	-	+	+
альбумин, свежемороженая плазма	-	-	+
Борьба с ДВС-синдромом:			
гепарин	+	+	+
свежемороженая плазма, антитромбин III	-	+/-	+
Детоксикация:			
оральная	+	-	-
парентеральная	+	+/-	+
экстракорпоральная	-	+	+
Этиотропная терапия	+	+	+

* В дозах, мг на 1 кг массы тела в сутки: при I стадии — 5 — 10; II стадии — 10 — 30; III стадии — более 30.

** В дозах, мкг на 1 кг массы тела в минуту: при II стадии — 2 — 4; III стадии — 5-15.

Дополнительными критериями являются:

- 1) воспаление слизистых оболочек (конъюнктивы, зева);
- 2) симптомы поражения ЖКТ (рвота, диарея);
- 3) поражение костно-мышечной системы (миалгии, повышение уровня креатинфосфокиназы);
- 4) поражение ЦНС (угнетение сознания);
- 5) поражение печени (повышение уровня билирубина, трансаминаз);
- 6) поражение почек (повышение уровня мочевины, креатинина, лейкоцитурия);
- 7) Тромбоцитопения — менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Дифференциальная диагностика

Инфекционно-токсический шок прежде всего дифференцируют с тяжелыми формами локального инфекционного процесса бактериальной этиологии, сепсисом, острой надпочечниковой недостаточностью.

Лечение

Терапия ИТШ должна начинаться незамедлительно и проводится непрерывно в течение первых 2 — 3 ч с тем, чтобы добиться стабилизации АД. Основными направлениями противошоковой терапии являются борьба с артериальной гипотонией, дефицитом ОЦП, циркуляторной гипоксией тканей, повышенной проницаемостью сосудистой стенки, токсемией, токсически-гипоксическим поражением органов.

В общем виде принципы лечения ИТШ представлены в табл. 6.14.

Прогноз

При ИТШ прогноз всегда серьезен. Так, если ИТШ развился у человека с иммунодефицитом, летальность достигает 100%; при отсутствии иммунодефицита летальность составляет 40 %. Своевременная диагностика состояния и проведение адекватной терапии позволяют достичь благоприятного исхода процесса.

6.7. Синдром крупа

Круп — термин, применяемый для обозначения клинического симптомокомплекса, характеризующегося хриплым голосом, лающим кашлем и затрудненным дыханием. Слово «круп» шотланд-

ского происхождения (сroup — каркать). Этим термином обозначают воспаление гортани разной этиологии с разнообразными морфологическими изменениями, которые сопровождаются затруднением дыхания вследствие стеноза гортани. Исторически различали истинный и ложный круп.

Истинный круп ассоциируется с воспалительным процессом в гортани, обусловленным исключительно дифтерийной палочкой, а ложный — с воспалительным процессом в гортани недифтерийной этиологии. Однако правильнее определять круп как симптомокомплекс по виду основного заболевания: круп дифтерийный, коревой, гриппозный и др. Эквивалентом понятия «круп» является стенозирующий ларингит (СЛТ) или ларингит со стенозом гортани. Острый СЛТ служит основной причиной обструкции верхних дыхательных путей в раннем детском возрасте.

Этиология

Наиболее частой причиной развития крупа у детей являются вирусы: парагриппа, гриппа, аденовирусы. Около 4 % случаев крупа обуславливается РС-вирусом, еще реже — энтеровирусами, вирусами герпеса и др. Из бактериальной флоры наиболее значимой является дифтерийная палочка, однако возбудителями процесса могут быть и другие бактерии: стрептококк, золотистый стафилококк, микоплазмы, хламидии. Микоплазмам и хламидиям придается большое значение в возникновении рецидивирующего СЛТ.

К возникновению СЛТ у детей раннего возраста предрасполагают анатомическое строение гортани и особенности реактивности (диатезы, атопия, недифференцированный тип дисплазии соединительной ткани и др.).

Патогенез и патоморфология

Патогенез дифтерийного и недифтерийного крупа имеет определенные различия. При *дифтерийном крупе* вследствие дифтеритического воспаления в области складок образуются пленки. *Недифтерийный круп* обуславливается тремя компонентами:

- 1) отеком подскладочного пространства;
- 2) рефлекторным спазмом гладкой мускулатуры гортани;
- 3) obturацией дыхательных путей вязкой слизью, корками, пленками.

Причиной осиплости голоса при крупе является воспалительный процесс в гортани, подскладочном пространстве с вовлечением в процесс самих складок. При ОРЗ осиплость голоса крайне редко доходит до степени афонии, и при форсированном вдохе у

больных всегда отмечаются звонкие нотки. Полная афония характерна для дифтерии. Указанные различия обусловлены тем, что при дифтерии происходит поражение нервно-рефлекторного аппарата голосовых связок, а при ОРЗ преобладает отек подскладочного пространства. Грубый лающий кашель, появляющийся при беспокойстве, связан с раздражением локализующихся в этой области кашлевых рецепторов. Стенотическое дыхание обусловлено затрудненным прохождением выдыхаемого воздуха через суженный просвет гортани. Возникающая гипоксемия приводит к развитию инспираторной одышки. При нисходящем процессе одышка приобретает смешанный характер.

При дифтерийном крупе патолого-анатомическое исследование позволяет выявить в области надгортанника и голосовых складок фибринозные пленки, при крупе вирусной этиологии — катаральные и отечно-инфильтративные изменения слизистой оболочки. При крупе вирусно-бактериальной и бактериальной этиологии в области гортани встречаются фибринозные, фибринозно-гнойные и язвенно-некротические изменения.

Классификация

Выделяют острый и рецидивирующий круп. В генезе рецидивирующего крупа большую роль играют измененная реактивность детей и некоторые микроорганизмы.

Клиническая картина

При *крупe на фоне ОРВИ* на основании клинико-лабораторных данных различают четыре стадии стеноза.

Круп I стадии — состояние компенсации. Общее состояние больного страдает мало. Ребенок спокоен, активен. В спокойном состоянии у него бесшумное дыхание и отмечаются лишь симптомы ларингита; при беспокойстве возникают кратковременные приступы инспираторной одышки с небольшим втяжением яремной ямки. Видимые клинические симптомы дыхательной недостаточности отсутствуют. Частота дыхания соответствует возрасту.

Круп II стадии — состояние субкомпенсации. На этой стадии к симптомам ларингита присоединяются признаки стеноза гортани. Появляются общее беспокойство, инспираторная одышка, сохраняющаяся во сне, возбуждение, нарушение сна. Возникают такие признаки, как влажная кожа, затрудненный вдох, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры грудной клетки (втяжение яремной ямки, над- и подключичных пространств, межреберных промежутков, эпигастральной области).

При волнении стенотическое дыхание усиливается, появляются симптомы дыхательной недостаточности: одышка, цианоз носогубного треугольника, акроцианоз. Характерна тахикардия при ритмичном пульсе.

Круп III стадии — состояние декомпенсации. В этот период ребенок крайне беспокоен, возбужден, потлив. На лице выражение страха, глаза широко раскрыты, зрачки расширены, сознание временами спутанное, положение вынужденное (с запрокинутой головой). Симптомы ларингита сохраняются. Дыхание шумное, слышное на расстоянии. Отмечается одышка смешанного характера с выраженным участием вспомогательной мускулатуры грудной клетки в акте дыхания; в момент вдоха западает грудина. Выражена дыхательная недостаточность: резкая одышка, общий цианоз, тахикардия, раздувание крыльев носа, напряжение мышц шеи, учащение экскурсий грудной клетки. Из-за выраженного стеноза гортани дыхание в легких становится ослабленным. Появляется мраморный рисунок кожи. Характерны тахикардия, глухость тонов сердца, слабый пульс, выпадение пульсовой волны на вдохе. Появляются признаки застоя в малом круге кровообращения.

Круп IV стадии — асфиксия. На этой стадии состояние больного крайне тяжелое. Беспокойство сменяется адинамией, ребенок как бы «успокаивается»: становится безучастным, сонливым. Кожные покровы приобретают серую окраску. Отмечается выраженная мышечная гипотония. Дыхание частое, поверхностное, без втяжения уступчивых мест. Тоны сердца глухие, появляется брадикардия, пульс слабый нитевидный. Артериальное давление не определяется. Зрачки широкие. Реакция на инъекции отсутствует. Развивается коматозное состояние, появляются судороги, непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Смерть наступает от асфиксии.

За рубежом для оценки степени тяжести крупа используется модифицированная шкала Уэстли (Westley) (табл. 6.15). Оценка степени тяжести крупа проводится по сумме баллов: 0 — 2 — легкая степень тяжести крупа, от 3 до 5 баллов — средняя, 6 и более — тяжелая. При тяжелой степени крупа больной нуждается в госпитализации.

Дифтерийный круп развивается постепенно. В случае естественного течения (т.е. при отсутствии проведения лечения) происходит последовательная смена стадий с прогрессирующим нарастанием удушья: I стадия — крупозного кашля, II стадия — стеноза, III стадия — асфиксии.

На I стадии при небольшом нарушении общего состояния у больного появляются сухой кашель и осиплость голоса. Постепенно кашель становится приступообразным, лающим, голос — хрипловатым, сиплым.

Модифицированная шкала оценки степени тяжести крупа

Показатель	Балл					
	0	1	2	3	4	5
Стридор	Отсутствует или только при беспокойстве	Выслушивается стетоскопом в покое	Выслушивается стетоскопом в покое			—
Втяжение уступчивых мест грудной клетки		Легкое	Умеренное	Выраженное		
Поступление воздуха	Нормальное	Слегка снижено	Заметно снижено			
Цианоз					При беспокойстве	В покое
Уровень сознания	—	—	—	—	—	Угнетение

На II стадии ведущими симптомами являются затрудненное шумное стенотическое дыхание и нарастающее втяжение мышц грудной клетки при дыхании.

Дифтерийный круп III стадии соответствует IV стадии крупа при ОРВИ.

Однако в течении дифтерийного крупа выделяется переходный период от стадии стеноза к стадии асфиксии. В этот период у ребенка сохраняется стенотическое дыхание, но в отличие от истинной стенотической стадии появляются признаки дыхательной недостаточности, которую в настоящее время можно объективно документировать по изменению состава газов крови. Таким образом, при дифтерийном крупе можно выделить те же четыре стадии стеноза гортани, которые имеют место у детей при крупе на фоне ОРВИ.

Диагностика

Синдром крупа диагностируют на основании клинических данных. Для подтверждения стадии крупа при ОРВИ проводят исследо-

вание газов крови. При крупе I стадии гипоксемия отсутствует или она незначительна ($paO_2 > 70$ мм рт. ст.); при крупе II стадии регистрируется гипоксемия $paO_2 < 70$ мм рт. ст., гиперкапния отсутствует; при крупе III стадии гипоксемия составляет $paO_2 < 60$ мм рт. ст., $paCO_2 > 45$ мм рт. ст.; при крупе IV стадии $paO_2 < 50$ мм рт. ст., $paCO_2 > 70$ мм рт. ст.

Дифференциальная диагностика

При возникновении у ребенка синдрома крупа прежде всего необходимо решить, является ли он дифтерийным или нет. В настоящее время в странах, в которых проводится массовая вакцинапрофилактика, дифтерия встречается редко, поэтому там чаще возникает недифтерийный круп. Тем не менее забывать о существовании дифтерийного крупа нельзя, и каждый раз при осмотре ребенка с синдромом крупа необходимо решать вопрос об его этиологии.

При дифтерийном крупе, как правило, отсутствуют симптомы ОРЗ, но имеются типичные для дифтерии изменения на миндалинах и мягком нёбе. У больных выражены явления интоксикации, «носовой» оттенок голоса, на фоне чего появляются признаки стеноза гортани, которые (при отсутствии проведения специфической терапии) прогрессивно нарастают, и одна стадия крупа последовательно меняется другой, более тяжелой. Таким образом, при дифтерийном крупе в отличие от крупа, развивающемся на фоне ОРВИ, никогда не наблюдается волнообразного течения процесса. При отсутствии лечения состояние больных с дифтерийным крупом прогрессивно ухудшается.

Синдром крупа необходимо дифференцировать с эпиглоттитом, заглоточным абсцессом, папилломатозом гортани, обструктивным бронхитом, а также с врожденным стридором, ларингоспазмом при спазмофилии, аспирацией инородного тела, аллергическим ларинготрахеитом, гемангиомой с локализацией на голосовых связках, приступом бронхиальной астмы.

Лечение

Терапия ларингита при ОРВИ без стеноза может проводиться в домашних условиях. В качестве лечения рекомендуются щелочно-масляные, паровые ингаляции, теплые ножные и ручные ванны (с первоначальной температурой воды $36 - 37^\circ\text{C}$ и постепенным ее повышением до 40°C). Детям дают теплое питье: молоко, молоко с добавлением минеральной воды «Боржоми» или натрия гидрокарбоната (в 1 стакан молока добавляется натрия гидрокар-

боната на кончике чайной ложки). Целесообразно часто малыми порциями давать теплый чай, компот.

При развитии синдрома крупа на фоне ОРВИ ребенок подлежит госпитализации в специализированное боксированное отделение многопрофильной больницы или инфекционные стационары при наличии в них отделений реанимации и интенсивной терапии. Очень важно успокоить как ребенка, так и родителей. Помощь может оказать помещение ребенка вместе с матерью в ванную комнату, заполненную паром.

При стенозе I стадии можно ограничиться применением масляно-щелочных ингаляций с использованием 2 % раствора натрия гидрокарбоната. В качестве отвлекающих средств помимо теплых ножных или ручных ванн можно использовать озокеритовые сапожки.

При накоплении мокроты в дыхательных путях прибегают к стимуляции кашля шпателем, которым надавливают на корень языка. Проводят отсасывание слизи. Показано применение оксигенотерапии.

При стенозе II стадии проводится ингаляционная терапия в парокислородной палатке. Симптоматический эффект может быть получен от ингаляций сальбутамола, фенотерола, беродуала (комбинированного препарата, включающего Фенотерол и ипратропия бромид).

При беспокойстве ребенку назначают натрия оксидат, дроперидол и дипразин.

Нарастание стеноза (круп II и III стадии) является показанием для ингаляционного, парентерального или перорального назначения глюкокортикостероидных гормонов. Для ингаляций используют, например, суспензию будесонида. Согласно современным рекомендациям основой лечения крупа при ОРЗ является внутривенное или внутримышечное введение дексаметазона (0,6 мг на 1 кг массы тела в сутки). При прогрессировании дыхательных расстройств показана назотрахеальная интубация (диаметр воздуховода должен быть на 0,5 — 1,0 мм меньше соответствующего возрасту) либо трахеостомия. При гнойном трахеобронхите и длительном стенозе вводят антибиотики. Лечение крупа III и IV стадий проводится в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Лечение дифтерийного крупа проводится в стационаре (см. подразд. 7.1).

Прогноз

Исход заболевания определяется вариантом крупа, стадией процесса и своевременностью и адекватностью терапии.

6.8. Менингеальный синдром

В основе менингеального синдрома лежит раздражение мозговых оболочек.

Этиология

Менингеальный синдром наиболее часто встречается при менингитах, в связи с чем и получил свое название (от греч. *meninx*, *meningos* — мозговая оболочка). Он однотипен при менингитах разной этиологии. Возбудителями менингита могут быть бактерии (менингококк, пневмококк, стафилококк, гемофильная, синегнойная, кишечная палочки и др.), вирусы, грибы, простейшие. Менингиты у детей возникают значительно чаще, чем у взрослых. Это обусловлено низкой резистентностью детей к указанным микроорганизмам, повышенной проницаемостью ГЭБ, особенностями иммунной реактивности.

Вместе с тем менингеальный синдром может не иметь связи с воспалением мозговых оболочек. Такое состояние наблюдается, например, при отеке-набухании мозга на фоне инфекционного токсикоза, а также при опухолях ствола мозга или задней черепной ямки, при черепно-мозговой травме, острых нарушениях мозгового кровообращения, после инсоляции, на фоне перегревания, гипертонической болезни, отравления угарным газом, уремии и др. Раздражение мозговых оболочек, не связанное с воспалительным процессом в них, получило название менингизм.

Патогенез и патоморфология

В основе патогенеза менингеального синдрома при менингите лежит воспалительная инфильтрация мозговых оболочек и повышение внутричерепного давления. Менингизм связан с повышением внутричерепного давления вследствие гиперпродукции или нарушения резорбции цереброспинальной жидкости, отека мозга и его оболочек, объемного процесса в области черепа (см. подразд. 6.6.2, 7.4).

Клиническая картина

Менингеальный синдром представлен комплексом общемозговых и собственно менингеальных симптомов.

Общемозговыми симптомами являются: интенсивная головная боль распирающего характера; повторная (часто многократ-

ная) рвота, не связанная с приемом пищи, обычно без предшествующей тошноты; нарушение сознания (психомоторное возбуждение или оглушенность, сопор, кома); судороги (от судорожных подергиваний отдельных мышц до генерализованного судорожного статуса); венозная сеть на голове, веках, расширение вен на глазном дне.

Менингеальные симптомы можно разделить на четыре группы.

1. Симптомы, включающие проявления гиперестезии. У детей отмечается повышенная чувствительность к световым (светобоязнь), звуковым (гиперакузия) и тактильным раздражителям.

2. Симптомы, связанные с мышечным тоническим напряжением. Наиболее важными из них являются:

1) ригидность мышц затылка (выявляется у больного в положении лежа на спине): при наличии ригидности затылочных мышц привести голову больного к передней поверхности грудной клетки за счет сгибания шеи либо не удастся вообще, либо удастся с трудом; появление этого симптома связано с напряжением разгибателей шеи;

2) Менингеальная поза (поза легавой собаки): появляется за счет ригидности длинных мышц спины; при наличии этой позы больной лежит на боку с запрокинутой головой, разогнутым туловищем и подтянутыми к животу ногами (рис. 3 цв. вклейки);

3) симптом Кернига: пациент лежит на спине с согнутой в тазобедренном и коленном суставах под углом в 90° ногой; в силу болезненной реакции не удастся распрямить конечность в коленном суставе до 180° ;

4) симптомы Брудзинского (проверяются у пациента, лежащего на спине); различают верхний, средний и нижний симптомы:

- верхний: попытка наклонить голову к груди приводит к сгибанию нижних конечностей в коленных и тазобедренных суставах;

- средний (лобковый): при надавливании на лобок происходит сгибание (приведение) ног в коленных и тазобедренных суставах;

- нижний (контралатеральный): при пассивном разгибании ноги, согнутой в коленном и тазобедренном суставах, происходит произвольное сгибание (подтягивание) другой ноги в тех же суставах;

5) синдром Гийена (проверяется в положении больного лежа на спине): при сдавливании четырехглавой мышцы бедра происходит сгибание другой ноги в коленном и тазобедренном суставах;

6) симптом Фанкони (проверяется в положении больного лежа на спине): при наличии положительного симптома больной не может самостоятельно сесть в постели при разогнутых и фиксированных коленных суставах;

7) симптом Амосса: больной может сидеть в постели лишь опираясь на обе руки (в позе «треножника») и не может губами достать колено.

При выявлении ригидности затылочных мышц необходимо проводить дифференциальный диагноз с тоническим мышечным напряжением, обусловленным болью (при миозите, остром среднем отите, радикулите и др.). В таких случаях решающим является методически правильное проведение исследования. При тоническом напряжении мышц, обусловленном болью, при медленных и плавных сгибаниях головы вперед ригидность не выявляется. Она появляется при быстром и интенсивном сгибании в результате болевой реакции.

При обследовании ребенка важно проверить по возможности все симптомы. Это связано с тем, что «полный» менингеальный синдром, например при менингококковом менингите, отмечается лишь у 7 % больных, но отдельные симптомы выявляются часто.

3. Реактивные болевые феномены:

1) симптом Бехтерева: при перкуссии по скуловой дуге появляется (или усиливается) головная боль, обусловленная сокращением мимических мышц лица на той же стороне;

2) симптом Лобзина (офтальмотригеминальный): больные испытывают боль при давлении на глазные яблоки через закрытые веки;

3) симптом Мандонези: давление на глазные яблоки вызывает тоническое сокращение мимических мышц;

4. Изменения брюшных, периостальных и сухожильных рефлексов: вначале их оживление, а затем неравномерное снижение.

При наличии менингеального синдрома у детей 1-го года жизни нередко на первый план выступают судороги, резкое двигательное беспокойство или, напротив, необычная вялость, нарушение сознания. Указанные ранее менингеальные симптомы у новорожденных и грудных детей, как правило, отсутствуют. Это связано с морфофункциональными особенностями, создающими условия для снижения внутричерепного давления за счет неплотного соединения костей черепа. Тем не менее менингеальные симптомы у детей 1-го года жизни существуют. К их числу относятся:

- напряжение, выбухание и пульсация большого родничка (как признак внутричерепной гипертензии);

- симптом Лессажа (симптом подвешивания): при положительном симптоме младенец, взятый исследователем руками в области подмышечных ямок и поднятый вверх, подтягивает ноги к животу, сгибая их в тазобедренных и коленных суставах, и удерживает их в таком положении; здоровый ребенок в таком положении свободно свешивает ноги и двигает ими;

- симптом Флатау: расширение зрачка при быстром наклоне головы вперед.

К числу признаков, указывающих на наличие внутричерепной гипертензии, относятся расширение венозных сосудов на голове, расхождение швов, быстрое увеличение окружности головы.

При менингитах одновременно с менингеальными симптомами часто выявляются признаки энцефалита. На энцефалит могут указывать нарушение сознания и появление очаговых неврологических симптомов, зависящие от локализации патологического процесса в ЦНС (парезы, параличи, гиперкинезы, атаксия при cerebellите, афазия, симптомы поражения глазодвигательных нервов и др.). Диагностику и оценку данных симптомов нужно проводить с участием невропатолога.

Диагностика

Менингеальный синдром диагностируется на основании жалоб и клинической картины, но основным методом диагностики является исследование ЦСЖ, получаемой путем *люмбальной спинномозговой пункции*.

Показаниями к люмбальной пункции являются:

- 1) подозрение на менингит при наличии у ребенка триады симптомов: лихорадки, повторной рвоты и головной боли;
- 2) судороги неясного генеза.

Абсолютным противопоказанием к люмбальной пункции считается шок. К числу других противопоказаний относятся:

- 1) дыхательная недостаточность;
- 2) нарастающий геморрагический синдром;
- 3) признаки острой внутричерепной гипертензии с угрозой развития синдромов дислокации и вклинения мозга;
- 4) очаговые неврологические симптомы.

Осуществляют люмбальную пункцию следующим образом: иглу (20 — 22-го калибра) вводят по средней линии между остистыми отростками позвонков $L_{in}—L_w$ или $L_{IV}—L_v$ (ориентиром служат гребни подвздошных костей). Пункцию необходимо проводить иглой с мандреном; жидкость следует выпускать медленно.

Цереброспинальную жидкость оценивают с момента ее получения; учитывают давление, под которым она вытекает, цвет, прозрачность. В норме ЦСЖ вытекает редкими каплями, бесцветна, прозрачна. В дальнейшем ее исследуют в лаборатории, где проводят микроскопию, посев на селективные питательные среды, бактериологическое исследование, микроскопию культуры, иммунологические тесты (латекс-агглютинацию, встречный электрофорез, ПЦР).

У здоровых новорожденных детей в 1 мкл ЦСЖ содержится 20 — 25 клеток, у здоровых детей первых 6 мес — 12 — 15 клеток, с 1 года — 1 — 5 клеток, представленных преимущественно

лимфоцитами. Повышенное содержание клеток в ЦСЖ называется плеоцитозом. Содержание белка в ЦСЖ у здоровых детей находится в пределах 0,10 — 0,33 г/л, содержание сахара 0,45 — 0,65 г/л (2,26 ммоль/л), хлоридов 7,0 — 7,5 г/л.

При менингитах выявляются следующие воспалительные изменения:

1) повышение ликворного давления: ЦСЖ вытекает струей или частыми каплями (более 40 — 60 кап./мин). При высоком содержании белка или блоке подболобочечного пространства ликвор вытекает редкими каплями;

2) изменение прозрачности: при менингитах бактериальной этиологии ликвор, как правило, мутный и имеет белую или желто-зеленую окраску;

3) плеоцитоз с преобладанием нейтрофилов, лимфоцитов или смешанный;

4) повышение содержания белка (4 г/л);

5) изменение содержания хлоридов и глюкозы. Обычно концентрация глюкозы в спинномозговой жидкости составляет $\frac{2}{3}$ концентрации глюкозы в плазме;

6) повышение уровня лактата.

По характеру экссудата менингиты делят на гнойные (менингиты бактериальной этиологии), характеризующиеся чаще нейтрофильным плеоцитозом, и серозные (менингиты преимущественно вирусной этиологии), при которых имеет место преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз.

Дифференциальная диагностика

При наличии у ребенка менингеального синдрома дифференциальный диагноз проводится между менингитом и синдромом менингизма, кровоизлиянием в мозг, субарахноидальным кровоизлиянием, опухолью головного мозга. Основным методом дифференциальной диагностики является исследование ЦСЖ.

При менингизме у больных ликворное давление также повышено, но ЦСЖ всегда прозрачная, бесцветная, количество клеток и концентрация белка в норме или понижены («разбавленный» ликвор). Характерна быстрая обратная динамика общемозговых и менингеальных симптомов (в течение 1 — 2 сут) на фоне проведения дегидратационной терапии.

Лечение

Принципы лечения менингеального синдрома приведены в подразд. 6.6.2 и 7.4.

Исход заболевания определяется своевременностью диагностики и адекватностью терапии.

6.9. Синдром острой надпочечниковой недостаточности

Синдром острой надпочечниковой недостаточности (син. острый аддисонический криз, острый аддисонов криз, гипoadренaловый криз) — остро развивающееся в результате воздействия чрезвычайных или патологических раздражителей экстремальное состояние, вызванное резким несоответствием между потребностью в кортикостероидах и их поставкой организму. Этот синдром возникает в результате снижения активности или повреждения одного или нескольких звеньев ГГНС и характеризуется снижением синтеза глюко- и минералкортикоидов, вследствие чего возникают усиленное выведение из организма солей натрия, задержка калия, прогрессирующее снижение АД. В данном подразделе рассмотрен только синдром острой надпочечниковой недостаточности (ОНН), ассоциированный с инфекционным процессом.

Этиология

Синдром ОНН у детей развивается чаще на фоне менингококковой, стрептококковой, стафилококковой инфекции, при гриппе, герпесвирусной инфекции, токсоплазмозе, листериозе. К развитию данного синдрома наиболее предрасположены *дети первых 3 лет жизни* в силу следующих причин:

1) у детей данного возраста имеет место физиологическая незрелость иммунной и других систем биологической защиты, что не обеспечивает высокой резистентности к микроорганизмам в целом;

2) у детей первых 3 лет жизни отмечается высокая проницаемость гистогематических барьеров, что способствует генерализации инфекции;

3) надпочечники детей грудного и раннего возраста морфофункционально незрелы, в связи с чем легко может возникнуть их глюкокортикостероидно-синтетическая несостоятельность.

У детей первых 3 лет жизни при наличии предрасполагающих факторов на фоне инфекционного процесса могут возникнуть проявления тотальной формы остро развившегося гипокортицизма. Выделить эту группу детей из популяции без проведения спе-

циальных исследований практически невозможно, поэтому каждого ребенка в возрасте до 3 лет (особенно 1-го года жизни) с острым инфекционным заболеванием следует считать потенциально опасным по развитию ОНН, и эта опасность выражена тем более, чем тяжелее протекает заболевание.

К группе высокого риска по развитию ОНН на фоне инфекционного процесса относятся *дети со стойкой тимомегалией*, поскольку у них наблюдается либо врожденная гипоплазия коры надпочечников, либо задержка развития дифенитивной коры, что сопровождается сниженным синтезом глюкокортикостероидов.

Следует обратить внимание и еще на одну группу — *детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников* (син. врожденной гиперплазией коры надпочечников; адреногенитальным синдромом). У этих детей наблюдается мозаичное и разнообразное сочетание гипо- и гиперкортицизма. От 90 до 95 % случаев врожденной дисфункции коры надпочечников связаны с различными мутациями, ассоциирующимися со снижением активности фермента 21-гидроксилазы. Средняя частота классической 21-гидроксилазной недостаточности в разных странах мира составляет 1: 5 000 — 1: 20 000, но в некоторых популяциях она значительно выше. Классическая недостаточность 21-гидроксилазы приводит к недостаточному синтезу кортизола и избыточному синтезу андрогенов. Наряду с этим снижается и синтез минералокортикоидов. Дефицит синтеза этих стероидов на фоне инфекционного процесса приводит к возникновению угрожающих жизни состояний, обусловленных гипокортицизмом. Особенно опасна встречающаяся у мальчиков сольтертяющая форма врожденной дисфункции коры надпочечников.

Патогенез и патоморфология

Как известно, ГКС участвуют в разных метаболических процессах, в частности, поддерживают в организме нормальный уровень глюкозы, регулируют белковый и жировой обмен, а в больших дозах оказывают влияние на обмен воды и электролитов. Глюкокортикостероиды во многих случаях играют перmissive роль, т. е. не влияя на какой-либо процесс самостоятельно, делают возможным его регуляцию другими факторами и в силу своей многообразной регулирующей роли обеспечивают реакцию организма на неблагоприятные воздействия. Они поддерживают нормальный тонус коры головного мозга и уровень АД. Выключение секреции ГКС приводит к быстрому исчезновению запасов гликогена в печени и мышцах, уменьшению содержания глюкозы в крови, снижению скорости образования углеводов из белков. При снижении уровня ГКС уменьшается сердечный выброс, расширяются артериолы, снижается реакция на адреналин.

Острая надпочечниковая недостаточность на фоне инфекционного процесса (чаще на фоне бактериальных инфекций), как правило, развивается в результате геморрагического инфаркта надпочечников. Это состояние называют синдромом Уотерхауса—Фридериксена. В возникновении данного синдрома главную роль играет ДВС. Наиболее частой причиной синдрома Уотерхауса—Фридериксена является менингококкемия, т.е. менингококковый сепсис.

При морфологическом исследовании детей, погибших от менингококковой) сепсиса, в надпочечниках обнаруживают массивные кровоизлияния, тромбоз сосудов, некроз коры. Некроз надпочечников при синдроме Уотерхауса—Фридериксена бывает двусторонним, тотальным или субтотальным. Вне очагов некроза в definitivaльной коре иногда выявляются аденомы, а в области фетальной коры гигантские клетки, которые принято относить к проявлениям компенсаторных реакций при повышенной потребности организма детей в ГКС.

Клиническая картина

Клинические проявления ОНН характеризуются признаками гиповолемического шока с гастроинтестинальным синдромом. При развитии *синдрома Уотерхауса — Фридериксена* с самого начала заболевания появляются опасные симптомы. Возникают высокая, быстро нарастающая температура, рвота, резкая вялость. Нарушается периферическое кровообращение. С первых часов заболевания появляется цианоз в форме пятен, напоминающих синюшные пятна трупа. На коже часто обнаруживаются петехии; могут появиться звездчатые геморрагические высыпания с некрозом в центре (см. подразд. 7.5). Быстро возникает нарушение сознания, и в течение нескольких часов у ребенка развивается кома. Возможны судороги. Появляется дыхание Чейна — Стокса. Артериальное давление не определяется.

В некоторых случаях гипoadреналовый криз развивается у детей при хронической надпочечниковой недостаточности. Это чаще всего наблюдается у *грудных детей с тимомегалией*. Симптомы ОНН у них, как правило, появляются в периоде реконвалесценции тяжело протекавших острых инфекционных заболеваний, чаще в вечернее и ночное время. Проявлениями ОНН являются: гипотермия (температура тела ниже 36 °С), брадикардия, тошнота, многократная рвота, адинамия, мышечная и артериальная гипотония, олиго- и анурия. У детей выражены вялость, сонливость, бледность, Мраморность кожи, появляется липкий холодный пот, покрывающий лицо и волосистую часть головы, нитевидный пульс. Сердечные тоны глухие.

У детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников состояние ухудшается спустя 2 недели после рождения. Появляется рвота, дети отказываются от еды, масса тела снижается. Возникают сонливость, адинамия, тахикардия. Эти явления объясняются потерей NaCl и развитием экзикоза. Характер стула не изменен. При отсутствии адекватной терапии развивается кома, и больной погибает.

Диагностика

Острую надпочечниковую недостаточность прежде всего диагностируют на основании клинических проявлений. Помощь в диагностике могут оказать данные лабораторных исследований. Для ОНН характерны гипогликемия, гипонатриемия, гиперкалиемия, легкий метаболический ацидоз; может обнаружиться гипохлоремия.

При исследовании гормонального профиля выявляется низкий базальный уровень сывороточного кортизола (менее 50 мкг/л) и альдостерона.

Однако в большинстве случаев при синдроме Уотерхауса—Фридериксена во время инфекционного процесса как на фоне тимомегалии, так и без нее ОНН развивается настолько быстро, что можно не успеть провести дополнительные исследования. Поэтому диагностическое обследование не должно задерживать лечения угрожающего состояния.

Дифференциальная диагностика

Острую надпочечниковую недостаточность дифференцируют с кишечными инфекциями, отравлениями, коматозными состояниями различного генеза, острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Острая надпочечниковая недостаточность может напоминать вирусный гастроэнтерит на фоне высокой температуры тела. Появление изменений психического статуса (сонливость, делирий) вызывает подозрение на заболевание ЦНС, синдром Рея.

Упорная, нарастающая с 1-х суток жизни рвота может быть признаком сольтеряющей формы врожденной дисфункции коры надпочечников. При этом состоянии необходимо провести дифференциальную диагностику с врожденным пилоростенозом и пилороспазмом.

Появление срыгиваний и рвоты с 1-х суток жизни возможно также при дисахаридазной недостаточности, патологии ЦНС гипоксического, травматического или инфекционного характера.

Основными принципами лечения ОНН являются заместительная терапия ГКС, инфузионная терапия, коррекция электролитных расстройств, лечение заболеваний, вызвавшими декомпенсацию (манифестацию) процесса и симптоматическая терапия. Регидратацию и коррекцию электролитных нарушений следует начать немедленно.

Инфузионную терапию проводят при выраженных клинических признаках эксикоза. Используют 0,9 % раствор натрия хлорида (10 — 30 мл/кг) и 5 — 10 % раствор глюкозы (из расчета 2 — 4 мл на 1 кг массы тела; при уровне глюкозы в крови более 3 ммоль/л — до исчезновения признаков гипогликемии). Эти растворы вводятся внутривенно капельно медленно.

При тяжелых нарушениях микроциркуляции показано внутривенное капельное введение 10 % раствора альбумина или свежемороженой плазмы (10 мл на 1 кг массы тела) 1 раз в сутки до исчезновения клинических признаков ОНН. При тяжелом ацидозе ($\text{pH} < 7,1$) проводится коррекция нарушенного кислотно-основного состояния.

При ОНН противопоказано назначение любых инфузионных средств, содержащих калий!

Наряду с этим проводится *заместительная гормональная терапия*. Она начинается с назначения высоких доз гидрокортизона (5 — 10 мг на 1 кг массы тела), при этом половину дозы вводят внутривенно, половину дозы — внутримышечно. При отсутствии повышения АД дозу увеличивают до получения стойкого терапевтического эффекта.

Начиная со 2-х суток гидрокортизон вводят внутримышечно по 50 — 100 мг/сут в 2 — 3 приема. При врожденной дисфункции коры надпочечников необходимо дополнительно назначать минералкортикоиды — дезоксикортикостерона ацетат в дозе 1 — 5 мг 1 раз в сутки, который начинают вводить начиная со 2-х суток.

В дальнейшем при отсутствии клинических и лабораторных признаков ОНН дозу ГКС снижают на 30 — 50% с одновременным снижением кратности инъекций каждые 2 — 3-е суток до поддерживающей дозы.

В последующем больных переводят на прием лекарственных средств внутрь в эквивалентных дозах.

При ОНН, возникшей на почве кровоизлияния в надпочечники (синдром Уотерхауса — Фридериксена), и тимомегалии дефицита минералокортикоидов, как правило, не возникает, в связи с чем ГКС используют только в момент шока и артериальной гипотонии в течение 1 — 3 сут, а минералокортикоиды не применяют.

Прогноз

При синдроме ОНН прогноз серьезен, но своевременное адекватное лечение компенсирует нарушенные функции.

6.10. Синдром Рея

Синдром Рея — токсическая энцефалопатия с острой печеночной недостаточностью и жировой дегенерацией внутренних органов. У детей и подростков до 18 лет синдром Рея возникает с частотой до 6 случаев на 100 000 детей. Большинство больных — представители европеоидной расы, а половина заболевших до 1 года — негроидной.

Этиология

Синдром Рея чаще развивается при гриппе В и ветряной оспе, реже — при парагриппе, эпидемическом паротите, энтеровирусной, герпетической, РС-вирусной инфекциях. В ряде стран установлена связь синдрома Рея с отравлением афлатоксином. Вместе с тем эпидемиологические данные указывают на возможную связь патогенеза заболевания с приемом ацетилсалициловой кислоты. Отказ от использования этого препарата в качестве жаропонижающего средства при инфекциях у детей до 14 лет привел к резкому сокращению частоты возникновения синдрома Рея.

Патогенез и патоморфология

В основе патогенеза синдрома Рея лежит гипераммониемия (более 300 мкмоль/л), к которой предрасполагают врожденные дефекты цикла обмена мочевины (дефицит активности орнитинкарбамилтрансферазы или карбамилфосфатсинтетазы). При этом возникают дефицит энергии, дисфункция и дезорганизация митохондрий, определяемая при электронной микроскопии, жировое перерождение гепатоцитов с отсутствием в них гликогена без признаков воспаления. Масса головного мозга за счет отека-набухания увеличивается на 20 %.

Клиническая картина

Развитию синдрома Рея обычно предшествует вирусная инфекция. Через 3 — 5 сут (как правило, на фоне нормальной температу-

Стадии синдрома Рея (по F.Lovejoy, 1974)

Стадия	Клиническое проявление	Проявление на ЭЭГ
I	Вялость, сонливость, рвота, нарушение функции печени, нормальный уровень аммиака	Преобладание 0-волн
II	Возбуждение, дезориентация и беспокойство, гипервентиляция, тахикардия, дисфункция III пары черепных нервов, гиперрефлексия, рефлекс Бабинского +, повышение уровня аммиака	Преобладание 5-ритма
III	Снижение чувствительности, поза декортикации, прогрессирование дисфункции III пары черепных нервов при сохранении зрачкового рефлекса	Высокоамплитудные 5-волны
IV	Кома, поза децеребрации, прогрессирующее исчезновение рефлексов ствола головного мозга с расширением зрачков и отсутствием реакции, исчезновение окуловестибулярного рефлекса	Понижение вольтажа 5-волн
V	Отсутствие спонтанного дыхания, арефлексия, отсутствие реакции на раздражители	Изоэлектрическая линия

ры тела) появляется многократная рвота, сопровождающаяся угнетением сознания. Различают пять стадий развития синдрома Рея (табл. 6.16).

Помимо этого у больных могут наблюдаться судороги, признаки повышения внутричерепного давления. Печень увеличена, плотная на ощупь. Гепатомегалия становится максимально выраженной к 5 — 7-м суткам заболевания. Появление желтушной окраски кожи и слизистых оболочек для синдрома Рея не характерно, но геморрагический синдром при этом заболевании наблюдается часто.

Диагностика

Синдром Рея верифицируется на основании данных клинической картины и лабораторных исследований. При биохимическом исследовании крови выявляются повышение уровня трансаминаз (превышающее норму в 3 — 4 раза и более) и концентрации аммиака, увеличение протромбинового времени, гипогликемия, ацидоз.

Синдром Рея дифференцируют с безжелтушной формой вирусного гепатита, печеночной комой при хронических заболеваниях печени, реяподобными синдромами — наследственными заболеваниями обмена веществ в цикле мочевины.

Лечение

Больной с синдромом Рея подлежит госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. Основными лечебными мероприятиями являются: устранение отека мозга (маннитол, глицерин, фуросемид, ограничение объема Инфузионной терапии, ИВЛ в режиме гипервентиляции), коррекция метаболических нарушений (введение глюкозы при гипогликемии, цитруллин, лактулезы для восстановления нарушенного обмена аммония), коррекция дефицита факторов свертывания крови (переливание свжезамороженной плазмы, введение витамина К).

Прогноз

Прогноз тем хуже, чем выше первоначальная концентрация аммиака. На I и II стадиях смертность практически равна нулю, а на V стадии достигает 80—100 %. В последние годы при применении методов активной дезинтоксикации летальность при синдроме Рея снизилась с 80 до 15 %.

6.11. Энтеритический (гастроэнтеритический) синдром

Энтерит (от греч. enteron — кишка) — воспалительное или воспалительно-дистрофическое поражение тонкого кишечника, клиническим эквивалентом которого является диарея. В зависимости от длительности процесса различают острый и хронический энтерит. Изолированный острый энтерит наблюдается достаточно редко. В клинической практике чаще встречается острый гастроэнтерит или энтероколит (сочетание энтерита с воспалительными изменениями желудка и толстой кишки соответственно).

Существуют выраженные индивидуальные различия в объеме и плотности кала у детей в зависимости от возраста. Испражнения здорового грудного ребенка, находящегося на грудном вскармливании, имеют золотисто-желтую окраску, кисловатый запах и консистенцию горчицы. У здоровых детей при искусственном вскарм-

мливании испражнения светло-желтого цвета, иногда с серовато-глинистым оттенком, часто имеют неприятный гнилостный запах, замазкообразную консистенцию, иногда бывают оформлены.

У грудных детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, частота испражнений может совпадать с частотой кормлений, достигая 7—10 раз в сутки. У детей первых 3 лет жизни ежедневно образуется кал в количестве 5—10 г на 1 кг массы тела. Частота испражнений в этом возрасте — 1—2 раза в сутки. К 3 годам объем кала достигает нормы взрослых — 100 г/сут, и с этого возраста объем испражнений в количестве более 200 г/сут и разжижение консистенции кала соответствуют определению диареи.

Диарея определяется как утрата твердой консистенции и увеличение частоты стула. В зависимости от продолжительности диарею условно подразделяют на острую (до 2 недель) и хроническую (более 3 недель). Острая диарея в большинстве случаев является результатом кишечной инфекции.

Этиология

Энтеритический синдром чаще имеет инфекционную природу. Его причиной могут бактерии (возбудители холеры, брюшного тифа, сальмонеллеза, эшерихоза, стафилококки и др.), вирусы (ротавирусы, вирусы Коксаки, аденовирусы и др.), грибы (*Candida albicans* и др.), простейшие (криптоспоридии, лямблии и др.). Энтеритический синдром может быть также проявлением аллергии, отравления (грибами, солями тяжелых металлов, лекарственными средствами).

Патогенез и патоморфология

Современная патогенетическая классификация предусматривает разделение диарей на осмотическую, секреторную, инвазивную. Каждая из них имеет определенные клинические проявления.

Осмотическая диарея чаще развивается в результате повреждения функционально активных клеток апикальных отделов ворсинок тонкой кишки вирусами (ротавирусами, реовирусами и др.). Следствием является уменьшение абсорбирующей поверхности кишечной стенки, снижение активности дисахарид аз и транспорта натрия. Это сопровождается повышением осмолярности содержимого в дистальном отделе кишечника за счет накопления осмотически активных дисахаридов, что приводит к задержке жидкости в просвете тонкой кишки.

Содержание в фекалиях натрия при этом обычно остается в пределах нормы. Таким образом, пусковыми механизмами развития острой диареи осмотического типа являются гиперосмолярность химуса и нарушение реабсорбции воды и электролитов из просвета кишечника в результате нарушения мембранного (за счет поражения патогенами энтероцитов) и полостного (дефицит панкреатических ферментов) пищеварения с развитием дисахаридазной (преимущественно лактазной) недостаточности. Это сочетается с бактериальным брожением углеводов, в результате чего возникают метеоризм, усиление перистальтики кишечника, боль в животе.

Секреторная диарея возникает в результате поражения кишечника возбудителями, выделяющими энтеротоксины (холерный вибрион, энтеротоксигенные эшерихии), а также, как показали результаты современных исследований, ротавирусом. Энтеротоксин воздействует на регуляцию ферментных систем кишечных крипт, нарушая абсорбцию NaCl, увеличивая активность аденилатциклазы в эпителиоцитах кишечной стенки и усиливая секрецию Na^+ , K^+ , HCO_3 и воды (более 10 мл на 1 кг массы тела в час). В результате концентрация натрия в фекалиях превышает нормальное содержание (10 — 50 ммоль/л) в 2 — 3 раза, что и приводит к гиперсекреции воды в просвет кишечника. Таким образом, основными пусковыми механизмами энтеритического синдрома при острой диарее секреторного типа являются гиперсекреция и нарушение всасывания воды и электролитов (хлора, калия, натрия) энтероцитами в результате активации аденилатциклазы (под воздействием секреторных агентов — бактериальных токсинов, а также простагландинов, серотонина, кальцитонина и других биологически активных веществ, высвобождаемых при воспалении).

Инвазивная (экссудативная) диарея развивается под воздействием некоторых возбудителей (шигеллы, сальмонеллы, энтеропатогенные эшерихии и др.), которые одновременно вызывают нарушение пищеварения, всасывания и других функций слизистой оболочки кишечника, усиливая секрецию и тормозя абсорбцию из кишечника воды и электролитов. Инвазивная диарея приводит к развитию изотонического обезвоживания. Она возникает в основном при бактериальных кишечных инфекциях, хотя может быть спровоцирована гельминтами и простейшими (лямблиями, криптоспоридиями).

Повреждение эпителия с последующим развитием воспаления возбудители инвазивной диареи вызывают за счет различных механизмов:

- 1) действия цитотоксинов;
- 2) адгезии к эпителию;
- 3) внедрения в слизистую оболочку;
- 4) развития ГЗТ.

Основными пусковыми механизмами энтеритического синдрома при диарее инвазивного типа являются адгезия, колонизация и инвазия бактериальных и других агентов в эпителий кишечника с развитием воспалительного процесса. Это вызывает нарушение всасывания воды и электролитов из просвета кишечника и повышение экссудации воды и электролитов через поврежденную воспалительным процессом слизистую оболочку кишечника. Нарушение всасывания воды из просвета кишечника происходит в результате усиления перистальтики, быстрой эвакуации химуса, гиперосмолярности (за счет продуктов воспаления и нарушенного пищеварения белка и углеводов).

В зависимости от степени инвазии инфекционного агента различают три типа инвазивных диарей (табл. 6.17).

Ограниченное инвазивное цитотоксическое взаимодействие сопровождается колонизацией плазматической мембраны с повреждением эпителия, возникновением умеренно выраженных катарально-десквамативных изменений и эрозий.

При инвазивном цитотоксическом взаимодействии возможны два варианта изменений: с проникновением в эпителий и через эпителий.

В первом случае определяется внутриэпителиальное размножение и распространение бактерий, сопровождающееся цитопатическими изменениями, эрозиями, резко выраженным воспалением, которое может носить катаральный, фибринозно-некротический или фолликулярно-язвенный характер вплоть до развития на заключительном этапе заболевания рубцевания.

При втором типе начальная инвазия через эпителий с размножением в собственной пластинке слизистой оболочки и макрофагах с развитием аналогичных вариантов воспаления сменяется генерализацией инфекции, о чем будет свидетельствовать спленомегалия; возможно также возникновение септико-пиемических очагов. Воспаление при данных инфекциях, вызываемых сальмонеллами, иерсиниями, клебсиеллой, носит гранулематозный характер (по типу ГЗТ), что связано с нарушением фагоцитоза и внутриклеточным размножением бактерий.

Установлено, что один и тот же возбудитель острой кишечной инфекции (например, сальмонеллы, кампилобактер, стафилококк, клостридии) способен вызывать разный тип диареи. Это может быть инвазивный тип диареи с развитием воспалительного процесса в кишечнике, при инфицировании штаммами этих же бактерий, способными продуцировать энтеротоксины, — секреторный, а при сохранении у них способности к инвазии — смешанный инвазивно-секреторный.

Тип диареи может опосредовано указывать не только на возможный этиологический фактор, но и позволяет дифференцированно подходить к терапевтической, патогенетически обоснован-

Механизмы инвазивных диарей (по В. И. Покровскому, 1989)

Степень инвазивности	Механизм диарей	Микроорганизм	Морфологическое изменение	Бактериемия
Низкая	Ограниченно инвазивный цитотоксический	Энтеропатогенные и энтероадгезивные <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Cryptosporidium spp.</i> , <i>Lambliа intestinalis</i> , гельминты	Колонизация эпителиоцитов, разрушение микроворсинок. Умеренное воспаление, эрозии эпителия	Возможна
Средняя	Инвазивный цитотоксический с проникновением в эпителий	<i>Schigella spp.</i> , энтероинвазивные и энтерогеморрагические <i>E. coli</i> , <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Clostridium difficile</i>	Внутриэпителиальное размножение и распространение с цитопатическими изменениями, эрозиями и резко выраженным воспалением	Отсутствует
Высокая	Инвазивный цитотоксический с проникновением через эпителий	<i>Salmonella spp.</i> , <i>Yersinia spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>	Начальная инвазия через эпителий с размножением микроорганизмов в собственной пластинке, макрофагах; генерализация инфекции; воспаление по типу ГЗТ	Регистрируется постоянно

ной тактике даже при одной и той же нозологической форме кишечной инфекции.

При определении типа диареи следует также учитывать, что осмотический компонент (гиперосмолярность химуса и бродильный процесс) может быть результатом нарушения как пристеночного пищеварения, так и внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Таким образом, в основе этиологии и патогенеза пускового механизма диареи инвазивного типа лежит воспалительный процесс в любом отделе ЖКТ и эндотоксикоз (токсемия).

У ряда больных может наблюдаться смешанный тип диареи. Этот тип возникает, как правило, при микст-инфекции (бактериальной или вирусно-бактериальной) или развивается в динамике заболевания, например при присоединении выраженного осмотического компонента при энтеропатогенном эшерихиозе в результате ферментативной недостаточности.

При энтеритическом синдроме в воспалительный процесс может вовлекаться как весь тонкий кишечник, так и отдельный его участок.

По характеру воспаление бывает катаральным, фибринозным, гнойным, некротическим и некротическо-язвенным.

Катаральное воспаление характеризуется гиперемией, отеком слизистой оболочки и подслизистого слоя, гиперплазией бокаловидных клеток, иногда дистрофическими изменениями энтероцитов на вершинах ворсинок.

При *фибринозном воспалении* слизистая оболочка некротизирована, пропитана фибринозным экссудатом, который образует серовато-желтую неотделяющуюся пленку. Собственная пластинка слизистой оболочки и подслизистая основа отечны, инфильтрованы лейкоцитами; среди клеток много лимфоцитов. Фибринозный энтерит часто сочетается с поражением толстой кишки. Данные патологические изменения называют псевдомембранозным энтероколитом.

При развитии *гнойного процесса* происходит диффузное пропитывание стенки тонкой кишки гноем (флегмона) или формирование мелких абсцессов на месте лимфоидных фолликулов. Такой процесс наблюдается, например, при иерсиниозе. В слизистой оболочке при гнойном процессе выявляются скопления нейтрофильных гранулоцитов, окруженные эпителиодными клетками, гистиоцитами, лимфоцитами.

Для *некротического процесса* характерны деструктивные изменения.

При *некротическо-язвенном* процессе на слизистой оболочке тонкого кишечника образуются эрозии и язвы. Такой процесс может развиваться при поражении слизистой оболочки *Clostridium perfringens*, а также стафилококком.

Основными клиническими проявлениями энтеритического (гастроэнтеритического) синдрома являются: снижение аппетита вплоть до анорексии, тошнота (рвота), боли в животе, диарея, признаки обезвоживания. При прочих равных условиях обезвоживание бывает выражено тем более, чем меньше возраст ребенка (см. подразд. 6.6.3).

У больных с проявлениями острого энтеритического (гастроэнтеритического) синдрома, как правило, повышается температура тела, возникает головная боль. Дети бледны, глаза запавшие, язык сухой (шпатель прилипает к языку), обложен белым налетом, живот вздут. В первые 2 — 3 сут стул может быть до 10 — 15 раз в сутки, пенистым, с резким запахом; кал обильный (полифекалия), водянистый, желтого или желто-зеленого цвета, с примесью небольшого количества прозрачной слизи (в виде комочков или хлопьев). В фекалиях могут обнаруживаться непереваренные комочки пищи, а также белые комочки, являющиеся мылами жирных кислот.

В зависимости от типа диареи клиническая картина имеет некоторые различия.

Так, при *диарее осмотического типа*, когда в патологический процесс вовлекается только тонкий кишечник, имеют место явления энтерита или гастроэнтерита с развитием эксикоза разной степени и проявления метеоризма, следствием которого может быть боль в животе.

При *острой диарее секреторного типа* в процесс также вовлекается только тонкий кишечник, но явления метеоризма и боль отсутствуют. При такой диарее у больных нарушается терморегуляция, при этом может быть как умеренная лихорадка, так и гипотермия. Характерным признаком диареи секреторного типа является быстро прогрессирующий эксикоз вплоть до развития алгидного состояния, типичного для холеры.

Диарея инвазивного типа, сопровождающаяся вовлечением в патологический процесс любого отдела кишечника, может иметь полиморфную картину с клиническими признаками как энтерита, так и гастрита или колита. При среднетяжелых и тяжелых формах диареи инвазивного типа выявляется любой из клинических вариантов инфекционного токсикоза: нейротоксикоз, токсикоз с эксикозом, ИТШ (см. подразд. 6.6).

Диагностика

Диагноз заболевания основывается на данных эпидемиологического анамнеза, личного и семейного анамнеза ребенка, кли-

нической картины и данных дополнительных методов исследования.

При инфекционной этиологии энтеритического (гастроэнтеритического) синдрома помощь оказывает копрологическое исследование, при котором в фекалиях выявляются лейкоциты, эпителиальные клетки, большое количество жирных кислот, зерен крахмала (вне- и внутриклеточного), мышечных волокон и мыла (соли жирных кислот), растворимые белки. Следует отметить, что указанные копрологические изменения характерны для острой диареи инвазивного типа, в то время как при острой диарее осмотического и секреторного типов копрологические признаки воспаления и патологические примеси в фекалиях отсутствуют. Исследование периферической крови при острой диарее осмотического и секреторного типов также не выявляет признаков, характерных для острого воспаления, в то время как при диарее инвазивного типа в крови обнаруживают нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличенную СОЭ.

Дифференциальная диагностика

У детей раннего возраста часто встречаются острые функциональные диареи как результат алиментарной диспепсии, обусловленной несоответствием объема и состава пищи физиологическим возможностям пищеварения ребенка (перекорм пищей с избытком углеводов, белков или жиров, некачественная или неадекватная возрасту пища). В пользу диагноза свидетельствует связь диареи с пищевой погрешностью, умеренная выраженность диспепсии и отсутствие лихорадки, интоксикации при хорошем самочувствии ребенка, быстрая обратная динамика симптомов на фоне диетотерапии.

Причиной внезапной диареи, сочетающейся с рвотой и тяжелой интоксикацией, может быть острое отравление холинергическими средствами, адреноблокаторами, фторурацилом, колхицином, грибами, тяжелыми металлами). Необходимы тщательный сбор анамнеза, токсикологическое обследование.

Наряду с острыми диарями существуют и хронические. Дифференциальная диагностика острой и хронической диареи основывается на продолжительности существования у больного этого феномена. Причины хронической диареи различаются в зависимости от возраста. У грудных детей хроническая диарея может быть обусловлена первичным и вторичным синдромом мальабсорбции, анатомическими аномалиями. Такая диарея, в частности, наблюдается у детей, больных муковисцидозом, экссудативной энтеропатией, детей с лактазной недостаточностью, больных целиакией.

У детей дошкольного и школьного возраста к рецидивирующим поносам может приводить синдром раздраженной кишки (характерен для детей с вегетососудистой дисфункцией). У детей с нервно-артритическим диатезом диарея нередко сопровождается ацетонемической рвоту. Частой причиной рецидивирующих диарей у детей являются хронические воспалительные заболевания пищеварительного тракта, в том числе хронический или реактивный панкреатит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, хронический энтероколит. Из инфекционных агентов хроническую диарею вызывают лямблии и стронгилоиды. У подростков, страдающих хронической диареей, ее причиной может быть злоупотребление слабительными средствами.

В диагностике заболевания широко используются бактериологический метод исследования фекалий, ПЦР, РСК, ИФА, реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), РНГА.

Находясь у постели больного ребенка с жалобами на жидкий и(или) учащенный стул, врач должен прежде всего ответить на вопрос: имеет ли место у больного энтеритический синдром и какой патогенетический тип диареи преобладает (секреторный, осмотический, инвазивный)? В зависимости от этого будет определяться план лечения пациента.

Лечение

Методы лечения энтеритического (гастроэнтеритического) синдрома рассмотрены в подразд. 7.7 и 9.10.

Прогноз

При своевременном лечении прогноз благоприятный.

Контрольные вопросы

1. Перечислите общие проявления БОС.
2. Какие механизмы лежат в основе БОС у больных ОРЗ?
3. Назовите инфекционные агенты, вызывающие БОС у детей.
4. Чем отличается острый обструктивный бронхит от острого бронхолита?
5. Перечислите диагностические критерии хронического бронхолита с облитерацией.
6. Назовите основные мероприятия, используемые в купировании БОС на фоне ОРИ.
7. Какие инфекционные агенты могут вызвать развитие ГУС?
8. Охарактеризуйте патогенез ГУС.
9. Перечислите основные клинические проявления ГУС.

10. Составьте программу обследования при подозрении на развитие ГУС.
11. Каковы основные принципы лечения ГУС?
12. Дайте определение ДВС-синдрома.
13. Перечислите диагностические критерии ДВС-синдрома.
14. Каковы патогенетические механизмы ДВС-синдрома?
15. Какое лечение проводится при ДВС-синдроме и на чем оно основано?
16. Перечислите клинические проявления синдрома дистального колита.
17. Назовите клинические особенности синдрома дистального колита у детей первых 3 лет жизни.
18. Перечислите диагностические критерии синдрома инфекционно-мононуклеоза.
19. Какие возбудители вызывают синдром инфекционного мононуклеоза?
20. Чем обусловлены изменения периферической крови при синдроме инфекционного мононуклеоза?
21. Какие анатомо-физиологические особенности детей первых 3 лет жизни предрасполагают к развитию инфекционного токсикоза?
22. Дайте определение нейротоксикоза.
 23. Какие инфекционные агенты чаще всего вызывают нейротоксикоз?
24. Каков патогенез нейротоксикоза?
25. Какие стадии нейротоксикоза вам известны?
26. Какие терапевтические мероприятия проводят при нейротоксикозе? Как их обосновывают?
27. В чем заключается опасность люмбальной пункции при нейротоксикозе и когда ее можно проводить?
28. Что представляют собой токсикоз с эксикозом?
29. Охарактеризуйте патогенез токсикоза с эксикозом.
30. Перечислите диагностические критерии степеней и видов дегидратации.
31. Как рассчитать необходимое количество жидкости, в которой нуждается ребенок с эксикозом?
32. На чем основан метод оральной регидратации? Какие растворы используются при ее проведении?
33. В каких случаях при токсикозе с эксикозом показана парентеральная инфузионная терапия?
34. Каковы принципы Инфузионной терапии при токсикозе с эксикозом?
35. Дайте определение ИТШ.
36. Каковы этиология и патогенез ИТШ?
37. На основании каких клинических признаков можно заподозрить развитие ИТШ?
38. Назовите принципы терапии ИТШ.
39. Дайте определение синдрома круп.
40. Какие инфекционные агенты могут вызвать развитие синдрома крупа?

41. Каков патогенез синдрома крупа при ОРВИ?
42. В чем состоят отличия синдрома крупа при ОРВИ и дифтерии?
43. Дайте характеристику и обоснование терапевтическим мероприятиям при синдроме крупа.
44. Каковы причины возникновения менингеального синдрома у детей?
45. Назовите клинические проявления менингеального синдрома.
46. В чем состоят особенности менингеального синдрома у грудных детей?
47. При возникновении каких клинических симптомов у ребенка, больного менингитом можно говорить о присоединении энцефалита?
48. Какие существуют показания и противопоказания к проведению люмбальной пункции при менингите у детей?
49. Какие изменения в ликворе выявляются при менингитах?
50. Что такое менингизм?
51. Что понимают под термином «острая надпочечниковая недостаточность»?
52. Каковы причины развития ОНН при детских инфекциях?
53. Назовите клинические проявления ОНН.
54. На основании каких критериев диагностируется ОНН?
55. Охарактеризуйте принципы терапии и профилактики ОНН.
56. Назовите причины развития синдрома Рея у детей.
57. На основании каких критериев можно диагностировать синдром Рея?
58. Охарактеризуйте основные принципы лечения и профилактики синдрома Рея.
59. Каковы причины возникновения энтеритического синдрома у детей?
60. Перечислите клинические проявления энтеритического синдрома.
61. Перечислите патогенетические и клинико-лабораторные критерии осмотической, секреторной и инвазивной диареи.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Все болезни человека по этиологическому принципу делятся на инфекционные и неинфекционные. Инфекционные болезни — это обширная группа заболеваний человека, вызываемых микроорганизмами: бактериями, вирусами, простейшими и другими микроорганизмами. Доля инфекционных болезней составляет 70 % в структуре всей заболеваемости и более 80 % — в структуре младенческой смертности (В.Ф.Учайкин, 2000). В данном учебнике инфекционные болезни в зависимости от этиологии сгруппированы в две большие группы: бактериальные и вирусные. В гл. 7 рассмотрен ряд заболеваний бактериальной этиологии.

7.1. Дифтерия

Дифтерия (от греч. *diphthera*— кожа, пленка)— острое инфекционное заболевание, вызванное токсигенными штаммами *Corynebacterium diphtheriae*, протекающее с образованием фибриновых пленок в месте внедрения возбудителя, явлениями интоксикации, характерными осложнениями, обусловленными воздействием дифтерийного экзотоксина.

Дифтерия вне эпидемии встречается с частотой 1 — 2 случая на 100 000 чел. Летальность составляет 3,8 %, однако у детей раннего возраста приближается к 20 %.

Этиология

Corynebacterium diphtheriae относится к коринеморфным бактериям, широко распространенным в природе. Некоторые из них патогенны для человека и животных. Это прямые или слегка изогнутые неподвижные грамположительные палочки длиной 1 — 12 мкм и шириной 0,3 — 0,8 мкм, утолщенные на концах. По внешнему виду возбудители дифтерии напоминают булаву (от лат. *согупе* — булава). Спор и капсул они не образуют, на поверхности имеют фимбрии, облегчающие адгезию к эпителию слизистой оболочки. В мазках бактерии располагаются под углом друг к другу, формируя или скопления, или пары в виде латинских букв

«Х» и «У»). Наряду с типичными существуют карликовые, кокковидные, гигантские, нитевидные формы и др.

Дифтерийные палочки относятся к числу факультативных анаэробов. Они хорошо растут на питательных средах, содержащих аминокислоты, и окрашиваются любыми анилиновыми красителями. В зависимости от культурально-биохимических свойств выделяют три биовара *C. diphtheriae*: *gravis*, *mitis*, *intermedius*. В настоящее время установлено, что четкая зависимость между типом коринебактерий и формой вызванного им заболевания отсутствует, как отсутствует и связь между типом коринебактерий и степенью его эпидемиологической опасности.

Все биовары *C. diphtheriae* способны выделять идентичный экзотоксин, относимый к группе нейротоксинов и являющийся основным фактором вирулентности возбудителя, а также дермато-некротизин, гемолизин, гиалуронидазу и нейраминидазу, антифагоцитарные факторы. Заболевание вызывают только токсигенные штаммы *C. diphtheriae*, которые приобретают способность к выработке токсинов в результате фаговой инверсии, т. е. когда бактерии инфицируются бактериофагом, содержащим ген, кодирующий дифтерийный токсин.

C. diphtheriae хорошо переносят низкие температуры, высушивание, могут сохраняться в воде и молоке до 20 сут, в пыли — до 5 недель, на предметах — до 5—6 мес без потери патогенных свойств; наиболее долго они сохраняются в высохших дифтерийных пленках. В то же время *C. diphtheriae* чувствительны к воздействию высоких температур и основных дезинфицирующих средств, УФ-облучению, при кипячении погибают за 1 мин, в 2—3 % растворе хлорамина — моментально.

Эпидемиология

Дифтерия — антропонозная инфекция. Ее источником являются больные, которые становятся заразными с последнего дня инкубационного периода в течение последующих 15—25 сут, и носители токсигенных штаммов коринебактерий. Особую опасность представляют пациенты с дифтерией, протекающей под видом лакунарной ангины или ринита. Продолжительность носительства при дифтерии в среднем составляет 7—30 сут, но может продолжаться до 6 мес.

Основной путь передачи — воздушно-капельный, индекс контагиозности составляет около 20 % у непривитых и около 6 % у привитых. Дети 1-го года жизни болеют редко при условии существования у них пассивного иммунитета, полученного от матери. Восприимчивость к дифтерии контролируется антитоксическим иммунитетом. Иммунитет после перенесенной дифтерии нестой-

кий. До проведения массовой вакцинации заболевание чаще возникало в осенне-зимний период. В настоящее время сезонности возникновения дифтерии не наблюдается.

Патогенез и патоморфология

Входными воротами для *C. diphtheriae* служат слизистые оболочки ротоглотки и носовой полости, реже — конъюнктивальная оболочка, поврежденная поверхность кожи, слизистые оболочки половых органов. Через 2 — 4 сут инкубационного периода *C. diphtheriae* начинает выделять в окружающие ткани экзотоксин и ферменты, способствующие распространению экзотоксина (нейраминидазу, гиалуронидазу, некротоксин, гемолизин), а также ферменты, снижающие активность факторов местной защиты.

Дальнейшее развитие процесса зависит от наличия антитоксического иммунитета. В иммунном организме происходит нейтрализация токсина в области входных ворот и инфекционный процесс или не развивается, или протекает в виде бактерионосительства. В условиях отсутствия или недостаточной напряженности антитоксического иммунитета и функциональной неполноценности локальных естественных барьеров дифтерийный токсин попадает в лимфо- и кровотоки и разносится по организму, вызывая развитие как местных, так и системных проявлений заболевания.

Возбудитель, локализуясь в месте внедрения, инициирует воспаление. Дифтерийный токсин, ингибируя ацетилхолинэстеразу, вызывает избыточное накопление ацетилхолина в нервных синапсах стенок лимфатических и кровеносных сосудов. Это сопровождается нарушением проницаемости сосудов и отеком подлежащих тканей. Вышедший из русла фибриноген под влиянием тромбозина некротизированных клеток превращается в фибрин, в результате чего образуется типичная фибриновая пленка. В зависимости от прочности связи пленки с подлежащими тканями выделяют два типа фибринозного воспаления: крупозное и дифтеритическое.

При *крупозном воспалении* некротизирующему действию токсина подвергается только поверхностный эпителиальный слой. Крупозное воспаление развивается на слизистых оболочках, выстланных однослойным цилиндрическим эпителием и, соответственно, наблюдается в гортани, трахее и бронхиальном дереве. Непрочная связь эпителия с подлежащими тканями обуславливает легкое отделение пленки от *membrana propria*. Этому также способствует и наличие секрета многочисленных желез.

Дифтеритическое воспаление возникает на участках слизистых оболочек, выстланных многослойным плоским эпителием. Фибрин проникает как во все слои эпителия, так и глубоко в

подлежащие ткани, образуя плотную пленку. Прочная связь пленки и мягких тканей при дифтеритическом воспалении имеет важное патогенетическое значение, поскольку ее наличие облегчает всасывание токсина из места локализации коринебактерий в кровь и далее в лимфатические пути, тем самым способствуя возникновению токсических форм дифтерии. При изолированном крупозном воспалении токсические формы не развиваются.

При дифтеритическом воспалении в местном очаге обычно наблюдается отечность тканей, окружающих налеты. Регионарные лимфатические узлы, как правило, увеличены в размерах, полнокровны. При морфологическом исследовании в их фолликулах часто обнаруживаются некрозы. Развитие интоксикации и формирование специфических осложнений (миокардита, полинейропатии, нефроза, поражения надпочечников) обусловлено гематогенным и лимфогенным распространением дифтерийного токсина. Тяжесть осложнений, как и интенсивность местного воспаления, напрямую зависит от количества токсина, проникшего в кровь.

Начальным этапом развития органной патологии является фиксация циркулирующего в крови токсина на клеточных мембранах, имеющих особые рецепторы. Сначала возникает непрочная связь токсина с рецепторами. Адсорбированный на поверхности клеток токсин в этот период еще может быть нейтрализован антитоксическими антителами. В последующем образуется транспортная система, посредством которой фрагменты токсина перемещаются в цитоплазму. Функционирование клетки продолжается еще некоторое время, но дифтерийный токсин уже не может быть инактивирован. Основной причиной гибели клеток при дифтерии считается ингибирование процессов белкового синтеза и тканевого дыхания посредством вытеснения цитохрома b из клеточных структур.

Первой мишенью действия дифтерийного токсина является сердце. Сердечно-сосудистая система страдает при всех формах дифтерии. Наибольшая локализация токсина наблюдается под эндокардом — в области проводящей системы. В результате наступает дестабилизация сарколеммы, возникают дистрофические и некробиотические изменения кардиомиоцитов, начинаются массивная инфильтрация и резко выраженный отек интерстиция миокарда. При более тяжелом поражении мышечные волокна распадаются на отдельные сегменты. Быстрое разрастание соединительной ткани на месте погибших клеток с регенераторной гипертрофией прилежащих кардиомиоцитов приводит к очаговому кардиосклерозу. Клапанный эндокард обычно остается интактным. В проводящей системе сердца, интрамуральных нервных узлах происходят дистрофические изменения. В сосудах наблюдается лейкоцитарная инфильтрация стенок, тромбоз мелких артерий и вен, ка-

пиллярный стаз. Эти процессы могут явиться морфологической основой летального исхода как на ранних, так и на поздних сроках болезни.

Дифтерийный токсин поражает периферические нервы и практически не оказывает влияния на ЦНС. В основе полинейропатий лежит неврит с развитием дегенеративных процессов в миелиновой и шванновской оболочках, следствием которого является сегментарная демиелинизация и снижение скорости проведения нервных импульсов. Осевой цилиндр поражается в меньшей степени; этим можно объяснить благоприятный исход параличей при дифтерии. В патологический процесс прежде всего вовлекаются нервные образования, анатомически ближе расположенные к очагу инфекции.

Поражение почек сопровождается токсические формы дифтерии и всегда приводит к смертельным исходам. Повреждение тубулярного аппарата почек связано с реабсорбцией токсина нефротелием. Дегенеративные процессы развиваются преимущественно в эпителии извитых канальцев и петле Генле.

В остром периоде токсических форм дифтерии часто поражаются надпочечники, что ведет к глубоким расстройствам сердечно-сосудистой деятельности и может явиться причиной летального исхода. При морфологическом исследовании обнаруживаются полнокровие, участки кровоизлияний, которые могут быть настолько обширными, что орган превращается в кровавую кисту.

Для дифтерии дыхательных путей характерна отечность слизистой оболочки и рефлекторный спазм гортанных мышц, обусловленный воспалением. Дифтерия дыхательных путей часто способствует развитию пневмонии, вызванной активацией бактериальной флоры легких.

Клиническая картина

Инкубационный период при дифтерии колеблется от 2 до 10 сут. В зависимости от входных ворот инфекции различают дифтерию ротоглотки, дыхательных путей (гортани, трахеи, бронхов), носа, глаз, кожи, наружных половых органов.

Дифтерия ротоглотки. В настоящее время локализованная форма дифтерии ротоглотки встречается у 92 — 97 % больных, что является особенностью дифтерии привитых детей. Заболевание начинается остро с ухудшения самочувствия, подъема температуры до 37,1 — 37,8 °С, вялости, головной боли, бледности кожных покровов, появления жалоб на небольшую болезненность при глотании.

В ротоглотке обнаруживаются неяркая гиперемия с цианотическим оттенком, увеличение небных миндалин, сглаженность их

рельефа (за счет отека слизистой оболочки). Налеты на миндалинах появляются в 1-е сутки болезни. Вначале они имеют вид паутины или студнеобразной массы и легко снимаются, но затем превращаются в плотные пленки с гладкой белесоватой поверхностью, перламутровым блеском. Пленки возвышаются над поверхностью слизистой оболочки («плюс-ткань»), снимаются с трудом, а после отделения от поверхности миндалин на их месте появляются мелкоочечные кровоизлияния (симптом кровавой росы). Налеты чаще располагаются на обеих миндалинах, площадь их неодинакова.

При локализованной форме гиперемия ограничена областью миндалин и не распространяется на ротоглотку. По характеру налетов выделяют островчатую и пленчатую формы локализованной дифтерии ротоглотки.

При островчатой форме имеются отдельные участки налетов, расположенные в лакунах. Эту форму часто принимают за лакунарную ангину. При пленчатой форме налеты сплошь покрывают поверхность миндалин и быстро принимают характерный вид. Пленчатая форма протекает на фоне более выраженной интоксикации. Реакция регионарных углочелюстных лимфатических узлов умеренная: они увеличены в размерах, безболезненны. Перечисленные формы расцениваются как типичные.

Течение локализованной дифтерии ротоглотки обычно благоприятное; специфические осложнения обычно не развиваются или они проявляются минимально. При пленчатой форме могут появляться симптомы специфических осложнений (обычно это миокардит и(или) парез мягкого нёба). При лечении налеты исчезают в течение 1-й недели болезни, а без лечения сохраняются до 7 — 14 сут и исчезают самопроизвольно.

Распространенная форма характеризуется острым началом, фебрильной температурой, умеренными интоксикацией, болью в горле, не затрудняющей прием пищи, увеличением и болезненностью регионарных лимфатических узлов и налетами, выходящими за пределы миндалин — на нёбные дужки (рис. 4 цв. вклейки), нижние отделы мягкого нёба, боковые и заднюю стенки глотки. При этой форме отечность слизистой оболочки ротоглотки и подкожной клетчатки шеи отсутствует.

Течение распространенной формы, как правило, благоприятное, но осложнения наблюдаются чаще (у 13% заболевших) и бывают более тяжелыми. Обычно это бульбарные или краниобульбарные полинейропатии. Распространенная форма может переходить в комбинированную (чаще с поражением среднего уха или носа) или токсическую формы.

Субтоксическая форма занимает промежуточное положение между токсическими и нетоксическими формами дифтерии. Токсические признаки при данной форме выражены умеренно. Суб-

токсическая дифтерия характеризуется незначительно выраженным, как правило, односторонним отеком, располагающимся главным образом в области регионарных лимфатических узлов.

Токсическая форма протекает тяжело, характеризуется выраженной интоксикацией. Заболевание развивается остро, с резкого подъема температуры до 39—40 °С, появления озноба, бледности кожных покровов, повторной рвоты, головной боли, анорексии, значительного ухудшения самочувствия.

Налеты типичные, обычно распространяются за пределы миндалин. Характерно появление приторно-сладкого запаха изо рта. Ребенок жалуется на боль при глотании, болезненные ощущения в области шеи, хотя изменение подкожной клетчатки еще не визуализируется. Ранний симптом токсической формы — диффузный отек зева, появляющийся раньше налетов. Может возникнуть тризм жевательных мышц. Лимфатические узлы увеличены в размерах, уплотнены и болезненны.

Опорным диагностическим признаком токсической дифтерии ротоглотки является отек подкожной клетчатки шеи, который чаще выявляется к 2—3-м суткам болезни. Шея кажется утолщенной — «бычья шея» (рис. 7.1). Пальпация области отека безболезненна или нерезко болезненна, при поколачивании отек дрожит (симптом «желе»). В зависимости от выраженности отека шеи выделяют три степени токсической дифтерии ротоглотки.

При I степени отек достигает середины шеи, при II степени — ключицы, при III степени распространяется ниже ключицы на переднюю поверхность грудной клетки. В редких случаях отек может наблюдаться на спине в области лопаток или на лице.

Гипертоксическая дифтерия проявляется геморрагическим или молниеносным вариантом.

Геморрагическая дифтерия начинается как токсическая дифтерия III степени, но с более выраженными общими и местными симптомами. На 3—5-е сутки появляется геморрагический синдром как проявление ДВС-синдрома: налеты пропитываются кровью, приобретают черную окраску, на коже появляются петехиальные кровоизлияния, возникают носовые и кишечные кровотечения, кровотечения из мест инъекций, рвота «кофейной гу-



Рис. 7.1. Дифтерия ротоглотки, токсическая форма: отек подкожной клетчатки шеи

шей». Область отека подкожной клетчатки шеи может принимать розоватый оттенок.

Молниеносная (фульминантная) дифтерия характеризуется быстрым, катастрофическим нарастанием симптомов интоксикации, бурным прогрессированием местного процесса, возникновением острой сердечной недостаточности. Токсикоз при этой форме дифтерии опережает появление местных воспалительных изменений. Смерть может наступить на 3 —5-е сутки от начала заболевания на фоне острой сердечной недостаточности или ИТШ.

Помимо перечисленных встречаются *атипичные формы*. Одной из них является катаральная форма, при которой налеты отсутствуют и наблюдается только легкая гиперемия миндалин. Эта форма дифтерии часто не диагностируется. К другой атипичной форме относится бактерионосительство. Среди носителей различают носителей нетоксигенных и токсигенных штаммов дифтерийной палочки. Носителями токсигенных штаммов могут быть дети, переболевшие дифтерией.

Дифтерия дыхательных путей. Такая форма заболевания редко встречается как изолированная форма и чаще сочетается с поражением носа или ротоглотки. Дифтерия дыхательных путей (ларингит) может быть локализованной (дифтерии гортани) и распространенной (ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит). При дифтерии гортани пленки можно увидеть при лариноскопии. Течение дифтерийного крупа характеризуется последовательной сменой трех стадий: катаральной, стеногической, асфиксической (см. подразд. 6.7). В отличие от дифтерии ротоглотки заболевание развивается постепенно с умеренного повышения температуры, появления осиплости голоса. Интоксикация выражена незначительно, в зеве катаральные явления могут отсутствовать. В дальнейшем симптомы нарастают.

Своевременное введение противодифтерийной сыворотки позволяет остановить последовательное развитие стадий уже в 1-е сутки, однако в период обратного развития начинают отходить пленки, иногда значительных размеров, которые могут вызвать внезапную асфиксию при рефлекторном спазме гортани. Развитие нисходящего крупа, достигающего в некоторых случаях мелких бронхов, как правило, сопровождается ухудшением состояния, и процесс принимает неблагоприятное течение. Трахеостомия и интубация в таком состоянии обычно оказываются безрезультатными.

Дифтерия носа. Эта форма заболевания характеризуется заложенностью носа, серозно-геморрагическим отделяемым, раздражением крыльев носа и кожи верхней губы, отсутствием интоксикации (рис. 5 цв. вклейки). Температура тела, как правило, не повышается. В полости носа имеются фибриновые налеты или эрозии. Процесс чаще односторонний. Распространенная форма

дифтерии носа характеризуется вовлечением в патологический процесс околоносовых пазух.

Дифтерия глаз. Эта форма заболевания характеризуется острым началом с повышением температуры тела до 38 °С, умеренной отечностью век, обильным гнойным отделяемым из глаз, появлением серовато-желтых трудно отделяющихся налетов на гиперемизированной конъюнктиве.

Дифтерия кожи. Такая форма заболевания чаще встречается у детей 1-го года жизни.

Типично поражение кожи шеи, паховых складок, подмышечных впадин, за ушными раковинами. У новорожденных детей может возникнуть дифтерия пупочной ранки — в этой области появляются кровянистые корочки, возникает небольшая отечность окружающих тканей. Характерны симптомы общей интоксикации, повышение температуры тела. Иногда дифтерия пупочной ранки может сочетаться с рожистым воспалением, гангреной.

У детей старшего возраста поражение кожи при дифтерии возникает в области поверхностных ран, ссадин. Заболевание может протекать по типу локализованного процесса (без отека клетчатки) или токсической дифтерии (с отеком окружающих тканей). В большинстве случаев дифтерия кожи протекает без образования пленок по типу импетиго.

Дифтерия наружных половых органов. Дифтерия этой локализации может протекать в виде легкой атипичной формы (вульвит), распространенной и токсической формы.

При *атипичной форме* в области слизистой оболочки вульвы появляются гиперемия с цианотическим оттенком и фибриновые пленки. Увеличиваются паховые лимфатические узлы. При *распространенной форме* воспалительный процесс переходит на промежность и кожу вокруг ануса. *Токсическая форма* дифтерии наружных половых органов сопровождается отеком половых губ, подкожной клетчатки паховых областей, лобка, бедер.

Тяжесть дифтерии. В значительной степени тяжесть заболевания обусловлена развитием специфических поражений сердца, нервной системы и почек, которые традиционно рассматриваются как осложнения, но по существу относятся к клиническим проявлениям, максимально выраженным при тяжелых формах болезни.

Осложнения дифтерии. *Нефротический синдром.* К числу самых ранних осложнений относится нефротический синдром. Он возникает на высоте интоксикации и характеризуется выраженной протеинурией, цилиндрурией. Могут также возникнуть интерстициальный нефрит и ГУС (см. подразд. 6.2).

Поражение сердца. Для дифтерии характерно развитие миокардита. При возникновении данного осложнения появляются тахи- или брадиаритмия, границы сердца расширяются, сердечные тоны становятся глухими, возникают систолический шум, нарушение

проводимости (неполная и полная блокада сердца). По времени возникновения различают ранние миокардиты (развиваются до 21-х суток от начала заболевания) и поздние миокардиты (развиваются через 21 сут и более от начала болезни).

Поражение нервной системы. Такое осложнение, как поражение нервной системы, проявляется периферическими параличами. Это типичные симптомы дифтерийной полинейропатии, протекающей по типу синдрома Гийена—Барре. Ранние параличи возникают в остром периоде заболевания. В процесс наиболее часто вовлекаются языкоглоточный и блуждающий нервы. В таких случаях в клинической картине появляются гнусавый голос, поперхивание во время еды, вытекание жидкой пищи через нос; неподвижно свисает язычок (*uvula*). При параличе аккомодации пациент не может различить мелкие предметы на близком расстоянии, не может читать, становится дальновзорким; возможны косоглазие, птоз, паралич лицевого нерва. Поздние параличи возникают на 4—6-й неделе заболевания, проявляясь парезами и параличами мышц конечностей, шеи, туловища. Наиболее опасно нарушение иннервации дыхательных мышц и диафрагмы.

Поражение надпочечников. Это осложнение может проявиться симптомами ОНН (см. подразд. 6.9).

Дифтерия у детей 1-го года жизни. На 1-м году жизни заболеваемость дифтерией относительно низкая. Из-за недоразвития миндалин процесс часто возникает вне их, поэтому преобладает дифтерия носа. При этой локализации процесса на слизистой оболочке носа часто обнаруживают не фибриновые пленки, а катарально-эрозивные поражения, эксфолиации. Токсические формы встречаются значительно реже, чем локализованные, но токсические осложнения при этом развиваются в ранние сроки.

У детей 1-го года жизни часто встречаются тяжелые комбинированные формы. Выраженность отека подкожной клетчатки шеи и увеличение лимфатических узлов не всегда соответствуют тяжести процесса. Достаточно часто встречается дифтерия гортани, при этом нередко поражение распространяется вплоть до мельчайших разветвлений бронхов. Дифтерия гортани сопровождается укорочением продолжительности всех стадий, и асфиксия может развиться в течение 1,0—1,5 сут. Кашель, стенотическое дыхание, втяжение уступчивых мест грудной клетки отличаются слабой выраженностью.

Дифтерия у детей в странах с жарким климатом. В странах Северной Африки, Ближнего Востока, Юго-Восточной Азии наиболее распространенной формой является дифтерия кожи, а не ротоглотки. В некоторых странах с тропическим климатом дифтерия кожи протекает как эндемическая инфекция. В таких районах до 32—60% заболевших составляют дети 1-го года жизни. Заболеваемость увеличивается во время региональных конфликтов, при

массовой миграции населения, ухудшении экономических условий. В таких случаях нередко возникают микст-инфекции, при которых дифтерия сочетается с другими инфекционными заболеваниями: корью, скарлатиной, псевдотуберкулезом и др. Способствуют возникновению дифтерии белково-энергетическая недостаточность, полигиповитаминозы, дефекты ухода. Дифтерия кожи может возникать как вторично, обычно в сочетании с дифтерией носа, так и первично. В условиях интенсивной циркуляции токсигенных штаммов *C. diphtheriae* среди населения, обусловленной недостаточной специфической профилактикой заболевания, развитию кожной формы способствуют повреждения эпителиально-го покрова.

Диагностика

Диагностику необходимо осуществлять в максимально ранние сроки, еще до получения лабораторного подтверждения, так как поздняя диагностика ведет к безуспешности серотерапии, ухудшает прогноз и снижает эффективность противоэпидемических мероприятий. Затруднения в ранней диагностике заболевания возникают из-за сходства проявлений дифтерии с симптомами ангина, крупы недифтерийной этиологии, ринита. В диагностике заболевания большое значение имеет уточнение эпидемической обстановки.

Следует также обращать внимание на проявления интоксикации, выраженную бледность кожных покровов (сохраняющуюся даже при высокой температуре тела), увеличение углочелюстных лимфатических узлов.

Основным клиническим симптомом дифтерии является наличие фибринозной пленки в месте инокуляции коринебактерий. Налеты принимают характерный вид только на 2—3-й сутки от начала заболевания, но при бурном развитии процесса это может произойти и в течение нескольких часов. Основным критерием в диагностике дифтерийного крупы является прогрессирующее нарастание симптомов стеноза гортани.

Важным диагностическим признаком дифтерии является характер температурной реакции. При локализованных формах заболевания температура тела субфебрильная, при токсических достигает 39 °С и выше. Наблюдается четкая зависимость между выраженностью местных проявлений, степенью интоксикации и, соответственно, сроками возникновения и тяжестью специфических осложнений. Подтверждением диагноза может служить обратная динамика процесса. Введение антитоксической сыворотки быстро (обычно в течение нескольких часов) приводит к уменьшению налетов, отека подкожной клетчатки (при токсических

формах), уменьшению стенотических явлений (при дифтерии дыхательных путей).

Решающее значение в установлении диагноза имеет бактериологическое исследование, позволяющее выделить возбудителя и определить его токсигенные свойства. Исследуются слизь и пленки из места локализации патологического процесса. Полученный материал засевают на поверхность сред: Клауберга-2, Клауберга-2 на аминокептиде, теллуритового агара. Через 24 ч на чашках можно обнаружить колонии *C. diphtheriae* серого цвета с более темным центром (предварительный ответ), а через 48 ч — серые с металлическим оттенком с ровными или изрезанными краями (окончательный ответ). Колонии проверяют на наличие у возбудителя цистеиназы и уреазы, далее определяют их токсигенность и серовариант (или видовую принадлежность). Бактериологический метод позволяет получить положительный ответ более чем у 90 % больных. Однако отрицательный результат при типичной клинической картине дифтерии не позволяет окончательно исключить данное заболевание и не служит препятствием для проведения серотерапии. Раннее выявление *C. diphtheriae* возможно с помощью микроскопического метода (через 30 мин). Однако этот метод не позволяет выявить токсигенность коринебактерий и имеет лишь ориентировочное значение.

Для выявления токсигенных свойств дифтерийной палочки в настоящее время используется унифицированный иммунохимический тест *in vitro* по Оухтерлони, в основе которого лежит взаимодействие дифтерийного экзотоксина и антител противодифтерийной антитоксической сыворотки в ходе реакции диффузной преципитации в агаре. Предложены и другие методы выявления дифтерийного токсина. Реакция непрямой гемагглютинации позволяет определить относительное содержание токсина через 3 ч после посева культуры. Высокоспецифична ПЦР, при которой выявляется наличие гена дифтерийного токсина в ДНК, выделенной из культуры *C. diphtheriae*. Проводится внутривидовое типирование.

При использовании ИФА идентифицировать дифтерийный токсин можно через 3 — 18 ч от начала культивирования. Недостатком данного метода является большое число ложноположительных результатов.

Для определения уровня антитоксического иммунитета используются методы Йенсена, РПГА^ ИФА. Определение титра антитоксина в сыворотке крови по Йенсену основано на нейтрализации экзотоксина антитоксином в коже кролика. О наличии дифтерии свидетельствует отсутствие или низкий уровень антитоксина (менее 0,03 МЕ/мл) в первые сутки от начала болезни.

Основным методом для определения уровня антитоксического иммунитета является высокоспецифичная и чувствительная реак-

ция пассивной гемагглютинации (РПГА), выявляющая как анти-тела, так и антиген (токсин, анатоксин).

Дифференциальная диагностика

Дифтерию ротоглотки прежде всего дифференцируют с ангиной другой этиологии, в том числе со стрептококковой ангиной (см. подразд. 7.10), ангиной при инфекционном мононуклеозе (см. подразд. 9.4), ангиной Симоновского —Плаута—Венсана.

Ангина Симоновского —Плаута—Венсана вызывается симбиозом веретенообразной бактерии (*Fusobacterium fusiforme Hoffman*) и обычной спирохеты полости рта (рис. 6 цв. вклейки). При этой ангине обычно наблюдаются односторонний процесс, гиперемия миндалин выражена слабо, боль в горле умеренная. На поверхности миндалин выявляется легко снимаемый налет грязно-серого цвета, после снятия которого выявляются поверхностно-расположенные язвочки от 5 до 10 мм в диаметре. Язвочки могут быть и на задней стенке глотки. Несмотря на выраженные местные изменения, состояние больных нарушено незначительно, температура тела находится на субфебрильном уровне.

Дифтерийный круп дифференцируют с крупом другой этиологии (см. подразд. 6.7).

Определенные затруднения могут возникать при проведении дифференциального диагноза дифтерии глаз с пленчатым конъюнктивитом при аденовирусной инфекции. Последний, как правило, бывает двусторонним и помимо поражения конъюнктивы сопровождается другими отчетливо выраженными проявлениями ОРВИ: кашлем, ринитом с обильным слизистым отделяемым из носа, разлитой гиперемией зева. Помимо этого при аденовирусной инфекции выявляется полилимфаденопатия и может быть увеличена селезенка. В целях уточнения диагноза используют метод идентификации возбудителя с помощью ПЦР.

Лечение

Независимо от формы заболевания лечение детей, больных дифтерией, а также с подозрением на дифтерию проводится в стационаре (в специализированных отделениях или инфекционных больницах). Показанием для госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии являются токсические формы дифтерии.

Режим. Больным назначается постельный режим: при локализованных формах — на 5 — 6 сут, при токсических I и II степени — на 3 — 4 недели, при токсической форме III степени — на срок от 4 до 6 — 8 недель. Продолжительность строгого постельного режи-

ма при токсических формах определяется степенью поражения сердечно-сосудистой и нервной систем.

Диета. При дифтерии не требуется соблюдения специальной диеты, но пища должна быть легко усвояемой, химически и физически щадящей, богатой белком и калием.

Этиотропная терапия. В основе лечения всех форм дифтерии лежит серотерапия — нейтрализация токсина антитоксической противодифтерийной сывороткой, получаемой путем специфической иммунизации лошадей. Противодифтерийная сыворотка может связывать только токсин, циркулирующий в крови, и токсин, прочно связанный с рецепторами на мембранах клеток. Поэтому для лечения заболевания и предупреждения развития специфических осложнений необходимо максимально рано (в 1-е сутки или первые 2 сут от начала болезни) вводить противодифтерийную сыворотку.

Вместе с тем при токсических формах дифтерии специфическая серотерапия должна проводиться независимо от сроков госпитализации в связи с существующей возможностью длительной циркуляции токсина. При легких и среднетяжелых формах введение противодифтерийной сыворотки предупреждает поражение сердца и нервной системы. При тяжелых формах дифтерии (субтоксической, токсической, гипертоксической) проводить серотерапию нужно с первых часов заболевания. Начало ее проведения в первые 2 сут не гарантирует защиту от поражения сердца и нервной системы, но при гипертоксической форме предупреждает летальный исход.

До введения необходимой дозы противодифтерийной сыворотки проводится проба на выявление у больного повышенной чувствительности к чужеродному белку. С этой целью вначале вводится строго внутривенно в области сгибательной поверхности предплечья 0,1 мл разведенной противодифтерийной сыворотки в соотношении 1:100 (ампула с разведенной сывороткой маркирована красным цветом).

Реакцию проверяют через 20 мин. Проба считается отрицательной, если диаметр отека и(или) гиперемии менее 1 см. При отрицательной внутривенной пробе неразведенную противодифтерийную сыворотку (ампула маркирована синим цветом) вводят в объеме 0,1 мл в область средней трети плеча. При отсутствии реакции через (45 ± 15) мин вводят назначенную дозу сыворотки, подогретую до температуры (36 ± 1) °С. После введения сыворотки врач должен наблюдать больного в течение 1 ч.

Эффективность серотерапии оценивается по положительной клинической динамике состояния больного в течение 24 — 48 ч. В случае необходимости проводят повторное введение: при локализованной форме через 24 ч, при распространенной — через 12 — 16 ч, при токсических формах — через 8 — 12 ч. Сыворотку вводят

до исчезновения налетов, но длительность серотерапии не должна превышать 2 сут.

Доза противодифтерийной сыворотки определяется клинической формой заболевания. До настоящего времени нет единого мнения о вводимых разовых дозах, продолжительности курса лечения, общей курсовой дозе. Однако наиболее часто применяют дозы, указанные в табл. 7.1. Существуют предложения использовать при токсических формах дифтерии сочетанное введение противодифтерийной сыворотки внутривенно капельно $У_2$ разовой дозы и микроструйно эндолимфатически $У_3$ — $У_2$ разовой дозы.

Таблица 7.1

Дозировка антитоксической противодифтерийной сыворотки при лечении разных форм дифтерии (Приказ Минздрава России от 1 ноября 1993 г. № 05-16/42)

Форма дифтерии	Первая доза, тыс. МЕ	Курс лечения, тыс. МЕ	Способ введения
Локализованная дифтерия ротоглотки:			
островчатая	10-15	10-20	Внутримышечно
пленчатая	15-40	30-50	Внутримышечно
Распространенная дифтерия ротоглотки	30-50	50-70	Внутримышечно
Субтоксическая дифтерия ротоглотки	60	60-100	Внутривенно
Токсическая дифтерия ротоглотки:			
I степени	60-80	120-180	Внутривенно
II степени	80-100	До 250	Внутривенно
III степени	100-150	До 450	Внутривенно
Гипертоксическая дифтерия ротоглотки	150-250	До 500	Внутривенно
Локализованная дифтерия носоглотки	15-20	20-40	Внутримышечно
Локализованный круп	15-20	30-40	Внутримышечно
Распространенный круп	30-40	60-80 (до 120)	Внутримышечно (внутривенно)
Локализованная дифтерия носа	10-15	20-30	Внутримышечно

Повторное введение сыворотки проводится по общепринятым схемам. Этот метод позволяет уменьшить курсовую дозу на $U_3 - 1/2$.

Интенсификация лечения. С целью эрадикации возбудителя используют *антибактериальные лекарственные средства*. При лечении локализованных форм дифтерии показаны макролиды; при токсических — бензил пенициллин, цефотаксим. Антибиотики назначаются в обычных средних дозах курсом на 14 сут. В ранние сроки заболевания используют препараты интерферона.

Назначение *глюкокортикостероидов* патогенетически оправдано при токсических формах заболевания. Преднизолон (или эквивалентное количество других ГКС) назначают в дозе от 5 до 20 мг/кг в сутки.

Проводится *детоксикация*. При токсических формах дифтерии показана инфузионная терапия с введением жидкости из расчета 20—50 мл/кг в сутки. Из инфузионных растворов используют 10 % раствор альбумина, реополиглокин, 10 % раствор глюкозы. При нарушении равновесия кислот и оснований назначается 4 % раствор натрия гидрокарбоната (по общим правилам коррекции нарушенного состояния).

Экстракорпоральная детоксикация проводится при токсических формах дифтерии (при I степени 2—3 сеанса; при II и III степени — 3—5 сеансов). Для удаления из кровотока токсических компонентов в настоящее время используются специфические иммуносорбенты. Показано применение гемосорбции с использованием углеродных сорбентов, обладающих высокой адсорбционной активностью и тромборезистентностью. Гемосорбцию рекомендуют проводить в остром периоде токсической формы дифтерии через 2 ч после окончания введения противодифтерийной сыворотки.

После сеанса гемосорбции с иммунокорригирующей целью вводят гипериммунную донорскую противодифтерийную плазму с титром антител 1:1 280 — 1:2 560 из расчета 5—10 мл/кг. Критериями для окончания курса гемосорбции являются стабилизация отека мягких тканей, уменьшение выраженности интоксикации, массивное отторжение налетов.

В остром периоде дифтерии применяется также *плазмаферез* (2—3 сеанса, интервалы между введениями 8—12 ч) в объеме $x/3$ ОЦК. Проводят также инфузионную терапию с применением коллоидных и кристаллоидных растворов.

В целях профилактики тромбогеморрагических осложнений в комплекс терапии включаются *лекарственные средства, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови* (пентоксифиллин, свежезамороженная донорская плазма, гепарин, ингибиторы фибринолиза).

Осуществляется *кардиотропная терапия*. При лечении дифтерийного миокардита назначается строгий постельный режим,

который постепенно расширяют под контролем ЭКГ. Фармакотерапия в острый период направлена на улучшение насосной функции сердца и метаболизм миокарда. Больным назначают допамин в сочетании с фосфокреатином; показан инозин.

Осуществляют также *лечение нейрпатии*. С учетом значимости в развитии этого состояния сосудистого фактора больным назначают пентоксифиллин (при преобладании реологических расстройств), актовегин (при превалировании гипоксических нарушений). В период ранней реконвалесценции назначают поливитамины (витамины группы В, аскорбиновую кислоту, витамин Е), показаны АТФ, пирацетам.

Основная сопроводительная терапия, проводящаяся при всех формах дифтерии, включает в себя десенсибилизирующую терапию, витамины группы В, витамин С. Используется местное лечение: орошение ротоглотки дезинфицирующими растворами или раствором бикарбоната натрия.

Лечение дифтерии дыхательных путей проводится с помощью противодифтерийной сыворотки. Однако при такой локализации процесса помимо сыворотки в комплекс терапии рекомендуется включать антибиотики, глюкокортикостероиды, паро-кислородно-медикаментозные ингаляции. При прогрессировании стеноза гортани и появлении признаков гипоксии (беспокойство, цианоз, потливость, парадоксальный пульс) показана срочная назотрахеальная интубация пластиковыми трубками; при распространенном крупе — трахеостомия.

Проводится и *лечение бактерионосительства*. Носители неокислительных дифтерийных палочек не нуждаются в изоляции и не требуют специального лечения. Нет необходимости лечить также транзиторных носителей (однократное обнаружение дифтерийной палочки).

При упорном носительстве токсигенной дифтерийной палочки назначают антибиотики (препараты макролидного ряда, котримоксазол), иммуностимуляторы (полиоксидоний), проводят общеукрепляющую терапию (поливитамины, рациональное питание, использование свежего воздуха) и лечение хронических очагов инфекции (санация зубов и др.).

Профилактика

В целях профилактики дифтерии прежде всего используется активная иммунизация. Плановую вакцинопрофилактику осуществляют с возраста 3 мес, ревакцинация проводится в возрасте 18 мес (см. гл. 4). Охват вакцинацией 95 % детского населения предупреждает возникновение эпидемии дифтерии. Неспецифическая профилактика дифтерии включает осуществление территори-

ального эпидемиологического надзора за дифтерийной инфекцией, а также локализацию и ликвидацию очага инфекции.

Мероприятия в очаге инфекции включают раннюю изоляцию больных дифтерией, детей с подозрением на дифтерию бактерионосителей токсигенных коринебактерий. Лица, контактировавшие с больным дифтерией, подлежат разобщению сроком на 7 сут с ежедневным медицинским наблюдением и однократным осмотром оториноларингологом; у всех контактных делается посев слизи из ротоглотки и носа на коринебактерии.

Контактные подлежат экстренной активной иммунизации в зависимости от вакцинального статуса: вакцинированным, но получившим последнюю дозу анатоксина более 5 лет назад, вводят одну дозу АДС-М; непривитым, а также лицам с неизвестным прививочным анамнезом вводят АДС-М двукратно с интервалом в 45 сут. Правильно вакцинированные дети, получившие последнюю дозу анатоксина менее 5 лет назад, ревакцинации не подлежат.

Прогноз

При дифтерии прогноз зависит от формы заболевания, тяжести токсического поражения сердца, нервной системы, почек, надпочечников. При легких и среднетяжелых проявлениях болезни прогноз, как правило, благоприятный.

7.2. Иерсиниозная инфекция

Термин «иерсиниозная инфекция» (или иерсиниозы) объединяет два заболевания, вызываемых бактериями рода *Yersinia*: псевдотуберкулез (или экстраинтестинальный иерсиниоз) и кишечный иерсиниоз. Оба заболевания характеризуются общностью патогенеза и полиморфизмом клинических проявлений. Иерсиниозы распространены повсеместно, но наиболее часто они регистрируются в регионах с влажным и умеренно теплым климатом.

Этиология

Возбудитель псевдотуберкулеза *Yersinia pseudotuberculosis* и возбудитель кишечного иерсиниоза *Yersinia enterocolitica* относятся к семейству *Enterobacteriaceae* рода *Yersinia*.

Yersinia pseudotuberculosis — подвижная грамотрицательная бактерия, не образующая спор, близкая по форме к овоиду, длиной

0,8 — 2,0 мкм и шириной 0,5 — 0,8 мкм. Возбудитель имеет жгутики, некоторые штаммы продуцируют слизистое вещество, окружающее бактерии в виде капсулы. Иерсинии псевдотуберкулеза хорошо растут на обычных мясопептонных средах. Оптимальная температура для роста составляет 22 — 28 °С. Возбудитель секретирует различные токсические вещества: термолабильный и термостабильный энтеротоксины; факторы, нарушающие проницаемость капилляров; цитотоксин; отечно-геморрагический фактор; липополисахарид. Некоторые штаммы *Yersinia pseudotuberculosis* продуцируют экзотоксин. Мощный инвазивный потенциал обеспечивает этому микроорганизму проникновение в энтероциты, а затем в более глубокие слои кишечника.

Yersinia enterocolitica — грамотрицательный микроорганизм овоидной формы длиной 1,8 — 2,7 мкм, шириной 0,7 — 0,9 мкм. Кишечные иерсинии являются факультативными аэробами. Спор и капсул они не образуют, имеют жгутики. Эти микроорганизмы окрашиваются всеми анилиновыми красителями с биполярным усилением окрашивания. Оптимальная для роста среда рН составляет 7,2 — 7,4, оптимальная температура 22 — 25 °С. При температуре 20 — 22 °С возбудители подвижны. Подвижность у *Y. enterocolitica* более выражена, чем у *Y. pseudotuberculosis*. По биохимическим свойствам различают пять биоваров.

Yersinia enterocolitica имеют соматический термостабильный (О) и жгутиковый термолабильный (Н) антигены. Кишечные иерсинии длительное время сохраняются во внешней среде, хорошо переносят низкие температуры, чувствительны к действию дезинфицирующих средств и физических факторов. Сулема в разведении 1:100, 3% раствор хлорамина, 3 — 5% раствор карболовой кислоты убивают возбудителя в течение 1 мин, ультрафиолетовое облучение — в течение 25 — 30 мин; при кипячении микроорганизмы погибают.

Эпидемиология

Резервуаром и источником инфекции псевдотуберкулеза являются домашние и дикие животные. В естественных условиях возбудитель псевдотуберкулеза обнаружен более чем у 100 видов млекопитающих и птиц, многих видов членистоногих и земноводных. Существует мнение, что у возбудителей иерсиниозов есть две естественные среды обитания: организм теплокровных животных и внешняя среда, между которыми непрерывно осуществляется циркуляция, что обеспечивает их сохранение как биологического вида. Источником инфекции кишечного иерсиниоза являются животные и человек (больные и носители). Чаще болеют свиньи, коровы, овцы, козы, реже — собаки, кошки. Человек не является

источником псевдотуберкулеза, но может быть источником кишечного иерсиниоза.

Механизм передачи инфекции фекально-оральный. Выделяют пищевой, водный, редко — контактно-бытовой пути передачи. Факторами передачи в основном являются овощи (капуста, морковь, свекла, репчатый и зеленый лук).

Заболевания регистрируются в течение всего года, но преимущественно в зимне-весенний период, когда начинают пользоваться овощами из хранилищ. Чаще встречаются спорадические случаи заболеваний, но могут быть и эпидемические вспышки. Уровень заболеваемости наиболее высок в экономически развитых странах, где болеют в основном жители городов и поселков городского типа, население которых чаще пользуется предприятиями общественного питания. Групповые заболевания чаще связаны с употреблением овощных салатов, особенно из капусты, хранившейся в загрязненных выделениями грызунов овощехранилищах.

Восприимчивость к иерсиниозам всеобщая. У детей отмечается некоторая возрастная зависимость восприимчивости к разным формам иерсиниоза: школьники чаще болеют псевдотуберкулезом, дети 3 — 5 лет — кишечным иерсиниозом.

Иммунитет к заболеванию вырабатывается типоспецифический. Повторные случаи заболеваний обусловлены другими штаммами возбудителей.

Патогенез и патоморфология

В большинстве случаев заражение возможно лишь при превышении определенной концентрации бактерий в пищевом продукте или воде. При высокой заражающей дозе на месте входных ворот, которыми является ЖКТ, развивается сложный патологический процесс. Местом внедрения и основной локализации возбудителя являются дистальные отделы подвздошной кишки, слепая и начало толстой кишки. Адгезия и колонизация иерсиниями энтероцитов этих отделов ЖКТ приводит к возникновению гастроэнтерита, энтерита, энтероколита. Местный воспалительный процесс может иметь разную степень выраженности: от катарально-десквамативной до язвенно-некротической. Под влиянием энтеротоксина возникает секреторная диарея.

В инвазированных эпителиоцитах кишечника и макрофагах подслизистого слоя происходит размножение возбудителей с последующим разрушением пораженных клеток и заражением новых. У *pseudotuberculosis* и некоторые штаммы *Y. enterocolitica* (03, 08, 09) вызывают генерализованный процесс. В таких случаях иерсинии после внедрения в слизистый и подслизистый слои проникают в лимфоидные образования кишечной стенки, регионарные

мезентериальные лимфатические узлы, лимфоидные образования аппендикса и вызывают воспаление. В клетках регионарных лимфатических узлов иерсинии размножаются и проникают в кровь, в силу чего происходит генерализация процесса. Помимо лимфатических узлов иерсинии могут размножаться в клетках костного мозга. Благодаря обитанию внутри клеток и наличию общих антигенов с антигенами соединительной ткани печени, почек, селезенки, кожи, кишечника иерсинии ускользают от действия защитных сил организма хозяина. Это приводит к снижению иммунокомпетентности инфицированного организма.

Исследование иммунного статуса больных на острой стадии заболевания свидетельствует о глубоких нарушениях в системе иммунитета и фагоцитоза: выявляется снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, общего количества лимфоцитов, субпопуляции Т-лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов основных классов, повышение уровня которых происходит очень медленно. У ряда больных специфические антитела появляются только после рецидивов болезни и в очень низких титрах.

Вместе с тем кишечный иерсиниоз может протекать без генерализации как локализованный процесс. Существует гипотеза, что у больных кишечным иерсиниозом имеются генетические особенности иммунной системы и фагоцитоза, способствующие генерализации инфекции. На мысль об этом наводит то обстоятельство, что *Y. enterocolitica* имеет антиген, сходный по строению с антигеном гистосовместимости В27 системы HLA. С этим у больных кишечным иерсиниозом связывают такие проявления, как артралгии, артриты, узловатая эритема.

При морфологическом исследовании наибольшие изменения находят в лимфатическом аппарате кишечника, мезентериальных лимфатических узлах и селезенке. Макроскопически определяется гиперплазия мезентериальных лимфатических узлов, набухание лимфатических фолликулов и изъязвление слизистой оболочки тонкой и толстой кишки. Отмечаются увеличение размеров печени и селезенки, дистрофия паренхиматозных органов, отек головного мозга.

В илеоцекальном отделе, поперечно-ободочной кишке, аппендиксе обнаруживаются гиперемия, геморрагии, фибриновые пленки. При гистологическом исследовании выявляется выраженная гигантоклеточная реакция, проявления ГЗТ, продуктивный эндо- и периваскулит.

Клиническая картина

Иерсиниозы могут протекать в типичной и атипичной форме. Типичные формы иерсиниозов характеризуются циклическостью

течения и сменой периодов: инкубационного, начального, разгара, реконвалесценции.

Псевдотуберкулез. Инкубационный период колеблется от 3 до 18 сут, в среднем равен 1,0—1,5 неделям. Начальный период длится 1,0—1,5 недели, но может укорачиваться. Характерно повышение температуры тела до 38—40 °С и возникновение жалоб на головную боль, слабость, иногда боль в горле.

Период разгара характеризуется выраженным *синдромом интоксикации*. Детей беспокоит головная боль, головокружение, слабость, снижение аппетита, нарушение сна. Наряду с этим имеются и другие проявления.

Возникает *лихорадочная реакция*. Температура тела в течение суток колеблется в значительных пределах: то повышается до фебрильного уровня, то снижается до нормальных показателей. У некоторых детей наблюдается озноб. Самочувствие больных на фоне лихорадки нарушено незначительно. Антипиретики дают слабый эффект.

Экзантема является одним из самых частых и ярких проявлений заболевания. Высыпания чаще возникают одномоментно. Первоначально это мелкоточечная розовая сыпь с типичной для скарлатины локализацией (боковые поверхности туловища, сгибательные поверхности конечностей, внутренняя поверхность бедер, низ живота).

Элементы сыпи сгущаются в местах естественных складок кожи. Фон кожи, на котором появляется сыпь, может быть как гиперемизированным, так и обычным и даже слабоиكتеричным. В последующие 1—2 сут появляются новые элементы сыпи: более крупные пятнистые, пятнисто-папулезные, папулезные, располагающиеся преимущественно в области коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных суставов.

Цвет элементов варьирует от бледно-розового до яркого с багровым оттенком. Может возникнуть гиперемия кожи с цианотическим оттенком и некоторая отечность кистей и стоп, что в сочетании с характерной локализацией сыпи в области дистальных отделов конечностей дает симптом «перчаток», «носов», иногда «гольфов» (рис. 7 цв. вклейки), а также лица, шеи, верхней части груди (симптом «капошона»). У ряда больных в области естественных складок кожи, в области плечевых суставов, на боковых поверхностях туловища появляются мелкие экхимозы, петехии, геморрагические полосы. В таких случаях выявляются положительные симптомы щипка и жгута.

С конца 1-й недели от начала высыпаний на коже туловища появляется мелкое отрубевидное шелушение, а в области ладоней и подошв — крупнопластинчатое шелушение.

Лицо больного псевдотуберкулезом напоминает лицо больного скарлатиной. У всех детей в начале заболевания обращают на себя

внимание яркие губы, блестящие глаза, бледный носогубный треугольник.

Характерно *поражение суставов*. У больных псевдотуберкулезом могут возникнуть артралгии. Интенсивность болевого синдрома различна: от легкой до сильновыраженной. Реже возникают моно- или полиартриты. Поражаются голеностопные, лучезапястные, межфаланговые, реже — плечевые, тазобедренные, нижнечелюстные, межпозвоночные суставы. Суставной синдром сохраняется в течение 2 — 3 недель и более.

Возникает *поражение полости рта и ротоглотки*. С первых часов заболевания больные предъявляют жалобы на боль в горле. При осмотре на задней стенке глотки обнаруживаются гиперемия и зернистость, на слизистой оболочке мягкого нёба — пятнистая энантема; выявляются гиперемия и гипертрофия нёбных миндалин, гиперемия дужек. В 1-е сутки болезни язык густо обложен серовато-белым налетом, затем начинает очищаться и к 3 — 5-м суткам становится ярким, «сосочковым» («малиновый» язык).

У части больных выявляются симптомы *острого гастроэнтерита (гастроэнтероколита)*: тошнота, рвота (часто повторная), диарея, но чаще стул бывает кашицеобразным 2 — 4 раза в сутки, без патологических примесей или с незначительным количеством слизи. Проявления дистального колита отсутствуют.

Абдоминальный синдром проявляется болями в животе и может быть обусловлен явлениями мезентериального лимфаденита, терминального илеита, острого аппендицита или их сочетаний. Боли в животе появляются обычно в первые сутки болезни, локализуются чаще в правой подвздошной области, реже в эпигастральной, в правом подреберье, области пупка. Характер болей различен: они могут быть тупыми, ноющими, схваткообразными.

Абдоминальный синдром в ряде случаев напоминает картину острого живота. Пальпация живота болезненна. При этом в илеоцекальном углу можно выявить урчание; последнее определяется и по ходу поперечной ободочной кишки. При наличии мезоаденита справа от пупка прощупываются болезненные лимфатические узлы. При абдоминальном синдроме за больным должен постоянно наблюдать врач, необходимо проводить консультации с хирургом; существует вероятность хирургического вмешательства. Боли беспокоят больных от нескольких часов до нескольких дней.

В случаях *поражения печени* дети могут предъявлять жалобы на тяжесть в правом подреберье и болезненность при пальпации данной области. При объективном исследовании обнаруживается увеличение размеров печени, возможно появление иктеричности склер и желтушного окрашивания кожи. Моча в таких случаях приобретает темный цвет, а кал становится обесцвеченным. При

биохимическом исследовании крови выявляется умеренное повышение аланиламинотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), фруктозо-1-фосфатальдолазы (Ф-1-ФА), щелочной фосфатазы, показателя тимоловой пробы и снижение показателя сулемовой пробы. В ряде случаев при биохимическом исследовании крови может выявляться снижение концентрации общего белка и протромбинового индекса. Желтуха обычно исчезает в конце лихорадочного периода, увеличение печени сохраняется более продолжительное время. При тяжелой форме болезни возможно увеличение селезенки.

У ряда больных в патологический процесс вовлекается *поджелудочная железа*. Их беспокоят тошнота, повторная рвота, общая слабость, жидкий стул. Дети предъявляют жалобы на приступообразные боли в эпигастральной области, иррадиирующие в поясницу или спину (возможно появление опоясывающей боли). При пальпации живота в месте проекции головки поджелудочной железы боль усиливается. Выявить поражение поджелудочной железы помогают повышение уровня диастазы мочи и УЗИ.

Поражение почек связано с действием токсина. Частота и тяжесть поражения пропорциональная тяжести заболевания. При поражении почек появляются протеинурия, цилиндрурия, лейкоцитурия, эритроцитурия а также повышается содержание солей в осадке. При тяжелом течении заболевания может возникнуть ОПН.

Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы при псевдотуберкулезе чаще имеет функциональный характер и связано с вегетативными расстройствами. У большинства детей отмечаются брадикардия и снижение АД, реже наблюдаются приглушенность тонов сердца, систолический шум, иногда — нарушение ритма сердечной деятельности; при тяжелой форме псевдотуберкулеза может возникнуть коллаптоидное состояние. На ЭКГ выявляются синусовая брадикардия, синусовая аритмия, снижение вольтажа и деформация зубцов *P* и *T*.

Возникают *поражения нервной системы*. Наиболее характерными и постоянными являются нарушения функции вегетативной нервной системы (торможение симпатического и доминирование парасимпатического отдела). Наряду с этим у части больных отмечаются межреберная и затылочная невралгия, миалгии, а также серозный менингит и менингоэнцефалит.

Синдром инфекционного мононуклеоза сопровождается интоксикацией, поражением ротоглотки, печени, лимфатических узлов (чаще в процесс вовлекаются шейные и подчелюстные лимфатические узлы). Их консистенция не изменяется, болезненность при пальпации незначительна или вообще отсутствует.

Период реконвалесценции продолжается от 1 до 3 — 5 мес и характеризуется постепенным обратным развитием симптомов

болезни. Состояние больных в этот период удовлетворительное, температура тела нормальная.

Кишечный иерсиниоз. Ведущее проявление кишечного иерсиниоза — поражение ЖКТ. Инкубационный период продолжается 3—19 сут, в среднем 5 сут. Начальный период обычно длится 1—5 сут и характеризуется синдромом интоксикации и повышением температуры тела.

Период разгара характеризуется повышением температуры тела до 38—39°C, сохраняющейся в течение 1 недели, при генерализованных формах — дольше. У больных наблюдаются недомогание, головная боль, головокружение, снижение аппетита.

С 1-х суток болезни появляются жалобы на головную боль, боли в животе, тошноту, рвоту. Стул становится жидким, зловонным, дефекация осуществляется от 3 до 10—15 раз в сутки. В испражнениях часто обнаруживают слизь, зелень, редко — примесь крови. У некоторых детей (преимущественно первых лет жизни) может возникнуть экзикоз. Боль в животе при кишечном иерсиниозе обусловливается мезентериальным лимфаденитом, терминальным илеитом или острым аппендицитом. Боль может локализоваться как в правой подвздошной области, так и в области пупка, она может быть очень умеренной или сильной, постоянной или схваткообразной. Живот, как правило, умеренно вздут, при его пальпации отмечается болезненность и урчание по ходу кишечника (чаще по ходу слепой и подвздошной кишки).

При кишечном иерсиниозе может возникнуть поражение печени, сопровождающееся желтушным окрашиванием кожи, склер, потемнением мочи, умеренным повышением уровня билирубина и активности трансаминаз. У ряда детей появляются спленомегалия и другие признаки генерализованной формы инфекции.

Основной отличительной чертой кишечного иерсиниоза у детей грудного возраста является быстрота и выраженность дегидратации, развивающейся на фоне диареи и повторной рвоты.

Тяжесть иерсиниозов. И при псевдотуберкулезе, и при кишечном иерсиниозе различают легкие, среднетяжелые и тяжелые формы. При легкой форме заболевания симптомы интоксикации выражены слабо, температура тела не превышает 38,5 °С, проявления болезни кратковременны. Среднетяжелая форма характеризуется умеренно выраженными симптомами интоксикации, температура тела находится в пределах 38,6—39 °С. У больных наблюдаются вялость, слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, нарушение сна, головная боль. Местные симптомы ярко выражены.

Тяжелая форма отличается выраженными симптомами интоксикации. Для этой формы характерны повторная рвота, делирий, потеря сознания, судороги, явления менингизма, поражение сер-

дечно-сосудистой и других систем организма. Температура тела превышает 39 °С. У больного начинается озноб.

Течение иерсиниозов. Иерсиниозы могут протекать остро или иметь затяжное, рецидивирующее и хроническое течение. Негладкое течение наблюдается примерно у 20 % заболевших (чаще у детей, получавших неадекватную терапию).

При рецидивах часто возникает узловатая эритема (erythema nodosum). Ее элементы, как правило, появляются не одновременно, а в течение 1 — 2 недель; их количество варьирует от 2 до 15. Они локализуются чаще на передних поверхностях голеней, вокруг коленных, голеностопных, локтевых суставов, на тыльной поверхности стоп, реже на верхних конечностях и ягодицах, имеют разную величину (от 0,5 до 6,0 см) и окраску. Первоначальный красный цвет с течением времени меняется на багровый, синевато-желтый, зеленоватый, коричневый. При пальпации определяются болезненные, глубоко расположенные, нечетко ограниченные узлы, иногда сливающиеся между собой. Обратному развитию элементы подвергаются в течение 5—15 сут.

У больных с рецидивами заболевания могут периодически появляться артралгии, поражение почек, изменения вегетативной нервной системы. У ряда детей в момент рецидивов в процесс вовлекаются новые органы. Рецидивы возникают при среднетяжелых и тяжелых формах на 10 —20-е сутки после нормализации температуры тела. Тяжесть и длительность их проявления различны. Рецидив чаще бывает один, но может быть несколько.

Осложнения иерсиниозов. К числу осложнений относятся аппендицит, непроходимость и перфорация кишечника, холецистит, менигоэнцефалит, абсцесс головного мозга, абсцессы почек, гломерулонефрит, миокардит и др.

Атипичные формы иерсиниозов. Наряду с типичными встречаются и атипичные формы болезни: стертая и бессимптомная формы.

Стертая форма характеризуется слабовыраженным синдромом интоксикации, невыраженными болями в животе, суставах, скоропреходящей сыпью. *Бессимптомная форма* не имеет клинических проявлений. Атипичные формы диагностируются на основании эпидемиологических данных и лабораторных исследований.

Диагностика

Диагностика заболевания основывается на данных эпидемиологического анамнеза, анализе начала заболевания, наличии диареи, длительности лихорадки, полиорганности поражения, наличии сыпи, увеличении размеров печени. Изменения перифери-

ческой крови неспецифичны, но при этом выявляются нейтрофильный лейкоцитоз с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы до палочкоядерных форм (реже до более юных форм), эозинофилия, увеличенная СОЭ. При выраженной интоксикации появляются токсическая зернистость нейтрофилов и увеличение количества плазматических клеток. При тяжелых формах выявляются гипохромная анемия, пойкилоцитоз и анизоцитоз.

Диагноз «псевдотуберкулез» верифицируют на основании характерной клинической картины. Диагноз «кишечный иерсиниоз» более сложен для верификации. Необходимо провести дифференциальную диагностику с острыми кишечными инфекциями. Диагноз особенно сложен, если у ребенка имеет место только изолированный кишечный иерсиниоз при отсутствии других клинических проявлений. Во всех случаях диагностике может помочь правильно собранный эпидемиологический анамнез.

Лабораторная диагностика включает выделение возбудителя или его антигенов и определение специфических антител в сыворотке крови. Субстратом для бактериологического исследования являются испражнения, которые необходимо исследовать в 1-ю неделю от начала заболевания до применения антибактериальной терапии.

При хирургическом вмешательстве посевы проводят из мезентериальных лимфатических узлов, абсцессов, резецированных участков кишечника. Результаты бактериологического исследования получают через 2 — 3 недели.

В целях ранней диагностики используют экспресс-методы, обладающие высокой чувствительностью и строгой специфичностью: РКА, ИФА, РНИФ, РЛА, ПЦР. С помощью этих методов можно выявить возбудителей в слюне, моче, копрофильтратах, крови, смывах из объектов внешней среды. Следует исследовать не менее двух видов материалов, взятых от больных в первые 10 сут от начала заболевания.

Для серологической диагностики с целью выявления специфических антител используют РА и РНГА с эритроцитарными диагностикумами. Диагностическим титром для РА считается 1:160, для РНГА — 1:200. Серодиагностику следует проводить на 2-й и 4-й неделе болезни. При исследовании парных сывороток диагностическим критерием является нарастание титра антител в динамике заболевания в 4 раза и более.

Дифференциальная диагностика

Псевдотуберкулез дифференцируют со скарлатиной, корью, краснухой, энтеровирусными инфекциями, гриппом и другими ОРВИ, брюшным тифом, паратифами А и В, вирусными гепатитами, инфекционным мононуклеозом, ревматизмом. Дифферен-

циальный диагноз кишечного иерсиниоза проводят с острыми кишечными инфекциями.

Лечение

Показания к госпитализации. При иерсиниозной инфекции показаниями к госпитализации являются тяжелая, среднетяжелая и осложненная формы заболевания, ранний возраст детей, наличие отягощающих факторов, проживание в неблагоприятных условиях, боль в животе (необходимость наблюдения хирурга).

Режим. Всем больным в остром периоде назначается постельный режим до нормализации температуры тела и улучшения общего состояния.

Диетотерапия. Диета должна быть щадящей с ограничением жиров и употребления экстрактивных веществ, какао, шоколада. При кишечном синдроме в ранний период рекомендуется ограничить употребление продуктов с грубой механической обработкой. Показаны молочно-растительная диета, молочнокислые смеси, прием достаточно большого количества жидкости.

Этиотропная терапия. Иерсинии чувствительны к ко-тримоксазолу, сульфаметоксазолу, аминогликозидам, хлорамфениколу, тетрациклинам, цефалоспорином III и IV поколений (применяются в виде монотерапии или в сочетании с аминогликозидами). Антибактериальная терапия показана больным с ослабленным иммунитетом, внекишечными очагами заболевания, затяжным течением болезни.

Патогенетическая терапия. В патогенетическую терапию включают дезинтоксикацию и восстановление водно-электролитного баланса с использованием глюкозы, солевых растворов, препаратов, улучшающих микроциркуляцию. Применяют сердечно-сосудистые средства, витамины, гепатопротекторы. Показаниями к проведению Инфузионной терапии являются токсикоз, стойкая лихорадочная реакция, олигурия. При артритах, узловой эритеме, миалгиях применяются НПВС. При упорном течении узловой эритемы назначают ГКС; при появлении симптомов «острого живота», остеомиелита осуществляют хирургическое вмешательство. В целях повышения активности фагоцитарной системы больным со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания назначают полиоксидоний. В качестве средств детоксикации используются энтеросорбенты. При манифестных проявлениях аллергии назначают антигистаминные препараты. Показано назначение антиоксидантов, панкреатических ферментов.

В терапии затяжных и рецидивирующих форм псевдотуберкулеза эффективно применение препаратов интерферонового ряда.

Выписка реконвалесцентов иерсиниоза из стационара рекомендуется не ранее 21-х суток болезни при исчезновении всех острых клинических проявлений и нормализации лабораторных показателей.

Профилактика

Экстренная профилактика не проводится. В целях предупреждения распространения заболевания при возникновении у ребенка кишечного иерсиниоза бактериологическому обследованию подлежат все члены семьи, за которыми устанавливается наблюдение (термометрия, осмотр) в течение 7—10 сут. При крупных вспышках в таких учреждениях, как лагерь труда и отдыха, санаторий, детский сад, школа-интернат, допускается развертывание стационара на месте для больных легкими формами при условии обеспечения их квалифицированной медицинской помощью, возможностью лабораторного обследования и соблюдения эпидемиологического режима. Выделения больного (фекалии, мочу) дезинфицируют 3 — 5 % раствором хлорной извести с экспозицией не менее 1 ч и только после этого выбрасывают в канализацию или выгребные ямы.

Дети, перенесшие иерсиниоз, особенно тяжелые формы, подлежат диспансерному наблюдению участковым педиатром. Необходим тщательный контроль за состоянием здоровья ребенка в связи с возможностью развития рецидива болезни, ее затяжного течения и возникновения осложнений.

Угроза развития рецидивов заболевания и хронизация процесса велика у следующих контингентов пациентов:

- носители антигена В27 системы HLA;
- лица со сниженной активностью полиморфно-ядерных нейтрофилов в период реконвалесценции;
- пациенты с повышенным содержанием ПГ E₂ и ПГ F_{2a} в стадию ранней реконвалесценции;
- пациенты, имеющие в период реконвалесценции сниженное содержание Т- и В-лимфоцитов;
- пациенты, у которых в крови длительно циркулируют бактериальные О-антигены и иммунные комплексы;
- пациенты, страдающие дисбиозом.

При обнаружении у пациента не менее двух из вышеперечисленных показателей диспансерное наблюдение реконвалесцентов необходимо пролонгировать до 1 года с ежемесячным проведением осмотра, исследования периферической крови, концентрации белка и его фракций в сыворотке крови и привлечением для консультации специалистов соответствующего профиля.

При благоприятном течении наблюдение проводят в течение 21 сут. При возникновении жалоб, клинических проявлений болезни проводят лабораторное обследование, по показаниям — лечение, в том числе в условиях стационара.

Прогноз

Обычно заболевание заканчивается выздоровлением. У больных с ослабленным иммунитетом и сопутствующими хроническими очагами инфекции процесс может осложниться генерализацией инфекции, что значительно ухудшает прогноз.

7.3. Коклюш

Коклюш (от фр. *coqueluche*; син. *pertussis* — сильный упорный кашель) — острая инфекционная болезнь, характеризующаяся циклическим течением и приступами спазматического кашля. Заболевание распространено повсеместно.

Этиология

Возбудитель коклюша *Bordetella pertussis* — неподвижная короткая грамотрицательная палочка овоидной формы длиной от 0,5 до 2,0 мкм. Спор возбудитель не образует, хорошо окрашивается анилиновыми красителями. При окрашивании по Романовскому-Гимзе можно увидеть капсулу. В мазке палочка располагается в виде беспорядочных скоплений. Бактерия прихотлива, ее культивируют на специальных средах (картофельно-глицериновом агаре, казеиново-угольном агаре). На твердых средах она образует небольшие сероватые блестящие колонии, напоминающие жемчужины или капельки ртути. *Bordetella pertussis* обладает сложной антигенной структурой. У нее имеются общие (родовые) и специфические (видовые) антигены.

Свежевыделенные от больного культуры *B. pertussis* образуют S-колонии, представленные вирулентными капсулированными бактериями, имеющими микроворсинки (пили, фимбрии), покрывающие всю поверхность клетки. Они обеспечивают адгезию возбудителя к мерцательному эпителию дыхательных путей и деятельность филаментного агглютинина, с которой связана адгезия и агглютинация эритроцитов.

Вирулентные *B. pertussis* выделяют гистаминсенсibiliзирующий и лимфоцитозстимулирующий факторы, термолабильный цитотоксин цитоплазмы, фактор, активирующий островки Лангер-

ганса поджелудочной железы. Многократные пересевы коклюшной палочки сопровождаются потерей вирулентности. Вирулентные коклюшные палочки отличаются от авирулентных наличием термолабильного и коклюшного токсинов, аденилатциклазы и микроворсинок.

Коклюшный токсин проявляет свойства аденозиндифосфат-трансферазы, что приводит к повышению концентрации цАМФ и ингибированию активности клеточных факторов резистентности. Он способен вызвать у экспериментальных животных гиперчувствительность к гистамину и серотонину, следствием чего является развитие анафилактического шока. Специфический (трахеальный) цитотоксин, основу структуры которого составляют продукты синтеза и трансформации муреина, вызывает местные повреждения, приводящие к гибели и десквамации мерцательно-го эпителия.

Возбудители коклюша во внешней среде малоустойчивы и погибают под действием прямого солнечного света через 1 ч, при температуре 56 °С — в течение 15 — 30 мин, быстро разрушаются под воздействием 3 — 5 % раствора карболовой кислоты или лизола.

Эпидемиология

Источником коклюша является человек — больной или носитель. Это типичная антропонозная инфекция. Больные коклюшем представляют эпидемиологическую опасность с конца инкубационного периода, но максимально контагиозны с начала клинических проявлений болезни и в 1-ю неделю спазматического кашля. В этот период возбудителя выделяют 90 — 100 % заболевших. На 2-й неделе спазматического кашля возбудителя выделяют 60 — 70 % пациентов, на 3-й неделе — 30 — 35 %, в дальнейшем возбудителя выделяют не более 10 % больных. Большинство больных коклюшем теряют контагиозность на 5 — 6-й неделе от начала заболевания. Носительство кратковременно и не имеет существенного эпидемиологического значения. Механизм передачи — аэрозольный, путь передачи — воздушно-капельный.

Естественная восприимчивость людей высокая. Наибольшая заболеваемость наблюдается у детей первых 7 лет жизни. Индекс контагиозности в детском возрасте у непривитых детей достигает 70 — 80 %. Защитные специфические антитела от матери сохраняются не более 4 — 6 недель. Тем не менее наблюдаются случаи заболевания коклюшем новорожденных детей.

В довакцинальный период динамика заболеваемости характеризовалась чередованием подъемов и спадов с интервалом в 3 — 4 года. Массовая вакцинация привела к резкому снижению заболеваемости. В 1999 г. в России заболеваемость составила 15,3 случая

ев на 100 000 чел. Большую часть заболевших составили невакцинированные дети. Среди вакцинированных болезнь протекает в малосимптомной стертой форме, что обуславливает гиподиагностику заболевания. В настоящее время наблюдается сдвиг заболеваемости на подростковый возраст. После перенесенного заболевания устанавливается пожизненный иммунитет.

Патогенез и патоморфология

Входными воротами инфекции являются верхние дыхательные пути. Попадая на слизистую оболочку дыхательных путей, *B. pertussis* колонизирует клетки цилиндрического эпителия гортани, трахеи и бронхов. Первая линия защиты слизистых оболочек, обусловленная секреторными иммуноглобулинами класса А (S IgA), подавляет прикрепление бактерий и способствует их элиминации. Возбудители коклюша колонизируют слизистые оболочки дыхательных путей при несостоятельности первой линии защиты. Это обстоятельство является одним из главных, объясняющих преимущественное заболевание коклюшем детей грудного и раннего возраста, у которых в силу физиологической незрелости имеет место недостаточный синтез S IgA. Бактериemia при коклюше отсутствует. *B. pertussis* располагаются только на поверхности эпителия слизистой оболочки дыхательных путей, не проникая ни в клетки, ни в кровоток. Развитие патологического процесса показано на рис. 7.2.

Возбудители коклюша, прикрепившиеся к клеткам респираторного эпителия, выделяют трахеальный цитотоксин и термолabile дерматонекротоксин, обуславливающие развитие воспалительного процесса. Это соответствует катаральной стадии болезни.

После гибели возбудителя выделяется термостабильный коклюшный токсин, вызывающий развитие спазматического кашля. С этим токсином связывают также стимуляцию лимфоцитоза, гипогликемию, повышенную чувствительность к гистамину, блокаду (β_2 -адренорецепторов. Снижение порога чувствительности к гистамину сохраняется значительно дольше, чем присутствие возбудителя на слизистой оболочке, что объясняет наличие бронхоспазма в течение многих недель (и даже месяцев). В настоящее время появились сведения о существовании у детей, больных коклюшем, избыточной продукции маркера атопии — IgE. Повышенная концентрация иммуноглобулинов этого класса может являться дополнительным фактором, поддерживающим бронхоспазм.

Поражение гортани, трахеи, бронхов, бронхиол, альвеол происходит преимущественно за счет опосредованного действия коклюшных токсинов. Коклюшная палочка и ее токсины вызывают



Рис. 7.2. Патогенез коклюша

длительное раздражение рецепторов афферентных волокон блуждающего нерва, импульсы от которых поступают в ЦНС, в том числе в дыхательный центр. В ответ на раздражение появляется кашель, который вначале не имеет специфических черт и не отличается от обычного трахеобронхиального кашля. Постоянные импульсы с рецепторов эпителия дыхательных путей в продолго-

ватый мозг приводят к формированию в нем застойного очага возбуждения с чертами доминанты, что и лежит в основе специфического коклюшного кашля.

Кашлевой рефлекс, закрепленный в дыхательном центре, приводит к учащению кашля и его усилению. Приступы кашля часто провоцируются неспецифическими раздражителями (прикосновением, резким звуком и др.). Коклюшный токсин может воздействовать на дыхательный центр и непосредственно. Это приводит к изменению ритма дыхания и снижению чувствительности хеморецепторов к уровню CO_2 . В конечном итоге развивается гипоксемическая гипоксия. Ее следствием является нарушение функции внешнего дыхания, обусловленное недостаточной альвеолярно-капиллярной диффузией газов. Одновременно в клеточном метаболическом цикле нарушается утилизация кислорода (за счет угнетения цитохромоксидазы).

У больных нарушается ритм дыхания, возникают расстройства гемодинамики, газообмена, развиваются гипоксемия и гипоксия, ацидоз. Расстройство гемодинамики и нарушение обмена способствуют повышению проницаемости сосудов, что приводит к появлению геморрагий. Гипоксемия, гипоксия, нарушения гемодинамики способствуют возникновению энцефалопатии. Возбуждение дыхательного центра может распространиться на соседние центры — сосудистый, рвотный. В таких случаях в клинической картине заболевания появляются рвота, спазм сосудов, повышенные АД. У детей, особенно часто у грудных, возникают судороги.

Коклюшный токсин вместе с аденилатциклазой возбудителя способствует возникновению незавершенного фагоцитоза. Это обуславливает возможность присоединения вторичной инфекции и возникновения осложнений. Возбудитель коклюша имеет антигены, перекрестно реагирующие с тканью головного мозга, что лежит в основе актоиммунной энцефалопатии.

У детей, умерших от коклюша, изменения обнаруживаются в средних и нижних дыхательных путях. Выявляется катаральное воспаление гортани, трахеи, бронхов, бронхиол, альвеол; в ряде случаев аналогичные изменения находят в верхних дыхательных путях. Нередко возникают перибронхит и перибронхиолит с явлениями продуктивного воспаления в перибронхиальной, периваскулярной и интерстициальной тканях. В интерстициальной ткани легкого часто встречается инфильтрация лимфоцитами, эозинофилами, в меньшей степени — нейтрофилами.

В результате повторяющихся приступов бронхоспазма в легких возникает эмфизема, могут развиваться пневмоторакс, ателектазы. Присоединение к коклюшу другой инфекции, сопровождающейся поражением легких, резко изменяет картину морфологических изменений (появляются очаги с преобладанием нейтрофильной инфильтрации).

В мозговых оболочках и веществе головного мозга, преимущественно в области продолговатого мозга, имеются выраженные циркуляторные нарушения, кровоизлияния. Наиболее выраженные изменения нервных клеток обнаруживаются в ретикулярной формации и ядрах блуждающего нерва. Здесь выявляются некробиоз и гибель отдельных клеток. Основной причиной повреждения является гипоксия.

Клиническая картина

В течении типичного коклюша выделяют четыре периода: инкубационный, катаральный, спазматического кашля и разрешения.

Инкубационный период при коклюше продолжается от 3 до 20 сут, составляя в среднем 5 — 8 сут.

Катаральный период развивается постепенно, проявляется умеренновыраженными катаральными явлениями в виде сухого кашля и насморка с вязким слизистым отделяемым. У детей раннего возраста отделяемое из носа довольно обильное. Температура тела обычно субфебрильная, но может оставаться нормальной, явления интоксикации отсутствуют, общее состояние и самочувствие больных вполне удовлетворительные. Кашель постепенно усиливается. В конце катарального периода у больных развивается раздражительность, появляется беспокойство.

С конца 2-й недели болезни начинается период спазматического кашля, продолжающийся в среднем 3 — 4 недели. С начала этого периода кашель приобретает приступообразный характер. Дети старшего возраста предчувствуют возникновение кашля: у них появляются першение в горле, чувство давления в груди, беспокойство. Кашель возникает в любое время суток, но особенно беспокоит ночью.

Приступ состоит из коротких кашлевых толчков, следующих друг за другом без передышки. Затем возникает вдох, который вследствие спастического сужения голосовой щели сопровождается свистящим звуком (реприз). После этого приступ продолжается в виде таких же кашлевых толчков с последующим свистящим вдохом. В течение приступа может быть несколько реприз. Приступ заканчивается откашливанием вязкой прозрачной мокроты и нередко рвотой. Рвота после приступа — не обязательный признак. Чем тяжелее коклюш, тем она чаще появляется.

Во время приступа у детей краснеет лицо, часто приобретая цианотический оттенок, набухают шейные вены, глаза наливаются кровью, появляется слезотечение, язык до предела высовывается наружу (рис. 8, а цв. вклейки), его кончик загибается вверх. Во время тяжелого приступа может произойти непроизвольное

отхождение кала и мочи. В связи с часто повторяющимися приступами, во время которых возникает нарушение кровообращения и застой крови, лицо больного становится одутловатым, отмечается припухлость век, могут появиться кровоизлияния в склеры, носовое кровотечение. В полости рта на уздечке языка появляется язвочка, покрываемая белым налетом (рис. 8, *е* цв. вклейки). Она возникает вследствие трения уздечки острыми краями нижних резцов во время приступа кашля.

При неосложненном коклюше в промежутках между приступами кашля общее состояние больных не нарушается. Дети ведут обычный образ жизни, они заняты играми, аппетит не нарушается, температура тела нормальная. Тем не менее в периоде спазматического кашля дети раздражительны, при тяжелой степени заболевания у них отмечаются вялость, адинамия, нарушение сна, судорожное подергивание мимической мускулатуры.

При объективном исследовании легких у больных нередко выявляется коробочный оттенок перкуторного звука, при аускультации определяются единичные непостоянные сухие хрипы. Рентгенологическое исследование выявляет повышение прозрачности легочной ткани, низкое стояние и уплощение диафрагмы, расширение тени корней легких, усиление легочного рисунка.

Постепенно болезнь переходит в период разрешения. Он характеризуется уменьшением частоты приступов кашля, который становится слабее и теряет черты специфичности. Ведущие признаки заболевания ослабевают и исчезают, хотя кашель, слабость, раздражительность, повышенная возбудимость сохраняются до нескольких месяцев.

Коклюш у детей 1-го года жизни. Течение коклюша у детей грудного возраста имеет существенные отличия от течения болезни у детей более старшего возраста. Во-первых, у грудных детей наблюдается иная длительность периодов заболевания: инкубационный и катаральный периоды укорочены (инкубационный — до 4 — 5 дней, катаральный — до 1 недели), период спазматического кашля удлинен (до 2 — 3 мес). Во-вторых, у них во время кашля отсутствуют репризы. Кашель заканчивается апноэ, во время которого нередко возникают судороги (рис. 8, *б* цв. вклейки). Причиной судорог являются гипоксемия и гипоксия, возникающие в результате расстройства газообмена во время апноэ. Коклюш у детей 1-го года жизни часто осложняется бронхитом и пневмонией.

Критерии тяжести. Типичный коклюш может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах. Критериями тяжести являются частота спазматического кашля в течение суток и число кашлевых толчков или реприз в течение одного приступа.

При легкой форме приступы кашля непродолжительные (3 — 5 кашлевых толчков) и возникают не более 10—15 раз в сутки. Общее состояние детей не нарушено, рвота бывает редко.

При среднетяжелой форме число кашлевых толчков достигает 10, количество приступов — 20 — 25. Приступ спазматического кашля заканчивается рвотой.

При тяжелой форме количество кашлевых толчков или реприз более 10, количество приступов достигает 40 — 50 и более. Приступы кашля протекают с общим цианозом, нарушением дыхания вплоть до апноэ. Общее состояние резко нарушено.

Осложнения. При коклюше осложнения могут быть обусловлены как основным заболеванием, так и аутоиммунным процессом или суперинфекцией. К числу осложнений, ассоциированных с основным заболеванием, относятся также поражения ЦНС (энцефалопатия, к проявлениям которой относят судороги, менингизм), повреждение легких (пневмоторакс, Облитерирующий бронхиолит, подкожная и медиастинальная эмфизема, ателектазы), выпадение прямой кишки, пупочная и паховая грыжи, носовые кровотечения. В число осложнений, вызываемых вторичными инфекциями, включаются гнойные отиты, пневмонии (в том числе осложненные). Осложнения могут явиться причиной летальных исходов.

Атипичные формы. *Стертая форма.* При этой форме коклюша спазматический кашель слабо выражен, однако отличается упорством, навязчивостью, трудно поддается терапии. Репризы и рвота, как правило, отсутствуют.

Осложнения наблюдаются редко. Однако у таких больных в крови выявляются сдвиги в иммунограммах, реже — изменения в гемограммах. Стертая форма обычно встречается у привитых детей.

Субклиническая форма. Такая форма выявляется лишь в очагах коклюша при бактериологическом и серологическом обследовании контактных лиц.

Течение коклюша. Типичный коклюш сопровождается циклическим течением со сменой указанных ранее периодов. Однако может иметь место abortивное течение. В таком случае у заболевших детей имеет место типичный катаральный период, вслед за которым пароксизмы судорожного кашля либо вообще не развиваются, либо продолжаются не более 1 — 2 сут.

Бессимптомное течение наблюдается у детей из очага коклюша. При этом варианте течения клинических проявления коклюша не наблюдается. Болезнь диагностируется на основании иммунологических сдвигов; у небольшого количества детей выявляются слабо выраженные изменения показателей периферической крови.

Диагностика

Ведущее значение в диагностике коклюша имеет эпидемиологический анамнез (наличие контакта не только с больными яв-

ным коклюшем, но и с длительно кашляющими детьми и взрослыми) и клиническая картина заболевания. Однако ранняя диагностика коклюша в катаральном периоде и при атипичных формах затруднена. Из клинических симптомов важно учитывать отсутствие лихорадки, навязчивость, стойкость, постепенное нарастание кашля при скудных физикальных данных. Период спазматического кашля больших затруднений для диагностики не представляет. В периоде разрешения основой для установления характера заболевания остается спазматический кашель, в течение длительного времени сохраняющий свои специфические черты. Картина периферической крови характеризуется высоким лейкоцитозом (от $15 \cdot 10^9/\text{л}$ до $40 \cdot 10^9/\text{л}$) и лимфоцитозом при нормальной СОЭ.

Лабораторная диагностика основана на бактериологическом исследовании слизи, оседающей при кашле на задней стенке глотки. Исследование слизи проводят в 1 — 2-ю неделю заболевания. Слизь для исследования берут двух- или трехкратно, ежедневно или через день. Материал, взятый тампоном, засевают на казеиново-угольный агар или картофельно-глицериновый агар. Используется также метод «кашлевых пластинок»: чашку Петри с питательной средой устанавливают вертикально перед ртом кашляющего ребенка на расстоянии 10 см, затем быстро закрывают и отправляют для исследования в лабораторию, где идентифицируют возбудителя. При транспортировке материал следует оберегать от охлаждения.

Начиная со 2-й недели периода спазматического кашля можно использовать серологические методы диагностики: РА, РСК, РНГА (диагностический титр 1: 80), а также нарастание специфических антител в парных сыворотках в 2 раза и более. Для верификации диагноза используют также метод ИФА, с помощью которого в ранние сроки болезни определяют специфические антитела IgM, в поздние сроки — специфические антитела IgG. В целях ранней диагностики коклюша используют экспресс-методы: РИФ (позволяющую определить антигены в мазках слизи с задней стенки глотки через 6 — 8 ч) и латексной микроагглютинации (позволяющий определить антигены коклюшной палочки в слизи с задней стенки глотки через 30 — 40 мин).

Дифференциальная диагностика

Коклюш дифференцируют с ОРВИ, респираторным микоплазмозом, бронхитом, трахеобронхитом. Главными отличиями коклюша от других инфекций, сопровождающихся поражением дыхательных путей, являются стойкость кашля, отсутствие или слабая выраженность катаральных изменений со стороны верхних

дыхательных путей, скудные физикальные симптомы со стороны трахеобронхиального дерева и легких.

В периоде спазматического кашля коклюш также дифференцируют с ОРЗ, протекающими с обструктивным синдромом, туберкулезным бронхоаденитом, инородным телом бронхов, ларингоспазмом при спазмофилии, реже — бронхиальной астмой, опухолями средостения.

Наиболее трудно дифференцировать коклюш с паракоклюшем — антропонозным заболеванием, вызываемым *Bordetella parapertussis* — неподвижной малоустойчивой во внешней среде грамотрицательной палочкой, морфологически сходной с возбудителем коклюша, но отличающейся меньшей требовательностью к питательным средам, другой формой колоний и антигенной структурой.

При паракоклюше, как и при коклюше, механизм передачи инфекции аэрозольный, путь передачи — воздушно-капельный, восприимчивость людей высокая. Патогенез заболевания аналогичен коклюшу. Типичный вариант течения паракоклюша имеет те же периоды болезни, как коклюш: инкубационный, катаральный, период спазматического кашля и разрешения, и проявляется как легкая форма коклюша.

Дифференциальная диагностика между коклюшем и паракоклюшем основана на лабораторных методах исследования: бактериологическом (выделении того или иного возбудителя), РА, РСК, РНГА. Важным дифференциально-диагностическим признаком является отсутствие высокого лимфоцитоза при паракоклюше, поскольку *B. parapertussis* не продуцирует лимфоцитостимулирующий токсин.

Лечение

Госпитализацию больных осуществляют по клиническим и эпидемиологическим показаниям. В стационар направляют больных с осложненной формой коклюша, детей до возраста 2 года, больных, проживающих в неблагоприятных условиях. По эпидемиологическим показаниям госпитализации подлежат дети из семей, в которых есть дети грудного возраста, и из общежитий, где есть дети, не болевшие коклюшем.

Большое значение в терапии больных коклюшем придается организации режима и уходу. На протяжении всего периода болезни больному показан свежий прохладный воздух, который способствует оксигенации крови, успокаивающе действует на ЦНС, приводя к ослаблению и урежению приступов спазматического кашля. Благоприятно влияют отвлекающие мероприятия: игры, яркие игрушки, показ видеофильмов (неагрессивного содержа-

ни я) и др. Следует избегать ненужных медицинских манипуляций, в том числе таких, как осмотр зева, инъекций.

В катаральный период эффективны антибиотики (ампициллин; препараты макролидного ряда; у детей старше 8 лет можно использовать препараты тетрациклинового ряда) в средних терапевтических дозах стандартным курсом. Противокашлевые препараты малоэффективны. Существуют данные о хорошем терапевтическом эффекте бронходилататоров (беродуал), вводимых через небулайзер, в период спазматического кашля. При выраженной гипоксии показана кислородотерапия. Детям грудного возраста с явлениями апноэ Кислородотерапия проводится в кислородных палатках.

При тяжелой форме в комплекс лечебных мероприятий некоторым больным включают Глюкокортикоидные гормоны (из расчета 2 — 3 мг/кг в сутки по преднизолону), а также препараты, улучшающие мозговое кровообращение: пентоксифилин, винпоцетин.

Профилактика

В целях профилактики коклюша прежде всего используется активная иммунизация. Плановую вакцинопрофилактику осуществляют с возраста 3 мес, ревакцинацию проводят в возрасте 18 мес (см. гл. 4). В целях профилактики распространения коклюша необходимо как можно раньше изолировать заболевшего ребенка.

После удаления больного помещение проветривают и проводят текущую дезинфекцию с влажной уборкой. Больного коклюшем изолируют либо дома (в отдельной комнате, за ширмой), либо в больнице в течение 25 сут от начала заболевания. Членам семьи больного с подтвержденным коклюшем (а если ребенок посещал детский сад, то и контактировавшим с ним детям и воспитателям) рекомендуется антибиотикопрофилактика в течение 14 сут со дня последнего контакта. Препаратами выбора являются макролиды (азитромицин, mideкамицин, рокситромицин), ампициллин, а у детей старше 8 лет и взрослых можно использовать препараты тетрациклинового ряда.

Дети, посещающие детские дошкольные учреждения и общавшиеся с больными коклюшем, подлежат двукратному бактериологическому обследованию и разобщению на 14 сут с момента последнего контакта с больным. В детском дошкольном учреждении, в котором был больной коклюшем, проводится двукратное бактериологическое исследование контактных детей и персонала. При наличии положительного результата его повторяют через 7 — 14 сут.

В школах бактериологические исследования по эпидемиологическим показаниям не проводят.

Прогноз

В целом в современных условиях прогноз благоприятен. Однако при тяжелых и осложненных формах коклюша могут сформироваться резидуальные явления. К их числу относятся хронический бронхиолит с облитерацией, задержка психомоторного развития вплоть до олигофрении, эпилептиформные припадки, расстройства речи, слепота, глухота. Летальные исходы наблюдаются крайне редко.

7.4. Бактериальные менингиты

Менингиты — группа инфекционных заболеваний, сопровождающихся воспалением мягкой и паутинной мозговых оболочек.

Этиология

Менингит (от греч. *meninx*, *meningos* — мозговая оболочка) — это полиэтиологическое заболевание. По частоте встречаемости, числу осложнений и инвалидности лидирующее положение занимают бактериальные менингиты. У детей этиологическая структура менингитов во многом определяется возрастом, что связано с особенностями иммунной системы и, прежде всего, существованием у детей первых лет жизни дефицита определенных подклассов IgG (IgG₂ и IgG₄), защищающих от капсульных микроорганизмов.

У новорожденных в этиологической структуре менингитов доминируют *E. coli*, *Streptococcus agalactiae* (группы В), *Listeria monocytogenes* и грамотрицательная флора. У детей старше 3 мес менингиты чаще обуславливаются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*; в некоторых регионах — *Mycobacterium tuberculosis*. Такие возбудители, как *Listeria monocytogenes*, грамотрицательные энтеробактерии, *Pseudomonas aeruginosa*, вызывают менингиты в условиях иммуносупрессии, а *Staphylococcus spp.* и грамотрицательные бактерии часто вызывают менингит после нейрохирургических операций.

Факторами, предрасполагающими к возникновению менингитов, являются возраст до 5 лет, недоношенность, мужской пол, наличие или отсутствие у пациента некоторых генетических маркеров (риск возникновения заболевания повышается у детей — носителей антигена В12 системы HLA или при отсутствии у них

антигена Bw40 этой же системы). К числу предрасполагающих факторов относятся также перинатальное поражение нервной системы, врожденные аномалии (дермоид, менингоцеле), иммунодефицитные состояния (дефицит иммуноглобулинов, терминальных компонентов комплемента C5 — C9, пропердина), послеоперационные состояния (шунты ЦСЖ, трахеотомия, спленэктомия), предшествующие болезни (травма черепа, диабет, сифилис, авитаминоз, хронические заболевания печени и почек), перенаселенность жилья.

Эпидемиология

Источником инфекции является человек (часто носитель), в редких случаях — домашние, дикие животные. Выделяют аэрозольный, контактный, фекально-оральный механизмы передачи; воздушно-капельный, контактно-бытовой, пищевой, водный, трансмиссивный пути передачи. Менингит новорожденных возникает вследствие трансплацентарной или интранатальной передачи инфекции.

Патогенез и патоморфология

Входными воротами при менингите являются слизистые оболочки носоглотки, бронхов, ЖКТ. Попав на слизистую оболочку, возбудитель вызывает назофарингит, бронхит, воспалительные изменения в кишечнике. Преодолев гистогематические барьеры, микроорганизмы через межклеточные промежутки проникают в подслизистый слой, где размножаются, а затем через капилляры и лимфатические сосуды попадают в кровоток. Отсутствие циркулирующих антител, а также капсульные полисахариды позволяют бактериям противостоять фагоцитозу, выживать, размножаться в крови и проникать через сосудистые сплетения головного мозга. Бактериemia может также возникнуть у больных, страдающих пневмонией, средним отитом, флегмоной. В этих случаях возникает вторичный гнойный менингит.

Наряду с гематогенно-генерализованным возможен и сегментарно-васкулярный путь распространения возбудителей. В таком случае инфекция распространяется по регионарным сосудам, имеющим связь с сосудами мозга, минуя общее кровяное русло. Более редким является контактный путь перехода инфекции на мозговые оболочки из прилежащих очагов, что происходит, например, при гнойных отитах, мастоидитах, синуситах, остеомиелите костей черепа или позвонков. Описываются и риногенные менингиты. Инфицирование в таких случаях может происходить

через врожденные, травматические или хирургические дефекты в твердой мозговой оболочке.

Следующим этапом патогенеза является развитие воспаления в мозговых оболочках. Поскольку в субарахноидальном пространстве отсутствуют факторы защиты, то при проникновении в него возбудителей происходит их быстрое размножение. Компоненты клеточной стенки бактерий стимулируют синтез провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8). Источником цитокинов является эндотелий мозговых сосудов, клетки астроглии, микроглии. Следствием высокого уровня цитокинов в ЦНС является усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию церебральных сосудов, повышение проницаемости ГЭБ, миграция лейкоцитов в субарахноидальное пространство.

Бактериальные менингиты могут быть как гнойными (в большинстве случаев), так и серозными. Серозные бактериальные менингиты обусловлены в основном внутриклеточными патогенами. В клеточном составе серозного экссудата доминируют мононуклеары (лимфоциты и моноциты), в гнойном экссудате содержится большое количество нейтрофилов и белок в высокой концентрации.

При развитии воспалительного процесса из лейкоцитов и эндотелиальных клеток высвобождаются свободные радикалы кислорода, цитокины и другие медиаторы воспаления, а также глутаминовая кислота. Все это приводит к дальнейшему повышению сосудистой проницаемости и повреждению нейронов (как за счет некроза, так и за счет апоптоза).

Воспаление сопровождается развитием внутричерепной гипертензии и отеком мозга с повреждением мозговой ткани. Усиленное ликворообразование в желудочках головного мозга является компенсаторной реакцией на воспаление. Ликвор может «отмывать» от возбудителей участки поражения. Однако это приводит к развитию гипертензионно-гидроцефального синдрома, с которым связываются основные проявления заболевания.

Расширение ликворных пространств и сдавление тканей мозга способствует ухудшению перфузии, возникновению гипоксии, выходу жидкости и электролитов из сосудистого русла с развитием отека головного мозга. В результате нарушения метаболизма головного мозга повышается уровень лактата и снижается уровень глюкозы, происходит переход на анаэробный гликолиз. При менингите у детей на 30 % снижается мозговой кровоток. Причиной снижения кровотока является не только расширение сосудов и их сдавление, но и церебральный васкулит, инфаркты. Внутричерепная гипертензия не только снижает перфузионное давление, но и может вызвать вклинение головного мозга. Наиболее опасным является паренхиматозное повреждение мозга — энцефалит.

При обратном развитии воспалительного процесса патологический экссудат рассасывается.

Патогенетически для бактериального гнойного менингита характерна вся серия событий с максимальным проявлением патологического действия воспаления. При серозном менингите в большей степени имеют место ликворно-динамические нарушения. Схема патогенеза первичного бактериального менингита, обусловленного наиболее частыми возбудителями (менингококком, пневмококком, гемофильной палочкой), показана на рис. 7.3.

При патоморфологическом исследовании воспалительный выпот в мозговых оболочках бывает заметнее всего на основании мозга. Он скапливается на нижнебоковой поверхности варолиева моста, мозжечка и продолговатого мозга, т.е. в области расположения наиболее крупных субарахноидальных ликвороносных вместилищ. Большие скопления экссудата могут находиться в области лобно-теменно-височных долей полушарий большого мозга. Экссудат можно обнаружить и в спинальных оболочках, где воспалительные изменения появляются на 1 — 2 сут позже.

При остром серозном лептоменингите мягкие мозговые оболочки, эпендима и сосудистые сплетения гиперемированы, отечны, тускловаты, с единичными (или множественными) кровоизлияниями. Гистологическое исследование выявляет картину острого серозного или серозно-фибринозного лептоменингита, эпендиматита, хориоидита. В инфильтрате преобладают лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки. Серозный выпот подвергается резорбции.

При воздействии гноеродной флоры в 1-е сутки от начала болезни выявляется серозный экссудат, но уже через 2 — 3 сут оболочки мозга пропитываются желтовато-зеленой вязкой жидкостью. Процесс начинается с базальной поверхности, затем распространяется на выпуклую, где располагается в виде «шапочки». Экссудат заполняет также полости, покрывает стенки желудочков и сплетений, при этом развивается обтурация ликворных путей, что приводит к острому расширению желудочковой системы мозга. В воспалительный процесс могут вовлекаться подбололочные отделы мозга.

Особенно часто страдают области, окружающие желудочки. При своевременном начале лечения гнойный экссудат подвергается ферментативному распаду и резорбции, однако в некоторых случаях он организуется, и в оболочках и желудочках мозга может развиваться спаечный процесс. Это приводит, с одной стороны, к нарушению циркуляции ЦСЖ и развитию гидроцефалии, с другой — к хроническому гнойному или хроническому продуктивному (адгезивному) лептоменингиту.

При туберкулезном лептоменингите серозно-фибринозный выпот обнаруживают в типичных местах и полостях подпаутинного пространства головного и спинного мозга. В мягкой мозговой



Рис. 7.3. Патогенез первичного бактериального менингита (по В. И. Покровскому, 1998)

оболочке и эпендиме имеются миллиарные или более крупные сероватые бугорки. Пропитанная выпотом ткань может подвергаться казеозному некрозу. При гистологическом исследовании в инфильтрате преобладают лимфоциты, а в ткани — эпителиоидноклеточные гранулемы, нередко с некрозом в центре.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется четырьмя основными синдромами: общеинфекционным, общемозговым, менингеальным и воспалительных изменений ЦСЖ (см. подразд. 6.8). К проявлениям общеинфекционного синдрома относятся:

- изменение температуры тела — гипотермия или высокий фебрилитет;
- появление бледности кожи, цианоза губ и носогубного треугольника;
- наличие геморрагической сыпи;
- отказ от еды, питья (однако может появиться жажда);
- нарушение акта дыхания: одышка с раздуванием крыльев носа, измененная частота ритма, амплитуды дыхательных движений;
- нарушение ритма сердечной деятельности (тахи- или брадикардия), изменение показателей АД;
- появление в анализах крови нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличенной СОЭ, а в моче — альбуминурии, лейкоцитурии.

Клиническая картина бактериальных менингитов определяется этиологией и возрастом больного.

Менингококковый менингит. Заболевание встречается преимущественно у детей от 3 мес до 3 лет. При его возникновении у ребенка внезапно повышается температура тела, появляется повторная рвота, при объективном исследовании выявляется менингеальный синдром; часто обнаруживаются признаки менингококкемии (см. подразд. 7.5). Нарушение сознания, судороги, очаговые симптомы обычно отсутствуют. В ЦСЖ обнаруживают повышенную концентрацию белка (0,6 — 4,0 г/л) и выраженный нейтрофильный плеоцитоз. Течение заболевания острое, и при своевременном назначении лечения у больных наблюдается относительно быстрый регресс основных признаков; санация ЦСЖ происходит на 8 — 12-е сутки.

Пневмококковый менингит. Заболевание чаще возникает у детей грудного возраста. При отсутствии первичного очага процесс, как правило, начинается остро с постепенным нарастанием тяжести токсикоза. Пневмококковому менингиту могут предшествовать (или возникать одновременно с ним) острая пневмония, трахеобронхит. При наличии первичного очага инфекции

начало заболевания острое, бурное. В клинической картине отмечается преобладание явлений менингоэнцефалита: характерно нарушение сознания, появление судорог, могут возникнуть локальные симптомы за счет поражения глазодвигательных нервов и двигательных расстройств. Менингеальный синдром выражен умеренно и неполно. Характерно приглушение тонов сердца, увеличение размеров печени, реже селезенки. В ЦСЖ выявляется значительное повышение белка (до 0,9 — 8,0 г/л), нередко сочетающееся с умеренно повышенным плеоцитозом (600—1 300 кл/мм³). Течение заболевания затяжное, волнообразное с чередованием периодов улучшения и ухудшения. Санация ЦСЖ происходит на 14—30-е сутки от начала заболевания.

Менингит, вызванный *H. influenzae* тип b (Hib-менингит). Заболевание возникает у детей первых 1,5 лет жизни, часто ослабленных сопутствующими заболеваниями (рахитом, гипотрофией), и нередко начинается на фоне гнойного отита, трахеобронхита, тяжелой пневмонии, остеомиелита. У больных повышается температура тела до 38 — 39 °С, которая вскоре становится субфебрильной, развиваются тяжелый токсикоз и ранние очаговые поражения ЦНС с вовлечением III, IV, VII пар черепно-мозговых нервов. В ЦСЖ выявляются умеренный плеоцитоз и повышение концентрации белка до 0,3 — 1,5 г/л. Санация ЦСЖ происходит на 10—20-е сутки (иногда на 30—60-е сутки). Менингеальные симптомы непостоянны.

Стафилококковый менингит. Менингит стафилококковой этиологии встречается преимущественно у детей первых 3 мес жизни. Начало заболевания чаще постепенное, реже — бурное с повышением температуры до 39 — 40 °С. В последующие сутки температура остается либо постоянно высокой, либо становится ремиттирующей. В клинической картине доминируют симптомы, напоминающие сепсис: бледно-серая окраска кожных покровов, глухость сердечных тонов, увеличение печени и селезенки, наличие септикопиемических очагов. Менингеальный синдром у больных выражен умеренно. В ЦСЖ выявляются значительное повышение белка при плеоцитозе, не превышающем 1 500 — 2 000 кл/мм³. Течение процесса затяжное, выражена склонность к блокированию ликворных путей и абсцедированию.

Менингиты, вызванные грамотрицательными энтеробактериями и листериями. Менингиты указанной этиологии обычно протекают на фоне токсикоза и септикопиемии. Для них характерно развитие судорожного синдрома, мышечной атонии. В ЦСЖ определяется высокое содержание белка (6 — 30 г/л). У некоторых детей, особенно у новорожденных, имеет место выраженная ликворная гипотензия.

Туберкулезный менингит. Заболевание встречается преимущественно у детей, имеющих семейный контакт по туберкулезу. Среди

всех форм туберкулеза менингит у детей составляет 0,3 %. При отсутствии своевременного адекватного лечения летальность при туберкулезном менингите достигает 100%. Процесс развивается постепенно.

Продромальный период продолжается от 3 до 7 сут. Он характеризуется непостоянной головной болью, вялостью, апатией, резким снижением аппетита, сонливостью в дневное время суток, перемежающейся с беспокойством, субфебрильной температурой. Затем присоединяются рвота, не связанная с приемом пищи, и склонность к задержке стула. Часто наблюдается брадикардия.

Период раздражения ЦНС продолжается с 8-х по 15-е сутки. В этот период головная боль и рвота «фонтаном» становятся постоянными. Боль локализуется преимущественно в области лба и затылка. Снижение аппетита доходит до анорексии и сопровождается резкой потерей массы тела. Температура тела повышается до 38 — 39°C, и появляются характерные для менингита симптомы (см. подразд. 6.8). Вследствие раздражения нервной системы появляются светобоязнь, тактильная и слуховая гиперчувствительность. Брюшные рефлексы обычно исчезают, сухожильные могут быть либо снижены, либо повышены. Характерны тахикардия, повышение АД, усиленное потоотделение, красный дермографизм, пятна Труссо.

В процесс вовлекаются черепно-мозговые нервы (глазодвигательный, отводящий, лицевой). В результате возникают опущение века, сглаженность носогубной складки, косоглазие, анисокория. На глазном дне обнаруживают застойные соски дисков или невррит зрительных нервов и туберкулезные бугорки на сосудистой оболочке.

К концу этого периода у больного появляются признаки спутанности сознания. Он становится резко заторможенным, лежит на боку с подтянутыми к животу коленями и запрокинутой назад головой (см. рис. 3 цв. вклейки).

Терминальный период развивается с 15-х по 24-е сутки от начала заболевания. Он характеризуется симптомами менингоэнцефалита, судорогами, формированием спастических парезов и параличей конечностей. Больные находятся в бессознательном состоянии. Наблюдаются тахикардия, нарушение ритма дыхания (дыхание Чейна — Стокса), гипертермия (или резкое снижение температуры до нормальной). Развиваются кахексия, пролежни. В результате паралича дыхательного центра наступает смерть.

Для детей грудного возраста характерны укороченный (до 3 сут) продромальный период, острое начало заболевания, возникновение с первых суток болезни судорог, очаговых симптомов, а также клинических проявлений менингита неспецифической этиологии, характерных для детей данной возрастной группы. Быстро развивается гидроцефалия.

При туберкулезном менингите в момент проведения спинно-мозговой пункции под давлением до 300 — 500 мм вод. ст. (при норме 50—150 мм вод. ст.) вытекает прозрачная (иногда слегка опалесцирующая) ЦСЖ. Через 12 — 24 ч в ней выпадает нежная сетка фибрина. При микроскопии мазка (сделанного из осадка после центрифугирования ликвора в пробирке), окрашенного по Цилю — Нильсену, обнаруживаются *M. tuberculosis*.

В ЦСЖ плеоцитоз может достигать 200 — 700 клеток в 1 мкл. На ранних стадиях плеоцитоз имеет нейтрофильно-лимфоцитарный характер, на более поздних — лимфоцитарно-нейтрофильный. По мере увеличения срока от начала заболевания плеоцитоз становится стойко лимфоцитарным. Снижены уровни глюкозы до 1,5 — 1,6 ммоль/л (в норме 2,2 — 3,3 ммоль/л) и хлоридов до 100 ммоль/л (в норме 120—130 ммоль/л); содержание белка повышено до 0,8 — 1,5 г/л (в норме 0,15 — 0,33 г/л), среди белковых фракций преобладают глобулины, в связи с чем Глобулиновые реакции Панди и Ноне — Апельта положительны.

Особенности бактериальных менингитов у новорожденных. Как правило, бактериальные менингиты у новорожденных характеризуются внезапным началом с появления особого пронзительного крика. Обращают на себя внимание страдальческое выражение лица, изменение поведения (заторможенность, сопор, кома; реже — возбуждение). Полагают, что для менингита, вызванного грамположительными бактериями, характерны лихорадка и синдром возбуждения, в то время как для менингита грамотрицательной этиологии — синдром угнетения и гипотермия. Дополнительными симптомами, указывающими на возможность бактериального менингита у новорожденного, являются гиперестезия, болезненность при перкуссии головы или пальпации глазных яблок, вялое сосание или анорексия, срыгивания, повторная рвота, судороги, запрокидывание головы назад. Выбухание большого родничка и ригидность шейных мышц относятся к числу поздних признаков менингита; у новорожденных детей они выявляются далеко не во всех случаях.

Следует, однако, иметь в виду, что спектр возбудителей бактериальных менингитов значительно шире по сравнению с рассмотренным и в его структуру, как минимум, включены иерсинии, микоплазмы, лептоспиры, бруцеллы, бледная трепонема. В связи с этим при отсутствии убедительных данных за наличие менингита наиболее часто встречающейся этиологии следует предусмотреть проведение дополнительного исследования для выявления истинной причины заболевания и назначения адекватной терапии.

Тяжесть менингитов. Тяжесть бактериальных менингитов оценивается по клинической картине и данным исследования ЦСЖ. При бактериальном менингите среднетяжелой степени выявля-

ются умеренно выраженные общемозговые и менингеальные симптомы, умеренный плеоцитоз, концентрация белка в ЦСЖ, не превышающая 1 г/л; осложнения отсутствуют. При тяжелой степени менингита отмечается большая выраженность клинических проявлений и изменений ликвора, наличие осложнений.

Осложнения менингитов. Наиболее частым осложнением острого периода заболевания является *отек-набухание головного мозга* (см. подразд. 6.6.2). Вследствие снижения эластичности и упругости мозговой ткани он может привести к дислокации мозга. В процессе вклинения ствола головного мозга в большое затылочное отверстие выделяют несколько стадий.

1. На стадии височно-тенториального вклинения быстро прогрессирует утрата сознания, нарушается функция III пары черепно-мозговых нервов (птоз, анизокория, расходящееся косоглазие, гемиплегия).

2. Транстенториальное вклинение сопровождается нарушением сознания до уровня глубокого сопора. У больных появляются легкое расширение зрачков, «плавающие» движения глазных яблок, диспноэ.

3. Дислокация на уровне среднего мозга характеризуется децеребрационной ригидностью (резкий гипертонус конечностей по разгибательному типу), отсутствием фотореакции, утратой окулоцефальных рефлексов, сужением зрачков, нарушением ритма и глубины дыхания вплоть до апноэ.

4. На стадии терминальной дислокации возникает сдавление продолговатого мозга миндалинами мозжечка в большом затылочном отверстии. Данная стадия проявляется арефлексией, тотальной мышечной атонией, остановкой дыхания, резким расширением зрачков без какой-либо реакции.

К числу других церебральных осложнений относятся острая гидроцефалия, церебральный инфаркт, субдуральный выпот, синдром венитрикулита (эпендиматита), синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ).

Острая гидроцефалия проявляется выбуханием и напряжением большого родничка, расхождением швов черепа, увеличением окружности головы, расширением ликворных пространств (определяется при УЗИ и компьютерной томографии (КТ) головного мозга).

Церебральный инфаркт отмечается на 1-й неделе заболевания и проявляется очаговыми симптомами выпадения функций.

Субдуральный выпот — это скопление жидкости в субдуральном пространстве вследствие предшествующей субдуральной гематомы и повышенной проницаемости сосудов паутинной и твердой мозговых оболочек. Он чаще возникает у детей раннего возраста, локализуется в лобных отделах головного мозга, парасагитально. При субдуральном выпоте у больных появляются сонли-

вость, рвота, ригидность затылочных мышц, застойные явления на глазном дне, резко увеличивается уровень белка в ЦСЖ. Неконтролируемое увеличение субдурального выпота может осложниться вклинением продолговатого мозга в большое затылочное отверстие.

Ведущими диагностическими признаками субдурального выпота являются:

- стойкая лихорадка более 3 сут на фоне адекватной антибиотикотерапии или необъяснимый подъем температуры после ее снижения на 3 —5-е сутки;
- прогрессирующее ухудшение состояния;
- угнетение сознания;
- локальные судороги, гемипарезы;
- отсутствие пульсации родничка, его уплотнение, иногда местная гиперемия;
- выявление выпота при УЗИ или КТ головного мозга.

Синдром еентрикулита (эпендиматита) характеризуется распространением гнойного процесса на эпендиму желудочков головного мозга. Он проявляется набуханием и напряжением большого родничка, расхождением швов черепа, расширением вен глазного дна, частой рвотой, нарушением сознания, судорогами, опистотонусом, кахексией. В ЦСЖ выявляются небольшой лимфоцитарный плеоцитоз и высокое содержание белка.

Синдром неадекватной секреции АДГ («водная интоксикация») развивается вследствие поражения гипоталамуса. Он возникает у 30 % больных бактериальными менингитами, при этом чаще у детей, страдающих НВ-менингитом. Клинические проявления характеризуются прогрессирующим угнетением сознания вплоть до комы, появлением судорог. При отсутствии адекватной помощи синдром неадекватной секреции АДГ может привести к летальному исходу. При появлении данного синдрома показано экстренное применение гиперосмолярных средств.

Синдром диагностируется на основании гипоосмолярности сыворотки крови менее 260 мосмоль/л (270 ммоль/л), снижения содержания Na в сыворотке крови менее 140 мэкв/л (130 ммоль/л), задержки жидкости в организме (что можно заметить по увеличению массы тела ребенка). К числу характерных признаков относится увеличение выделения Na с мочой (более 25 ммоль/л).

К *острым экстрацеребральным осложнениям* бактериальных менингитов относятся ИТШ, ДВС-синдром, гипогликемия, органические поражения (пневмония, перикардит, артриты и др.).

Диагностика

Менингит диагностируется на основании данных эпидемиологического и личного анамнеза, клинической картины заболева-

ния и результатов лабораторного исследования ЦСЖ. Диагноз «менингит» (без уточнения его этиологии) можно предположить на основании характера ликвора, полученного при спинномозговой пункции. В таких случаях ЦСЖ вытекает под повышенным давлением (отсутствие повышенного давления ЦСЖ при менингите указывает на возникновение блока в ликворных путях). При гнойных менингитах ликвор бывает мутным: при менингококковом менингите ЦСЖ имеет молочно-белый цвет, при бактериальных менингитах другой этиологии — зеленоватый. Микроскопия мазка ЦСЖ, окрашенного по Граму, позволяет выявить возбудителя более чем у 90 % больных с нелеченым менингитом, при этом у 70 — 90 % больных, не получавших ранее лечения, при посеве ЦСЖ на питательные среды удается идентифицировать возбудителя.

Если до исследования ликвора больной принял антибиотики, выявить возбудителя сложнее. В этих случаях выяснить этиологию заболевания помогают методы экспресс-диагностики, например латекс-агглютинация, позволяющая определить антиген возбудителя. Помимо бактериологического исследования ЦСЖ установить этиологию менингита в некоторых случаях помогает посев крови. Гемокультура выявляется у 40 — 75 % больных с бактериальным менингитом, и ее определение при менингите входит в число обязательных исследований.

Общее число лейкоцитов в крови и лейкоцитарная формула позволяют оценить тяжесть процесса и прогноз. В анализах крови при бактериальных менингитах, в том числе и при туберкулезном, наблюдаются умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ до 25 — 40 — 50 мм/ч. Туберкулиновые пробы при диагностике туберкулезного менингита не информативны, поскольку, как правило, отрицательны.

Исследование гемостаза дает возможность выявить признаки ДВС-синдрома, который чаще возникает при менингитах, вызванных грамотрицательной микрофлорой. Для диагностики синдрома неадекватной секреции АДГ определяют уровень электролитов и осмоляльности мочи и плазмы. При подозрении на сопутствующую пневмонию, а также при туберкулезном менингите проводится рентгенография органов грудной клетки. Компьютерная томография головного мозга (у грудных детей — нейросонография) позволяет выявить на ранней стадии менингита отек головного мозга, на поздней — субдуральный выпот и эмпиему.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику бактериального менингита проводят с синдромом менингизма (см. подразд. 6.6.2), объемными

образованиями головного мозга (опухолью), субарахноидальным кровоизлиянием. Воспалительные изменения ЦСЖ (при нормальном уровне глюкозы) часто указывают на абсцесс головного мозга, синусит, мастоидит. У новорожденных детей изменения в ЦСЖ могут появиться при реактивном менингите, развивающемся после перенесенного внутричерепного кровоизлияния (следствия гипоксического или травматического повреждения).

Дифференциальный диагноз в группе бактериальных менингитов проводится между менингитами разной бактериальной этиологии, с туберкулезным и вирусными менингитами (нередко протекающими с сопутствующим энцефалитом), грибковыми менингитами, менингитами, вызванными простейшими и гельминтами.

Вирусные менингиты могут быть обусловлены энтеровирусами, в том числе вирусами полиомиелита, лимфоцитарного хориоменингита, эпидемического паротита, краснухи, кори, ВИЧ, гриппа, простого герпеса и других герпетических вирусов (ЦМВ, вирус Эпштейна —Барр, ВГЧ-3, ВГЧ-6, ВГЧ-7), аденовирусом. Клиническая картина характеризуется сочетанием менингеального и энцефалического синдрома с Патогномоничными симптомами данных инфекций.

Кандидозные менингиты (менингоэнцефалиты), вызванные грибами рода *Candida* (*C. albicans*, *C. crusei*, *C. tropicalis*, *C. quillermontii*), чаще развиваются у детей от матерей с кандидозным вульвовагинитом после трансплацентарного или интранатального заражения. Факторами риска развития кандидозных менингитов являются недоношенность, перинатальное поражение нервной системы, шунтирование ликворных путей, внутриутробные инфекции, ИВЛ, катетеризация сосудов, длительная антибиотикотерапия. Кандидозные менингиты часто ассоциируются с бактериальной флорой, но в ряде случаев (как правило, у иммунокомпromетированных детей) возникают «чистые» кандидозные менингиты.

Кандидозный менингит развивается постепенно, протекает вяло, сопровождается появлением и медленным нарастанием неврологических симптомов с превалированием симптомов внутричерепной гипертензии.

При отсутствии сочетанного поражения мозговых оболочек грибами и бактериями симптомы инфекционного токсикоза у больных выражены крайне слабо, типичный менингеальный синдром отсутствует. Тем не менее у детей, страдающих кандидозным менингитом, можно обнаружить синдром угнетения ЦНС и периодически появляющееся возбуждение на фоне интермиттирующей субфебрильной температуры тела. Вследствие окклюзии ликворных путей и обусловленной ею гидроцефалии развивается атрофия коры головного мозга с прогрессирующим появлением

очаговых неврологических симптомов и возникновением парезов, атаксии, глазодвигательных и бульбарных расстройств и децеребрации. Назначение антибиотиков способствует генерализации кандидозной инфекции с вовлечением в патологический процесс других органов и систем.

В ЦСЖ при кандидозном менингите обнаруживается высокая концентрация белка. Клеточный состав ликвора различен и, вероятно, зависит как от «чистоты» этиологии (т.е. имеет ли место только кандидозная этиология заболевания или менингит обусловливается микст-инфекцией), так и срока исследования ликвора от момента начала заболевания. У детей с кандидозным менингитом, у которых ликвор исследовали к концу 3 — 4-й недели от начала появления признаков заболевания, может выявляться высокий лимфоцитарный плеоцитоз. При исследовании ЦСЖ в более ранние сроки нередко наблюдается нейтрофильно-лимфоцитарный плеоцитоз; у некоторых больных возникает нейтрофильный плеоцитоз (до 1 000 клеток в 1 мкл) и значительно увеличивается концентрация белка (до 1 — 3 г/л). У детей с нейтрофильным плеоцитозом более выражен инфекционный токсикоз, температура тела достигает фебрильного уровня, что обычно служит причиной госпитализации. Диагноз «кандидозный менингит» можно подтвердить высевом из ликвора грибов или обнаружением в ЦСЖ их метаболитов.

Лечение

Догоспитальная помощь и госпитализация. При подозрении на бактериальный гнойный менингит ребенка необходимо поместить в стационар. При тяжелом состоянии (нарушение сознания, частая рвота, сильная головная боль) рекомендуется на догоспитальном этапе (дома или в пути) ввести фуросемид (1 — 2 мг/кг) и дексаметазон (0,4 мг/кг в сутки) или преднизолон (1 — 2 мг/кг в сутки); при судорогах показано введение диазепама.

Этиотропная терапия. При подозрении на менингит после проведения люмбальной пункции, не дожидаясь результатов идентификации возбудителя, назначают антибактериальную терапию. Препарат (препараты) выбирают на основании его фармакокинетики, учета предполагаемой этиологии, возможной резистентности возбудителя, возраста пациента.

Предпочтение отдается бактерицидным антибиотикам, достигающим в ЦСЖ концентрации, превышающей минимальную подавляющую концентрацию в 10 раз. Дозы антибиотиков, назначаемых при лечении менингитов, должны быть выше, чем при лечении бактериальных инфекций другой локализации (так называемые менингеальные дозы).

При лечении менингитов, вызванных *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, грамотрицательными бактериями, у новорожденных детей, детей с иммуносупрессией в качестве эмпирической антибиотикотерапии рекомендуется использовать ампициллин в сочетании с цефтазидимом; в силу устойчивости микрофлоры у детей старше 2 мес назначают комбинацию ванкомицина с цефтриаксоном. При лечении менингитов, обусловленных грамотрицательными микроорганизмами, предпочтение отдают не аминогликозидам, а обладающим сопоставимым с ними действием цефалоспорином III и IV поколений, поскольку последние лучше проникают через ГЭБ. После получения из лаборатории сведений об идентифицированном возбудителе необходимо перейти на активный в отношении выделенного возбудителя препарат.

Антибиотики обычно вводят внутривенно. ЭндOLUMбальное введение антибиотиков или введение в желудочки мозга никаких преимуществ перед внутривенным введением не имеют. Длительность антибиотикотерапии у новорожденных при менингите, вызванном *Str. agalactiae*, составляет 14 — 21 сут, при менингите, вызванном энтеробактериями, — не менее 21 сут. У детей старше 1 мес продолжительность лечения менингококкового, гемофильного и пневмококкового менингита составляет соответственно 7, 7—10, 10—14 сут соответственно. В лечении туберкулезного менингита используют изониазид, рифампицин, этамбутол.

Существуют следующие показания к отмене антибиотиков:

- 1) исчезновение симптомов интоксикации;
- 2) стойкая нормализация температуры (не менее 7 сут);
- 3) нормальные показатели гемограммы;
- 4) санация ликвора (цитоз не более 30 клеток в 1 мкл, при этом $2/3$ клеток должны быть лимфоцитами).

Исключение составляет туберкулезный менингит, при котором длительность терапии противотуберкулезными препаратами достигает 1 года и более.

Поддерживающая и патогенетическая терапия. В целях предупреждения аспирации пищи больных в коме и больных со сниженным рвотным рефлексом кормят через назогастральный зонд. При гипоксии назначают *ингаляции кислорода*. Дети, страдающие бактериальными менингитами, в случае возникновения гиповентиляции легких нуждаются в ИВЛ. Это обусловлено тем, что гиповентиляция при менингите опасна развитием гиперкапнии, которая может привести к дилатации сосудов головного мозга, усугубив таким образом внутричерепную гипертензию.

Проводят *инфузионную терапию*. Больным бактериальными менингитами необходимо вводить жидкость в соответствии с нормальными потребностями организма и тщательно следить за уровнем электролитов. Поддержание нормального баланса жидкости

в организме больных менингитами важно для поддержания нормального церебрального давления. Соотношение коллоидов и кристаллоидов во вводимых жидкостях составляет 1: 3. В первые 1 — 2 сут жидкость вводят внутривенно, после чего переходят на пероральный прием. Исключение составляют больные с синдромом гиперсекреции АДГ. У них в начале лечения объем вводимой жидкости ограничивается до $\frac{2}{3}$ физиологической потребности. Данное ограничение действует до момента нормализации секреции АДГ, после чего подход к введению жидкости становится таким же, как и у других детей с бактериальными менингитами.

В последние годы было показано, что *использование глюко-кортикостероидов* в комплексной терапии бактериальных менингитов у детей уменьшает развитие снижения слуха и неврологических осложнений. В связи с этим целесообразно одновременно с антибиотиками назначать дексаметазон по 0,15 мг/кг 4 раза в сутки (курс лечения 4 сут).

Судорожный синдром и отек мозга лечат по общим принципам лечения нейротоксикоза. Для улучшения оттока крови больному приподнимают голову на 30°. При развитии внутричерепной гипертензии используют осмотические диуретики и пункцию желудочков мозга (с целью удаления избытка ЦСЖ).

Профилактика

Решающее значение в неспецифической профилактике бактериальных менингитов имеет раннее выявление больных острыми заболеваниями, возбудители которых могут вызвать бактериальные менингиты, и разобщение их с детьми (особенно с детьми первых 3 лет жизни). Помимо этого для предупреждения развития ряда заболеваний используют метод активной иммунизации. Так, вакцина БЦЖ предохраняет от развития туберкулезного менингита. Существует несколько отечественных и зарубежных вакцин против менингококка (в России вакцинация против менингококка осуществляется по медицинским показаниям). Для специфической профилактики инфекции, обусловленной *H. influenzae*, предложена вакцина Акт-ХИБ.

Прогноз

При своевременно начатом и адекватном лечении прогноз благоприятен, однако при возникновении коматозного состояния (продолжительностью более 8 — 12 ч) могут развиваться тяжелые неврологические осложнения вплоть до летального исхода. Часть детей, перенесших бактериальный менингит, становятся инвалидами: у 8—12% развивается глухота; помимо этого возникают гидроце-

фалия, эпилепсия, гипоталамическая дисфункция. С неблагоприятным прогнозом часто ассоциируется лейкопения.

7.5. Менингококковая инфекция

Менингококковая инфекция — инфекционное заболевание, вызываемое менингококком, протекающее в виде типичных локализованных, генерализованных и атипичных форм.

Этиология

Возбудитель инфекции — *Neisseria meningitidis* — грамотрицательный диплококк, напоминающий по форме кофейное зерно; имеет полисахаридную капсулу. Менингококки хорошо растут на селективных средах (шоколадно-кровяном агаре или среде Мюллера-Хинтона) при температуре 37°C в атмосфере, содержащей 5 — 10% CO₂. *N. meningitidis* ферментирует глюкозу и мальтозу, но не ферментирует сахарозу и лактозу. На основании антигенных свойств капсульных полисахаридов выделяют 13 серогрупп *N. meningitidis*.

В соответствии с антигенными свойствами белков и липополисахаридов наружной мембраны внутри серогрупп выделяют серотипы, подтипы и иммунотипы. Клеточная стенка возбудителя содержит эндотоксин — липополисахарид, обуславливающий ряд проявлений инфекции.

Менингококк малоустойчив к воздействию факторов внешней среды: ультрафиолетовое облучение и кипячение убивают его в течение 30 с, при температуре -10 °С менингококк погибает через 2 ч, при 60 °С — через 10 мин, при 80 °С — через 2 мин; 1 % раствор фенола и 0,5 — 1,0% раствор хлорамина вызывают гибель менингококка в течение 1 ч.

Эпидемиология

Источником *N. meningitidis* является только человек — больной (контагиозен с конца инкубационного периода и первые 2 — 3 сут заболевания) и бактерионоситель. Вне эпидемий распространенность носительства колеблется от 2 до 30 %, во время эпидемий в детских коллективах она может достигать 60—100 %. Высокий процент носителей отмечается среди членов семей.

Механизм передачи инфекции аэрозольный, реже контактный; пути передачи воздушно-капельный, через предметы, загрязненные слюной, и контактный (при поцелуях, ИВЛ методом рот в

рот). Восприимчивость к менингококковой инфекции всеобщая. Индекс контагиозности составляет 10 — 15%.

В умеренном климате заболеваемость составляет 1 — 2 случая на 100 000 чел. в год, пик наблюдается с февраля по май. В России в 2004 г. заболеваемость среди детей до 14 лет составила 10,2 случаев на 100 000 чел.; у 64% инфекция была обусловлена менингококками серогруппы В. Менингококковая инфекция у 70 % больных возникает в возрасте до 5 лет. Заболеваемость детей от 6 мес до 3 лет достигает 10—15 случаев на 100 000 чел. После 3 лет заболеваемость значительно уменьшается в силу носительства детьми этой возрастной группы непатогенных бактерий (в том числе *N. lactamico*), имеющих общие с *N. meningitidis* поверхностные антигены. Однако к 14 — 20 годам носительство *N. lactamica* уменьшается и возникает контаминация *N. meningitidis*, что обуславливает подверженность менингококковой инфекции лиц этой возрастной группы.

Во время эпидемических вспышек лица в возрасте 3—19 лет относятся к группе высокого риска по заболеваемости менингококковой инфекцией. Заболеваемость менингококковой инфекцией среди членов семьи больного в 100 раз превышает заболеваемость среди населения в целом.

Иммунитет типоспецифический. Он может формироваться после перенесенного назофарингита менингококковой этиологии. К 18 — 30 годам антитела к менингококку обнаруживаются более чем у $\frac{2}{3}$ населения.

Группами высокого риска по заболеванию менингококковой инфекцией являются лица с наследственной недостаточностью компонентов комплемента C5 — C9, дефицитом пропердина, дефицитом иммуноглобулинов (IgG₂ и IgM), носители антигенов B12 и B16 системы HLA.

Патогенез и патоморфология

Менингококковая инфекция начинается под маской ОРЗ. Инкапсулированные менингококки прикрепляются к слизистой оболочке носа и глотки. Затем путем эндоцитоза они проникают в эпителиоциты, лишённые ресничек, а далее — в собственную пластинку слизистой оболочки. На этой стадии инфекция обычно протекает бессимптомно (см. рис. 7.3).

Преодолев слизистую оболочку, менингококки проникают в кровоток. Здесь они либо погибают (под действием антител, комплемента и фагоцитов), либо начинают бурно размножаться — развивается бактериемия. На фоне бактериемии появляются клинические признаки менингококкового сепсиса, а спустя 24 — 48 ч возникают симптомы раздражения мозговых оболочек. Процесс

развивается стремительно: ДВС-синдром, септический шок и смерть могут последовать в течение считанных часов.

В патогенезе менингококковой инфекции выделяются три основных звена: 1) токсическое; 2) септическое; 3) иммунопатологическое.

Токсические проявления возникают в результате действия эндотоксина менингококка, который проникает в кровоток вследствие разрушения бактериальных клеток. Тяжесть инфекции прямо пропорциональна концентрации эндотоксина в плазме. Он запускает и поддерживает каскад провоспалительных реакций: образование цитокинов (ответ острой фазы воспаления — ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-10), окиси азота, свертывание крови, фибринолиз, активацию комплемента, активацию калликреин-кининовой системы.

В результате развиваются дилатация сосудов, нарушение функции сердца, агрегация тромбоцитов, ДВС-синдром, повышение проницаемости капилляров, что ведет к септическому шоку и ПОН. При менингококковом менингите возбудитель накапливается преимущественно в оболочках головного мозга, поэтому концентрации эндотоксина и, соответственно, цитокинов наиболее высоки в ЦСЖ.

В патогенезе менингококкового сепсиса (менингококкемии) ведущую роль играет бактериемия. Менингококки захватываются лейкоцитами и разносятся кровью по всему организму, поступая в головной мозг, надпочечники, сердце, суставы, глаза. В пораженных органах возникают воспалительные изменения, геморрагические и гипоксически-дистрофические повреждения.

Связывание менингококка антителами приводит к образованию иммунных комплексов, нарушение элиминации которых ассоциируется с такими проявлениями менингококковой инфекции, как артрит (синовит), перикардит, увеит (иридоциклит).

Клиническая картина

Инкубационный период в среднем длится 4 — 6 сут (от 1 до 10 сут). Период развернутой картины заболевания зависит от поражения соответствующих органов.

Острый назофарингит. Менингококковый острый назофарингит неотличим от назофарингита другой этиологии. Он может предшествовать генерализованной форме менингококковой инфекции или выступать в качестве самостоятельной клинической формы. У больного затрудняется носовое дыхание, появляются серозной гнойной отделяемое из носа, боль в горле, гиперемия задней стенки глотки с отеком и гиперплазией лимфоидных фолликулов.

Температура тела субфебрильная, реже фебрильная, держится в течение 1 — 5 сут.

Менингококкемия. Эта форма характеризуется острым началом, внезапным подъемом температуры тела до 39 — 40 °С, быстрым нарастанием симптомов интоксикации и инфекционного токсикоза, появлением высыпаний. У детей раннего возраста возникают беспокойство, диспепсические расстройства, генерализованные судороги. Через 2 — 12 ч (или 1 — 2 сут) после подъема температуры на коже появляются пятнисто-папулезные высыпания (рис. 9, а цв. вклейки), а затем геморрагические — в виде петехий, более крупных геморрагий (рис. 9, б цв. вклейки), нередко приобретающих звездчатую форму (рис. 9, в цв. вклейки).

Элементы сыпи имеют диаметр от 2 до 5 мм. Плотное инфильтрованное основание возвышается над поверхностью кожи. Сыпь не исчезает при надавливании, оставляет после себя пигментацию. Чаще всего сыпь локализуется на груди, животе, плечах, ягодицах, наружных поверхностях бедер и голеней, щеках, лбу, склере. В центре крупных высыпаний появляются некрозы. После их отторжения могут возникнуть дефекты тканей с образованием язв, заживающих вторичным натяжением, и появлением грубых рубцов. В особо тяжелых случаях развивается сухая гангрена пальцев, ушных раковин, носа.

Сыпь при менингококковой инфекции обусловлена васкулитом. На ранней стадии инфекции у некоторых больных ненадолго появляется пятнисто-папулезная, реже уртикарная сыпь. У 3 — 5 % больных менингококкемией отмечаются болезненность в суставах, припухлости вокруг них, ограничение движений. Чаще поражаются мелкие суставы пальцев, реже — крупные.

Менингококкемия может протекать в легкой, среднетяжелой, тяжелой (в том числе гипертоксической) формах, при этом процесс может быть как острым, так и хроническим.

При легкой форме менингококкемии температура тела достигает 38 — 39 °С и держится на этом уровне 1 — 2 сут. Появляется мелкая геморрагическая сыпь, без некрозов, сохраняющаяся в течение 1 — 3 сут. При среднетяжелой форме температура повышается до 40 °С. Обильная геморрагическая сыпь сохраняется до 7 сут. Величина элементов в диаметре достигает 3 — 7 мм. Тяжелая форма характеризуется повышением температуры тела более 40 °С, обильной геморрагической сыпью с некрозами, сохраняющаяся до 2 — 8 недель.

При гипертоксической или молниеносной формах заболевание развивается бурно, сопровождается ознобом, повышением температуры тела до 40 — 41 °С. С первых 12 ч обнаруживается сыпь со сливающимися геморрагическими и некротическими элементами. Могут появиться кровоизлияния в склеру, конъюнктиву, слизистые оболочки. В последующем температура тела резко сни-

жается. Это сопровождается падением АД, уменьшением частоты сердечных сокращений. У больных последовательно развиваются стадии ИТШ (см. подразд. 6.6.4). При прогрессировании заболевания на коже появляются крупные синие пятна, означающие, что грубо нарушены микроциркуляция и метаболизм.

В основе молниеносных гипертоксических форм лежит развитие ИТШ, ДВС-синдрома, ОНН вследствие кровоизлияния в надпочечники (синдром Уотерхауса—Фридериксена) с развитием ПОН. При отсутствии адекватной терапии смерть наступает через 6—18 ч.

Менингококкемия может протекать без явлений менингита или в смешанной форме. Изолированная менингококкемия возникает примерно у 54 % заболевших, смешанная форма — у 43 %.

Менингококковый менингит. Заболевание имеет все признаки, характерные для бактериального менингита (см. подразд. 7.4).

Атипичные формы. К атипичным формам относятся менингококковый конъюнктивит, синусит, средний отит, пневмония, иридоциклит, эндофтальмит, артрит, миокардит, остеомиелит, уретрит, эндометрит, мезаденит. Эти формы менингококковой инфекции специфических клинических проявлений не имеют.

Течение менингококковой инфекции. Течение менингококковой инфекции, как правило, острое. Хроническое течение заболевания возникает в 1—2 % всех случаев. Этот вариант течения характеризуется перемежающейся лихорадочной реакцией, пятнисто-папулезной или петехиальной сыпью, артралгиями, сохраняющимися на протяжении нескольких недель или месяцев. Без лечения хроническая менингококковая инфекция может осложниться менингитом, эндокардитом.

Осложнения менингококковой инфекции. Неспецифические осложнения менингококковой инфекции включают интеркуррентные респираторные инфекции. Осложнения, встречающиеся при менингококковом менингите, описаны в подразд. 7.4. По сравнению с другими бактериальными менингитами менингококковые менингиты по современным данным значительно чаще осложняются снижением слуха (наблюдается у 9—38 % больных). При менингококковой инфекции могут возникнуть иммунокомплексные осложнения (артрит, перикардит, эписклерит, аллергический васкулит).

Особенности менингококковой инфекции у детей раннего возраста. Заболевание чаще протекает в виде менингококкемии или сочетанных форм. Течение менингококкемии, как правило, молниеносное; менингококковый менингит сочетается с энцефалитом (менингоэнцефалит) и сопровождается развитием гидроцефалии. Летальность у детей раннего возраста по сравнению с детьми дошкольного и школьного возраста выше. У детей первых 3 лет жизни на менингококковую инфекцию часто наслаивается вторичная бактериальная флора.

Диагностика

Заболевание верифицируют на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины заболевания и данных дополнительных методов исследования. При подозрении на генерализованную менингококковую инфекцию проводят посев крови и ЦСЖ. Диагноз подтверждают при выделении менингококков из крови, ЦСЖ, синовиальной жидкости, а также биоптатов элементов сыпи. До получения результатов посевов предварительный диагноз ставят на основании обнаружения грамотрицательных диплококков в указанных биологических жидкостях и тканях. Полезными могут быть и экспресс-методы диагностики (встречный иммуноэлектрофорез, ПЦР, РЛА).

В анализе крови выявляются нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ. Для молниеносной менингококкемии характерны лейкопения, Тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени и АЧТВ, снижение содержания фибриногена и повышение содержания продуктов деградации фибрина в крови (см. подразд. 6.3). Из-за ишемии тканей часто развивается метаболический ацидоз, а из-за тахипноэ снижается $pаCO_2$. Изменения ЦСЖ при гнойном менингите описаны ранее (см. подразд. 6.8, 7.4).

Дифференциальная диагностика

На ранних стадиях менингококковую инфекцию трудно отличить от гриппа и других ОРВИ. Особенно сложна ранняя диагностика изолированной менингококкемии, протекающей без менингита. Помощь в диагностике менингококкемии может оказать обнаружение бледно-розовой пятнисто-папулезной сыпи, напоминающей розеола при брюшном тифе. Данный симптом непостоянен и преходящ.

При появлении геморрагической сыпи менингококковую инфекцию необходимо дифференцировать с энтеровирусной инфекцией, инфекционным мононуклеозом, атипичными формами кори, риккетсиозами, стрептококковыми инфекциями, бактериальным эндокардитом, диссеминированной гонококковой инфекцией, геморрагическим васкулитом, тромбоцитопенической пурпурой, гемофильной и пневмококковыми инфекциями, гриппом с геморрагическим синдромом.

Лечение

Подозрение на менингококкемию или менингококковый менингит является показанием для экстренной госпитализации и

немедленного назначения антибиотиков. Препаратом выбора является бензил пенициллин; можно также применять цефотаксим и цефтриаксон.

Поводом к назначению цефалоспоринов III поколения является подозрение на менингит или сепсис другой этиологии (гемофильной, пневмококковой), нечувствительность менигококков к пенициллинам (описаны в ЮАР, Испании, Великобритании), удобство введения (цефотаксим — трехкратно, цефтриаксон — двух- или однократно). При аллергии к пенициллинам, а также при клинических симптомах ИТШ используют хлорамфеникол.

Антибиотики назначаются в высоких дозах: бензилпенициллин (натриевая соль) — по 200 000 — 300 000 ЕД/кг в сутки внутривенно (вводится каждые 6 ч), цефотаксим — по 150 — 200 мг/кг в сутки, цефтриаксон — по 75 — 100 мг/кг в сутки, хлорамфеникол — по 75—100 мг/кг в сутки каждые 6 ч.

Курса лечения в течение 7 сут обычно достаточно как при менингококкемии, так и при менингококковом менингите. При ДВС-синдроме, ИТШ, отеке-набухании головного мозга, судорожном синдроме проводится симптоматическая и патогенетическая терапия (см. подразд. 6.6).

Профилактика

Больные генерализованной формой менингококковой инфекции подлежат немедленной изоляции, госпитализации и лечению.

Ввиду нестойкости возбудителя во внешней среде заключительная дезинфекция в очаге не проводится.

Лица, находящиеся в окружении больного, обследуются на носительство, и за ними устанавливается медицинское наблюдение в течение 10 сут.

Антибиотикопрофилактика предупреждает возникновение эпидемических вспышек. Препаратом выбора является рифампицин. Вместо него можно использовать цефтриаксон. Он устраняет носительство менингококков.

Разработанные вакцины против менингококка содержат капсульные полисахариды серогрупп А, С, Y, W135, но в них отсутствуют полисахариды серогруппы В. Поскольку риск заболевания относительно низкий, а иммунитет нестойкий, в настоящее время плановая иммунизация детей менингококковой вакциной не рекомендуется. Ее проводят больным с асплинией, дефицитом комплемента и пропердиона, лицам, выезжающим в районы с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой, и по эпидемиологическим показаниям.

При менингококковой инфекции прогноз серьезен. Летальность в среднем составляет 10 % при менингококковом менингите, 50 — 60 % при менингококкемии.

7.6. Микоплазменные инфекции

Микоплазменные инфекции, или микоплазмозы — инфекционные заболевания человека и животных, вызываемые своеобразными микроорганизмами — микоплазмами. Термин «микоплазма» отражает способность к образованию грибоподобных мицелиальных форм, типичных для плесневых грибов и актиномицетов (от лат. *tycos* — гриб), но ничего общего с актиномицетами и грибами микоплазмы не имеют.

Этиология

Микоплазмы относятся к роду *Mycoplasma*, семейству *Mycoplasmatacea*, к классу *Mollicutes* (мягкокожие). Кроме рода *Mycoplasma* семейство *Mycoplasmatacea* включает род *Ureaplasma*. Микоплазмы занимают промежуточное положение между вирусами и бактериями, но на основании общих базисных признаков таксономически отнесены к бактериям. Подобно вирусам микоплазмы проходят через бактериальные фильтры, но в отличие от вирусов способны к самостоятельному воспроизводству. Единственной группой из более 80 видов микоплазм, имеющей медицинское значение, является группа *Mycoplasmatales*. Пять видов микоплазм (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *M. incognitus* и *U. urealyticum*) для человека патогенны.

Микоплазмы не имеют ригидной клеточной стенки, стабилизирующей их форму. Клеточная мембрана микоплазм (толщиной 0,07 — 0,10 мкм) находится в жидкокристаллическом состоянии. Она включает белки (идентичные белкам цитоплазмы), мозаично погруженные в два липидных слоя, основным компонентом которых является холестерин. Микроорганизмы сами не способны синтезировать холестерин и другие стерины, и потребность в них восполняется за счет утилизации из окружающих тканей.

Клеточная мембрана микоплазм способна поддерживать осмотическую стойкость микроорганизмов, но не обеспечивает постоянства их морфологии, особенно во время роста и репликации. Поэтому морфологически микоплазмы характеризуются выраженным полиморфизмом: шаровидные тела; тела, меняющие конфигурацию; зернистые массы и структуры, свободнолежащие или

заполняющие сферические тела; нитевидные и ветвистые структуры, часто покрытые гранулами; оптически плотные и прозрачные тяжи, нити с глобулярными структурами; мелкие палочковидные и диплококко-бациллярные формы. Есть указания на то, что в ранней стадии микоплазмы имеют сферическую или овальную форму, а позднее удлиняются вплоть до образования разветвленных нитей.

Микоплазмы прихотливы к условиям культивирования. Питательные среды для культивирования микоплазм необходимо обогащать нативной сывороткой, холестерином, нуклеиновыми кислотами, углеводами, витаминами, солями. Для первичного выделения микоплазм пригодны куриные эмбрионы. Высокое содержание в культуральной среде Zn^{2+} , Mg^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} может ингибировать рост микоплазм. На плотных питательных средах (1,3 % агара) представители класса Mollicutes образуют характерные мелкие колонии (0,2 — 1,5 мм) с более темным и зернистым центром. Вид таких колоний в литературе сравнивают с яичницей-глазуньей.

На жидких и полужидких средах рост микоплазм невооруженным глазом воспринимается как опалесценция.

Факторами патогенности микоплазм являются адгезины, экзо- и эндотоксины, гемолизины, разные ферменты (в том числе фосфолипаза А, аминопептидаза, РНКаза, ДНКаза, тимидинкиназа) и продукты метаболизма. Некоторые микоплазмы синтезируют нейраминидазу, через которую осуществляется взаимодействие с поверхностными клеточными структурами, содержащими сиаловые кислоты.

Определенный вклад в патогенез микоплазмоза вносят протеазы, вызывающие дегрануляцию клеток (в том числе и тучных), а также расщепление молекул антител и незаменимых аминокислот (аргинина). *M. hominis* способна синтезировать эндопептидазы, расщепляющие молекулу IgA на интактные мономерные комплексы.

Микоплазмы обладают способностью избегать действия защитных сил организма хозяина. В частности, они могут инвагинироваться в клеточные мембраны, благодаря чему организм хозяина «не видит» данного возбудителя.

После внедрения в организм хозяина микоплазмы мигрируют через слизистые оболочки и прикрепляются к эпителию сначала путем броуновского движения, а затем взаимодействия лиганд — рецептор. Эти микроорганизмы, не вызывая непосредственного цитопатогенного действия, значительно нарушают функциональные свойства клеток макроорганизма, вызывая местные воспалительные реакции.

Взаимодействие микоплазм с рецепторным аппаратом клеток хозяина может приводить к значительным нарушениям антиген-

ной структуры и стимулировать развитие аутоиммунных процессов. Возбудители способны избегать действия микробицидных факторов, циркулирующих и фиксированных макрофагов хозяина, и персистировать в его организме. Это достигается следующими путями:

- поверхностные антигены микоплазм имеют общие свойства с антигенами эритроцитов, тканей легких, печени, почек, головного мозга, поджелудочной железы, гладкой мускулатуры организма хозяина; в связи с этим организм хозяина воспринимает микоплазмы как «свое», т.е. не вырабатывает (или вырабатывает недостаточно) специфических защитных антител;

- в отсутствие антител макрофаги не способны фагоцитировать микоплазмы;

- в цитоплазме нейтрофилов микоплазмы сохраняют свою жизнеспособность; при дефиците компонентов комплемента или их дефекте в организме хозяина создаются условия для персистенции возбудителя;

- взаимодействие микоплазм с иммунокомпетентными клетками организма хозяина вызывает поликлональную активацию Т- и В-лимфоцитов, вследствие чего либо подавляется функциональная активность иммунокомпетентных клеток, либо развиваются аутоиммунные реакции;

- микоплазмы способны вызвать хромосомные aberrации.

Длительная циркуляция микоплазм в кровотоке сопровождается расстройством системы гемостаза, что проявляется повышением концентрации в крови фактора Виллебранда (свидетельствующее о повреждении эндотелия сосудов), повышением агрегации тромбоцитов, активацией плазменных факторов свертывания крови и развитием хронического ДВС-синдрома.

Наибольшее значение для человека имеют *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*. *M. pneumoniae* образует гемолизины и гемагглютинины, ферментирует углеводы. В составе аэрозолей она сохраняет жизнеспособность до 30 мин, при 4 °С жизнеспособна в течение 37 ч, при 37 °С — 5 ч. Возбудитель чувствителен к действию ультрафиолетовых лучей, рентгеновскому облучению, ультразвуку, вибрации, изменению рН среды.

M. hominis и *U. urealyticum* — это условно-патогенные микроорганизмы, обитающие в мочевых путях и половых органах многих здоровых людей.

Однако эти микроорганизмы способны вызывать ряд инфекций новорожденных и ряда взрослых. Факторы вирулентности этих микроорганизмов не известны. *M. hominis* метаболизирует аргинин с образованием аммиака и вырабатывает перекись водорода, которые оказывают цитотоксическое действие.

Уреаплазмы образуют уреазу, способствующую образованию мочевых камней, и протеазу, расщепляющую IgA.

Резервуаром и источником инфекции является больной человек. *M. pneumoniae* выделяется больным во внешнюю среду в среднем 7—10 сут от начала болезни (иногда несколько дольше). В неэпидемические периоды «здоровое» носительство встречается редко. Механизм передачи аэрозольный; возможны воздушно-пылевой и контактно-бытовой.

Естественная восприимчивость людей к *M. pneumoniae* неодинакова. Взрослые лица с нормальной функциональной активностью иммунной системы к данному возбудителю относительно резистентны, лица с первичным и вторичным иммунодефицитом достаточно легко инфицируются. Восприимчивость подростков (и особенно детей) высокая.

После респираторной микоплазменной инфекции формируется Постинфекционный иммунитет, длительность которого составляет 5—10 лет и более. Бессимптомные формы болезни характеризуются менее стойким иммунитетом. Для респираторного микоплазмоза характерна периодичность: подъемы заболеваемости наблюдаются с интервалом в 2—4 года. В средних географических широтах заболевание чаще возникает в осенне-зимний период.

У взрослых доля респираторного микоплазмоза среди ОРЗ составляет 5—6 %, среди пневмоний — 6—22 %. Во время эпидемических вспышек доля микоплазмозов в структуре ОРЗ может увеличиваться до 50 %.

Широкую распространенность возбудитель имеет в организованных (и особенно вновь организованных) детских коллективах. *M. pneumoniae* может быть причиной внутрибольничной инфекции.

Респираторный микоплазмоз часто сочетается с другими респираторными инфекциями. Наиболее часты ассоциации инфекции *M. pneumoniae* с гриппом, парагриппом, аденовирусом и РС-вирусной инфекциями. В настоящее время микоплазменную респираторную инфекцию рассматривают как частую суперинфекцию у лиц, инфицированных ВИЧ.

Заражение *M. hominis* и *U. urealyticum* у взрослых людей и сексуально активных подростков происходит при половых контактах. Носителями *M. hominis* являются 21—53% женщин, *U. urealyticum* — 40%. Дети в большинстве случаев заражаются ante- или интранатально, поскольку передача микроорганизмов от матери плоду может происходить трансплацентарно или в момент акта родов.

Риск заражения новорожденного тем выше, чем меньше его масса при рождении. Уреаплазмы в пробах мочи у детей выделяются сравнительно редко: у 8 % девочек и 5 % мальчиков в возрасте 12 лет и более.

M. pneumoniae проявляет выраженный тропизм к базальной мембране мерцательного эпителия дыхательных путей. Она способна поражать респираторный тракт от носовых ходов до терминальных бронхов (бронхиол). Установлено, что для наиболее вирулентных штаммов достаточно 10—100 бактерий, чтобы инициировать инфекционный процесс. Малый размер и активная скользящая подвижность помогают возбудителю проникнуть между ресничками, а мощный адгезивный аппарат обеспечивает прочное прикрепление к мембране эпителиоцитов. Прикрепившись к клеткам респираторного эпителия, *M. pneumoniae* повреждает реснички и вызывает цитопатические изменения в клетках эпителия и блокаду мукоцилиарного клиренса, а затем гибель клеток и слущивание их в просвет бронха. Следствием является развитие местных воспалительных реакций в бронхах, прилежащих тканях, а затем и альвеолах. В легочной ткани развиваются клеточные иммунные реакции по типу ГЗТ, которая лежит в основе формирования в эпителии очагов некроза с заполнением альвеол экссудатом.

Микоплазменная респираторная инфекция может протекать как ОРЗ, ларингит, бронхит, пневмония; в последние годы появились предположения, что у предрасположенных лиц инфекция *M. pneumoniae* может сопровождаться синтезом специфических антител IgE и быть причиной формирования бронхиальной астмы. Не вдаваясь в дискуссию о возможном участии *M. pneumoniae* в генезе бронхиальной астмы, можно отметить, что данные возбудители способны вызвать спазм бронхов. Это происходит за счет выделения ими как перекисных соединений, так и некоторых ферментов. При инфекции *M. pneumoniae* бронхоспазм в частности может возникнуть под влиянием протеаз. Они вызывают дегрануляцию тучных клеток, что сопровождается выделением гистамина, серотонина, брадикинина и других биологически активных веществ, в результате действия которых также возникает спазм бронхов.

Таким образом, патологические изменения, возникающие в системе органов дыхания при респираторном микоплазмозе, определяются местными воспалительными реакциями, нарушением мукоцилиарного клиренса и нарушением дренажной функции бронхов как за счет попадания в их просвет слущенного эпителия, так и за счет явлений бронхоспазма.

M. pneumoniae способна длительно персистировать в организме благодаря наличию у нее поверхностных антигенов, перекрестно реагирующих с антигенами тканей легкого, мозга, печени, почек, поджелудочной железы, гладких мышц, эритроцитов, лейкоцитов, поскольку в отсутствие антител организм не восприни-

мает этот возбудитель за «чужое». В таких условиях макрофаги не фагоцитируют *M. pneumoniae*. Нейтрофильные лейкоциты в присутствии комплемента способны фагоцитировать эти возбудители, но, как оказалось, микоплазмы остаются жизнеспособными в вакуолях этих клеток и таким образом диссеминируют. Наличие у *M. pneumoniae* перекрестно реагирующих с тканями человека антител способно привести к развитию аутоиммунных заболеваний.

Механизмы связывания *M. hominis* с клетками организма хомяка мало изучены, однако показано, что адгезия этого микроорганизма к некоторым клеткам экспериментальных животных осуществляется с помощью белка с молекулярной массой 108 кДа, а рецепторы в мембране клеток имеют гликолипидную природу. Известно также, что *M. hominis* способна вызывать хромосомные аберрации, сходные с таковыми при болезни Дауна. Высокая степень инфицированности урогенитального тракта женщин *M. hominis*, не имеющих никаких клинических признаков болезни, позволяет допускать возможность существования каких-то количественных пороговых величин, при достижении которых проявляется патогенность микроорганизмов.

В эксперименте на обезьянах в условиях *in vitro* и *in vivo* показано, что в органной культуре фаллопиевых труб *M. hominis* размножалась и персистировала, не вызывая видимых макроскопических изменений, но методом сканирующей электронной микроскопии выявлено повреждение ресничек и нарушение их функции. При заражении обезьян путем введения штамма *M. hominis*, полученного от больной с острым сальпингитом, непосредственно в фаллопиевы трубы, полость матки или цервикальный канал возникал выраженный воспалительный процесс в трубах и параметрии животных с сохранением признаков заболевания в течение 4 — 5 недель. В течение всего этого срока *M. hominis* персистировала в параметрии, трубах, матке, влагалище, а в РПГА наблюдалось четырехкратное нарастание титра антител.

При проникновении *M. hominis* в эндометрий могут произойти инфицирование плодного яйца и прерывание беременности на ранних сроках. Предполагают, что одной из причин прерывания беременности может явиться индукция *M. hominis* простагландинов и их предшественников. Помимо самопроизвольного аборта инфицирование микоплазмами может привести к плацентиту и инфицированию плода. При врожденном микоплазмозе выявляются поражение альвеолоцитов и признаки интерстициальной пневмонии, сопровождающейся выраженными циркуляторными расстройствами, кровоизлияниями в альвеолы, образованием тромбов и гиалиновыми мембранами. Наряду с этим обнаруживаются изменения в ЦНС, печени, почках (преимущественно в дистальных отделах нефрона), слизистой оболочке кишечника, сер-

дечно-сосудистой системе, лимфоидных органах. Выявляется акцидентальная инволюция вилочковой железы.

U. urealyticum, вызывающая заболевания урогенитального тракта у взрослых, способна передаваться восходящим путем. Известны случаи выделения уреоплазм из хориона и амниона абортированных плодов и из ткани плаценты при абортах и преждевременных родах. При аутопсии у мертворожденных детей обнаруживали двустороннюю пневмонию, болезнь гиалиновых мембран, из ткани легкого и других органов выделяли *U. urealyticum*.

Клиническая картина

Инфекция *M. pneumoniae*. Респираторный микоплазмоз. Инкубационный период длится 3 — 11 сут. Клиническими проявлениями в период разгара респираторного микоплазмоза являются фарингит, трахеобронхит и пневмония.

Фарингит сопровождается повышением температуры тела, гиперемией задней стенки глотки, гипертрофией фолликулов и увеличением лимфатических узлов шейной группы. Заболевание дифференцируют с фарингитами, вызванными респираторными вирусами и *Streptococcus pyogenes*. Процесс может не ограничиться поражением верхних отделов респираторного тракта и захватить прежде всего трахею и бронхи.

Трахеобронхит протекает как вялотекущая мягкая инфекция. Основными жалобами являются повышение температуры, недомогание, головная боль, кашель. На начальной стадии кашель обычно сухой, навязчивый, непродуктивный, иногда коклюшеподобный. В последующем он становится влажным с откашливаемой мокротой. Рентгенологически выявляется поражение бронхиального дерева. Для микоплазменного бронхита характерен бронхоспазм. Обструктивный бронхит, обусловленный *M. pneumoniae*, при отсутствии адекватного лечения может принять непрерывное рецидивирующее течение. В педиатрической практике таких больных нередко расценивают как больных с формирующейся бронхиальной астмой.

Микоплазменная пневмония известна в литературе как атипичная пневмония. Болеют дети разного возраста. Обычно заболевание протекает по типу интерстициальной пневмонии. Начало может быть как острым бурным, так и постепенным. При остром начале продромальный период короткий. Основным клиническим проявлением является сухой малопродуктивный кашель. По сравнению с другими бактериальными пневмониями нарушение самочувствия больных и интоксикация выражены неярко. Если у ребенка нет высокой температуры, то он, находясь на полупостельном режиме, ведет привычный образ жизни: живо интересу-

ется окружающим, играет, рисует, читает. На фоне высокой температуры отмечаются недомогание, слабость, вялость, однако после воздействия антипиретиков дети становятся активными и их поведение не отличается от здоровых.

Наряду с интерстициальной микоплазменная пневмония может быть сегментарной и долевой. В таких случаях клинические проявления не отличаются от аналогичной пневмонии другой этиологии. Заболевание, как правило, начинается под маской ОРЗ. Температура тела при этом может достигать 39 °С и выше. На 2—3-й сутки появляются сухой малопродуктивный кашель, явления обструкции бронхов. Признаки интоксикации у детей выражены слабо.

Инфекционный токсикоз в основном проявляется высоким фебрилитетом. К числу характерных особенностей микоплазменной сегментарной и долевой пневмонии относится частое вовлечение в патологический процесс верхних долей легких (чаще правого).

Рентгенологические признаки сегментарных и долевых пневмоний микоплазменной этиологии выражены сильнее, чем это можно было ожидать по физикальным данным. Клиническими особенностями микоплазменной пневмонии являются сопутствующий обструктивный бронхит и внереспираторные проявления микоплазмоза. При тяжелом течении заболевания развивается геморрагический плеврит.

Наиболее частыми осложнениями респираторного микоплазмоза являются конъюнктивит и евстахеит. Наряду с этим иногда встречаются мирингит, острый средний отит; возможно возникновение многоформной эритемы и синдрома Стивенса—Джонсона.

*Внереспираторные проявления инфекции *M. pneumoniae*.* Кожные проявления характеризуются мультиформной эритемой, макропапул езной сыпью, узловатой эритемией, крапивницей. Со стороны костно-мышечной системы возникают миалгии, артралгии, полиартрит. Вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы проявляется миокардитом, перикардитом. При вовлечении в патологический процесс пищеварительного тракта появляются анорексия, тошнота, рвота, преходящая диарея, а также гепатит, панкреатит. Вовлечение в патологический процесс почек и урогенитального тракта может проявиться гломерулонефритом и тубоовариальным абсцессом. Со стороны системы крови при инфекции *M. pneumoniae* могут образоваться холодовые агглютинины, возникнуть внутрисосудистая коагуляция, гемолитическая анемия, Тромбоцитопения. Поражение нервной системы проявляется менингитом, менингоэнцефалитом, периферической нейропатией, полиомиелитоподобным синдромом, мозжечковой атаксией.

Таким образом, внереспираторные проявления данной инфекции полиморфны. В их реализации помимо *M. pneumoniae* часто принимают участие другие представители микоплазм.

Инфекция *M. hominis* и *U. urealyticum*. Перинатальные инфекции. При наличии у матери инфекции *M. hominis* и *U. urealyticum* плод может инфицироваться интранатально. *U. urealyticum* — распространенный возбудитель гистологически подтвержденного хориоамнионита, врожденной пневмонии у недоношенных детей и бронхолегочной дисплазии. *M. hominis* и *U. urealyticum* иногда служат причиной менингита и гидроцефалии у новорожденных.

Инфекция мочевых путей и половых органов. Доказано, что *U. urealyticum* вызывает почечнокаменную болезнь и уретрит у сексуально активных подростков, *M. hominis* — пиелонефрит. Полагают, что *M. hominis* вызывает также воспаление матки и придатков у девочек.

Диагностика

Этиологическая диагностика микоплазменных инфекций преимущественно основана на лабораторных методах: выделении возбудителя из крови, мокроты, смывов из носоглотки или определении антигена и антител к нему в различных биологических жидкостях. Для выделения культуры возбудителя используют специальные среды (для *U. urealyticum* — среда с мочевиной, для *M. hominis* — кровяной агар). Наряду с этим широко используют серологические методы и ПЦР. Анализы периферической крови не информативны: как при инфекционном заболевании любой этиологии, в гемограммах при микоплазменных инфекциях в первые 2 — 3 сут от начала острого процесса выявляется нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ до 20 — 30 мм/ч; в последующие сутки в лейкоцитарной формуле доминируют лимфоциты.

Дифференциальная диагностика

Проводится дифференциальная диагностика с ОРЗ, хламидиозом (см. подразд. 8.2), гонореей, врожденными инфекциями.

Лечение

Терапия микоплазмозов комплексная и в определенной степени зависит от клинической формы заболевания. Препаратами выбора при лечении респираторного микоплазмоза являются макролиды: азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, миде-

камицин, эритромицин. У детей старше 12 лет можно использовать препараты тетрациклинового ряда. Препаратами выбора при лечении урогенитальных инфекций, вызванных *M. hominis*, раньше были тетрациклины. Однако в настоящее время в связи с устойчивостью к ним рекомендуется клиндамицин. *M. hominis* устойчива к макролидам, за исключением мидекамицина и джозамицина. При инфекции, вызванной *U. urealyticum*, используют эритромицин, тетрациклины, у подростков старше 16—18 лет — фторхинолоны.

Профилактика

Больных респираторным микоплазмозом, как и пациентов с другими респираторными заболеваниями, необходимо изолировать до исчезновения клинических симптомов. Специфической профилактики не существует.

Прогноз

Для жизни прогноз благоприятный, но полное освобождение организма от инфекции достигается с трудом.

7.7. Острые кишечные инфекции бактериальной этиологии

Острые кишечные инфекции — большая группа инфекционных заболеваний, вызываемая бактериями, вирусами, простейшими и характеризующаяся воспалением ЖКТ на разных уровнях. Эти инфекции до настоящего времени занимают ведущее место среди инфекционных заболеваний у детей, уступая лишь ОРВИ. В мире ежегодно регистрируется до 1,2 млрд диарейных заболеваний, а от 5 до 8 млн детей в возрасте до 5 лет погибают от острых кишечных инфекций. В данном подразделе рассматриваются острые кишечные инфекции бактериальной этиологии.

Этиология

Возбудители бактериальных острых кишечных инфекций делятся на две группы: патогенные и условно-патогенные. Условно-патогенными микроорганизмы названы потому, что вызывают инфекционные заболевания при определенных условиях (грудной возраст, снижение иммунитета, воздействие других модифицирующих факторов риска).

К группе патогенных микроорганизмов относятся *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Escherichia coli*, *Clostridium botulinum*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter* spp., *Staphylococcus* spp.

В группу условно-патогенных микроорганизмов включают *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Providencia* spp., *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Serratia* spp., *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda* и др.

Большинство возбудителей острых кишечных инфекций относятся к факультативным грамотрицательным палочкам семейства *Enterobacteriaceae*.

Представители данного семейства не образуют спор, ферментируют глюкозу с образованием кислоты. Среди них есть подвижные виды, имеющие жгутики. Энтеробактерии имеют клеточную стенку (содержащую пептидогликан), единственную кольцевую хромосому из двухцепочечной ДНК, расположенную в цитоплазме, и рибосомы, характерные для прокариот.

Кроме цитоплазматической мембраны и одного слоя пептидогликана энтеробактерии, как и все грамотрицательные бактерии, окружены наружной мембраной. В состав последней входят липополисахариды — токсичные для человека эндотоксины, и порины — белки, которые служат каналами для питательных веществ и антибактериальных средств.

Эндотоксины всех грамотрицательных бактерий имеют гетеросахаридное ядро, соединенное с липидом А, ответственным за развитие септического шока и других системных эффектов. У большинства патогенных штаммов от ядра отходит боковая цепь, состоящая из повторяющихся последовательностей моносахаридов (О-антиген). Серологические свойства энтеробактерий определяются тремя классами поверхностных антигенов: О-антигенов (соматических); Н-антигенов (жгутиковых); К-антигенов (капсульных). На основании данных антигенов типизируют штаммы энтеробактерий.

Разные штаммы обладают различной патогенностью. В настоящее время вместо серологических методов идентификации бактерий все шире применяют молекулярно-генетические.

Кратко охарактеризуем возбудителей классических кишечных инфекций.

Сальмонеллы. Для человека патогенен только вид *Salmonella enterica*. Он включает шесть подвигов, в каждом из которых множество серотипов. Большинство патогенных для человека серотипов сальмонелл принадлежит к подвигу *enterica*. Брюшной тиф вызывает серотип *typhi*, паратиф А — серотип *paratyphi A*, паратиф В — серотип *paratyphi B*, паратиф С — серотип *paratyphi C*; другие сальмонеллезные инфекции наиболее часто вызываются

серотипами *Salmonella enterica: enteritidis, tiphimurium, heidelberg, newport, hadar, agona, panama, infantis, virchov, london*.

Шигеллы. Для человека патогенны четыре вида шигелл (возбудителей дизентерии): 1) *£ disenteriae* (включает серовары: Григорьева—Шиги, Штуцера—Шмитца и Ларджа—Сакса); 2) *S.flexneri*; 3) *S.boydii*; 4) *S.sonnei*.

Эшерихии. Первую из этих кишечных палочек открыл в 1885 г. венский педиатр Т. Эшерих. В его честь она и получила свое название. Кишечная палочка входит в состав нормальной микрофлоры ЖКТ человека и ряда животных. Однако определенная группа эшерихий приобрела различные факторы патогенности посредством трансмиссивных генов (плазмид, умеренных бактериофагов, транспозонов) и трансформировалась в патогенные (диареегенные) эшерихии. В зависимости от наличия тех или иных факторов патогенности, некоторых биохимических и бактериологических характеристик и антигенного состава все штаммы диареегенных эшерихий подразделяются на пять групп, имеющих определенные различия: 1) энтеропатогенные (ЭПЭ); 2) энтероинвазивные (ЭИЭ); 3) энтеротоксигенные (ЭТЭ); 4) энтерогеморрагические (ЭГЭ); 5) энтероадгезивные (ЭАЭ).

Группа энтеропатогенных эшерихий представлена серотипами 055, 086, 0111, 0119, 0125, 0127, 0128, 0142; 018, 044, 0112, 0114, имеющими плазмиду, корригирующую синтез белка, обозначаемого как фактор адгезивности. Эти эшерихии экспрессируют ген *eae*, обуславливающий выделение продуктов, изменяющих архитектуру слизистой оболочки кишечника.

Группа энтеротоксигенных эшерихий представлена серотипами 06, 08, 015, 020, 025, 027, 063, 078, 080, 0115, 0128, 0139, 0148, 0153, 0159, 0167, имеющими пили или фимбрии, облегчающие адгезию к эпителию, способствующие колонизации нижних отделов тонкой кишки и выделяющие термолabileный и термостабильный энтеротоксины.

Группа энтероинвазивных эшерихий представлена серотипами 028, 029, 0124, 0136, 0143, 0144, 0152, 0164, 0167, способными подобно шигеллам проникать и размножаться в клетках эпителия кишечника.

Группа энтерогеморрагических эшерихий представлена серотипами 0157 :H7, 0111, 055, 0103, 0145, выделяющими шигаподобный цитотоксин.

Группа энтероадгезивных эшерихий представлена серотипами 044, 078, способными, как и ЭПЭ, к адгезии к клеткам HEp2.

Clostridium botulinum (возбудитель ботулизма). Эта анаэробная подвижная грамположительная спорообразующая палочка продуцирует сильнодействующий экзотоксин. Микроорганизмы хорошо размножаются в анаэробных условиях в пищевых продуктах с накоплением экзотоксина. В связи с различной антигенной струк-

турой ботулинический экзотоксин подразделяют на семь серотипов (А, В, С, D, E, F, G), которые близки по морфологическим и культуральным свойствам. Все серотипы идентичны по механизму патологического воздействия на организм и вызывают сходную клиническую картину заболевания.

Vibrio cholerae. Это грамотрицательная подвижная изогнутая палочка. Микроорганизм имеет много серогрупп. Вспышки холеры чаще вызывает *V cholerae* 01, биотип Е. Помимо данного серотипа сходные симптомы холероподобного заболевания бывают обусловлены *V cholerae*, не относимыми к серогруппам 01 и 0139.

Бактерии рода *Campylobacter* (семейство Spirillaceae). Микроаэрофильные или анаэробные грамотрицательные изогнутые палочки. Для человека патогенны семь видов данного рода. Кишечную форму кампилобактериоза в 80 — 90% вызывает *C. jejuni*, реже — *C. coli*, *C. fetus*, *C. upsalienses*, *C. lari*.

Возбудители особых форм кишечных инфекций. К особым формам острых кишечных инфекций относят пищевые отравления и диарею путешественников.

Группа возбудителей *пищевых отравлений* включает *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, нехолерные вибрионы, энтеропатогенные и энтеротоксигенные штаммы *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.* *Диарея путешественников* чаще обуславливается энтеротоксигенными штаммами *E. coli*.

Эпидемиология

Источником инфекции являются человек и животные. Наиболее опасны больные легкими, стертыми и бессимптомными формами острых кишечных инфекций и бактерионосители. В детских коллективах источниками эпидемических вспышек нередко бывают работники пищеблоков. Устойчивость большинства бактериальных возбудителей острых кишечных инфекций во внешней среде и их способность в течение длительного времени сохраняться на предметах обихода, посуде, в почве, воде позволяет им легко инвазировать организм человека.

Основной механизм передачи — фекально-оральный. Ведущий путь передачи для детей раннего возраста — контактно-бытовой, для детей старшего возраста — пищевой или водный. Преимущественно водный путь передачи инфекции характерен для холеры, брюшного тифа, шигиллеза Флекснера; пищевой — для сальмонеллезов, шигиллеза Зонне, ботулизма; контактно-бытовой — для шигиллеза Григорьева — Шига и острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами.

При стафилококковой кишечной инфекции возбудитель, как правило, попадает в организм с инфицированной пищей. Дети грудного возраста нередко заражаются от матерей, больных маститом, при условии, что те продолжают кормить ребенка грудным молоком. Грудные дети могут заразиться и при употреблении инфицированных молочных смесей.

Заболеваемость острыми кишечными инфекциями и смертность от них наиболее высока у детей до 5 лет. Естественное вскармливание исключает заражение через пищу и воду и обеспечивает ребенку защиту от кишечных инфекций. Как только ребенок начинает получать прикорм, риск кишечных инфекций резко возрастает.

По сравнению со взрослыми дети чаще болеют энтеротоксигенными и энтеропатогенными эшерихиозами, кампилобактериозом. Заболеваемость сальмонеллезом наиболее высока у грудных детей, дизентерия чаще встречается у детей в возрасте от 6 мес до 4 лет.

В этой группе болезней находится и карантинная инфекция — холера. Источником холеры являются больные типичными и атипичными формами холеры и реконвалесценты-вибрионосители. Механизм передачи фекально-оральный; пути передачи — водный, пищевой, контактно-бытовой. Восприимчивость к холере высокая.

В настоящее время наиболее распространена холера Эль-Тор. Стойкие эндемические очаги холеры находятся в Заире, Танзании, Камеруне, Кении, Сомали. Дети болеют холерой преимущественно до 5 лет. Иммуитет вырабатывается стойкий (антибактериальный и антитоксический).

Кишечные инфекции нередко бывают внутрибольничными. Особенно часто такая ситуация возникает в педиатрических отделениях и отделениях реанимации и интенсивной терапии. Основными возбудителями острых кишечных инфекций, возникающих в стационарах, являются *Salmonella spp.*, *Clostridium difficile*, а также условно-патогенные бактерии.

Пищевые отравления возникают в результате употребления пищи, массивно обсемененной определенными видами микроорганизмов (токсикоинфекции) или содержащей их токсины (токсикозы).

Для большинства острых кишечных инфекций бактериальной этиологии характерен летне-осенний подъем заболеваемости, что связано с употреблением в пищу продуктов со слабой термической обработкой. При ботулизме и острых кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, сезонность отсутствует.

После острых кишечных инфекций формируется типоспецифический нестойкий иммунитет.

Входными воротами и основным органом-мишенью является ЖКТ. Сущность патогенеза бактериальных острых кишечных инфекций состоит в противостоянии различных факторов вирулентности микроорганизмов и защитных механизмов организма-хозяина.

Способы преодоления действия защитных сил макроорганизма у возбудителей кишечных инфекций разнообразны. К их числу относятся количество микроорганизмов, попавшее в ЖКТ (инфицирующая доза), адгезия, образование токсинов, инвазия. Инфицирующая доза существенно варьирует в зависимости от возбудителя, составляя, например, для *Salmonella spp.* и *V. cholerae* 10^5 — 10^8 , а для *Shigella spp.* — 10 — 100, чем и определяется путь передачи инфекции.

Бактериальные токсины возбудителей острых кишечных инфекций по механизму действия подразделяются на пять типов:

- 1) повреждающие мембраны эритроцитов и других клеток;
- 2) ингибиторы белкового синтеза;
- 3) активаторы путей вторичных мессенджеров;
- 4) активаторы иммунного ответа;
- 5) протеазы.

Гемолизин выделяют *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, перфринголизин О — *Clostridium perfringens*, а-токсин — *Staphylococcus aureus*. Порообразующие токсины встраиваются в плазматическую мембрану клетки хозяина, образуя поры, в результате чего возникает осмотический лизис клетки, высвобождаются цитокины и начинается синтез эйкозаноидов.

Шигатоксин (веротоксин) выделяют ЭГЭ серотипов *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* Проявления токсичности выражаются в нарушении синтеза белка и возникновении некроза клеток организма хозяина.

Активаторами путей вторичных мессенджеров являются токсины холерного вибриона, энтеротоксигенных серотипов *E. coli* и всех других энтеробактерий, *Campylobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Clostridium perfringens* (термолабильный и термостабильный токсины); цитотоксический некротизирующий фактор ассоциируется с *E. coli*, СЗ-токсин — с *Clostridium botulinum*. Воздействие термолабильного токсина приводит к повышению количества цАМФ, подавлению всасывания Na^+ и усилению экскреции СГ и воды. Термостабильный токсин стимулирует гуанилатциклазу и увеличивает количество цГМФ, обращающего в обратную сторону ток Na^+ и СГ в клетке.

Активаторами иммунного ответа являются энтеротоксины *Staphylococcus aureus*, которые воздействуют на Т-клеточный рецептор и МНС II класса. В результате происходит активация лимфоцитов и возникает гиперцитекинемия.

Clostridium botulinum выделяет протеазы, действующие на рецепторы пресинаптической мембраны двигательных нейронов периферической нервной системы, в результате чего происходит протеолиз белков в нейронах, ингибирование высвобождения ацетилхолина и возникают вялые параличи.

Разные штаммы возбудителей острых кишечных инфекций вырабатывают одни и те же токсины или токсины с похожим механизмом действия. С этим связывают идентичную клиническую картину заболеваний, вызванных патогенными штаммами разных видов бактерий, а также клинический полиморфизм в рамках кишечной инфекции одной этиологии.

В зависимости от преобладания токсического или инвазивного механизма патогенеза инфекционные диареи подразделяют на инвазивные и секреторные (см. подразд. 6.11).

Частота генерализации инфекции зависит от возраста больного. Известно, что сальмонеллез осложняется бактериемией только у 6 % взрослых, в то время как у новорожденных и детей раннего возраста генерализация сальмонеллеза возникает у 11 — 45 % заболевших.

Организм хозяина обладает определенными защитными механизмами, в том числе нормальной микрофлорой кишечника, кислой средой желудочного содержимого, моторной функцией кишечника, состоянием системы иммунитета.

Для детей 1-го года жизни большую роль в защите организма играет грудное вскармливание. Женское молоко является механизмом, частично компенсирующим физиологический иммунодефицит детей первых месяцев жизни. В нем содержатся макрофаги (60 %), нейтрофилы (25 %), Т-лимфоциты (10 %), иммуноглобулины, цитокины, хемокины, рецепторы, факторы роста, факторы врожденного иммунитета, а также широкий спектр олигосахаридов и глюкоконъюгатов, которые конкурируют с рецепторами адгезии кишечных патогенов на эпителиоцитах кишечника.

К числу защитных механизмов, препятствующих проникновению микроорганизмов во внутреннюю среду организма хозяина, относятся и основные проявления острых кишечных инфекций — рвота и диарея. С помощью этих факторов макроорганизм пытается освободиться от патогенов.

Развитие патологического состояния при острых кишечных инфекциях сопровождается болевым абдоминальным синдромом, метеоризмом, нарушением пищеварения. Метеоризм возникает при осмотической диарее. Он обусловлен повышенным газообразованием в результате бактериального брожения и нарушением пищеварения (см. подразд. 6.11). Причинами болевого абдоминального синдрома являются воспаление стенки кишечника, растяжение его петель и натяжение брыжейки, а также мезаденит при инфекциях, сопровождающихся инвазивным цитотоксическим транс-

эпителиальным взаимодействием. Указанные факторы оказывают влияние на болевые рецепторы, стимулируя возникновение боли. Нарушение пищеварения при острых кишечных инфекциях является результатом морфологических и функциональных изменений в ЖКТ.

Клиническая картина

Клиническая картина бактериальных острых кишечных инфекций в зависимости от распространенности поражения ЖКТ. В зависимости от распространенности поражения ЖКТ бактериальные острые кишечные инфекции подразделяются на локализованные и генерализованные.

Локализованные формы характеризуются тем, что поражение не выходит за пределы ЖКТ и может возникать локально на разных уровнях. К таким формам относятся гастрит, энтерит, колит, сочетанные поражения.

Гастрит — поражение желудка, сопровождающееся болями и ощущением тяжести в эпигастральной области, тошнотой и повторной рвотой на фоне умеренной лихорадки и интоксикации. Возможно кратковременное разжижение стула со зловонным запахом. Гастрит является основным проявлением пищевых токсикоинфекций. Копрологическое исследование при гастрите выявляет большое количество соединительной ткани, грубой растительной клетчатки и неизмененных поперечно-исчерченных мышечных волокон.

Энтерит — поражение тонкого отдела кишечника, клинически проявляющееся сочетанием болей в животе, метеоризмом, диареей. Болевой синдром может быть как локализованным, так и нелокализованным. Боль бывает как постоянной, так и периодически повторяющейся, она может возникать произвольно или выявляется только при пальпации живота. Испражнения жидкие, обильные, водянистые (нередко пенистые) с присутствием непереваренной пищи, желтого или желто-зеленого цвета с резким запахом и небольшим количеством прозрачной слизи (комочков или хлопьев). Микроскопическое исследование фекалий при энтерите выявляет лейкоциты, эпителиальные клетки, мышечные волокна, зерна крахмала, расположенного как вне-, так и внутриклеточно. Выявляются также большое количество жирных кислот, мыла (соли жирных кислот), растворимые белки.

Гастроэнтерит — сочетание гастрита с энтеритом, наиболее часто встречающееся при эшерихиозах, сальмонеллезах (см. подразд. 6.11).

Колит — это воспаление толстой кишки. Поражение сопровождается болью по ходу толстого кишечника, жидким необиль-

ным каловым стулом с патологическими примесями. Болевой синдром возникает как спонтанно, так и обнаруживается только при пальпации живота; он может быть постоянным или периодически повторяющимся. Испражнения при колите имеют неприятный запах и патологические примеси: мутную слизь, слизь с примесью зелени, гной, кровь. При копрологическом исследовании обнаруживают большое количество непереваренной клетчатки, внутриклеточный крахмал, йодофильную микрофлору, лейкоциты, эритроциты.

Энтероколит — одновременное поражение тонкой и толстой кишки. Клинически эта форма инфекции проявляется обильным жидким каловым стулом с примесью мутной слизи, иногда темно-зеленого цвета (стул типа «болотной тины»), и крови. При копрологическом исследовании выявляются непереваренная целлюлоза, крахмальные зерна, йодофильная флора.

Гастроэнтероколит — поражение желудка и расположенных ниже отделов ЖКТ. Гастроэнтероколит характеризуется интоксикацией, повторной рвотой, болью в животе и другими проявлениями энтероколита. Острый гастроэнтероколит чаще встречается при стафилококковой инфекции, сальмонеллезе.

Дистальный колит — клинический синдром, проявляющийся болью в левой подвздошной области, спазмом сигмовидной кишки, явлениями сфинктерита, специфическим характером испражнений (см. подразд. 6.4). При копрологическом исследовании выявляется большое количество лейкоцитов, эритроцитов и слизи.

Топический диагноз ставят в зависимости от того, какой отдел или отделы ЖКТ вовлечены в патологический процесс.

Генерализованные формы бактериальных острых кишечных инфекций подразделяют на тифоподобные (протекающие с бактериемией) и септические (с септикопиемическими очагами). Тифоподобные формы характерны для сальмонеллез, брюшного тифа и паратифов. Генерализованная септическая форма может возникнуть при дизентерии Григорьева—Шига, кампилобактериозе, кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, и чаще у детей с модифицирующими факторами риска.

Клиническая картина бактериальных острых кишечных инфекций в зависимости от этиологии. *Шигеллезы.* Шигиллезы, или бактериальная дизентерия, — инфекционные заболевания человека с фекально-оральным механизмом заражения, развитием инвазивной диареи, вызываемые бактериями рода шигелл и характеризующиеся синдромом дистального колита и возможным развитием нейротоксикоза и нарушения гемодинамики.

Инкубационный период колеблется от нескольких часов до 7 сут (в среднем 2 — 3 сут). Начальный период характеризуется крат-

современным продромальным периодом в виде слабости, недомогания, снижения аппетита.

У детей старше 1 года период разгара заболевания протекает в двух клинических вариантах: колитическом и гастроэнтероколитическом.

Наиболее типичен колитический вариант. Он встречается у трети детей с шигиллезом Зонне и более чем 50 % детей с шигиллезом Флекснера. Начало болезни острое с появления фебрильной температуры, симптомов интоксикации (слабость, головная боль, снижение аппетита). Может возникнуть нейротоксикоз. При этом варианте шигиллеза имеет место синдром дистального колита (см. подразд. 6.4), при котором все симптомы заболевания определяются уже в 1-е сутки болезни.

Другой вариант — гастроэнтероколитический — протекает чаще в среднетяжелой и тяжелой форме и начинается с выраженной интоксикации, повторной рвоты. Может развиваться ИТШ. Позже появляются признаки эксикоза I и II степени. Кишечная дисфункция возникает спустя несколько часов от начала заболевания. Стул вначале энтеритный; к концу 1-х — началу 2-х суток возникает синдром дистального колита. Объем испражнений уменьшается, в них появляются патологические примеси (слизь, часто кровь).

Для шигиллеза Зонне у детей старше 1 года характерен параллелизм симптомов интоксикации и местного синдрома: рвота обычно наблюдается в течение 1 сут, повышенная температура тела сохраняется не более 1 — 2 сут, расстройство стула наблюдается около 1 недели, выделение крови с испражнениями — 1 — 3 сут. При шигиллезе Флекснера местный процесс более выражен и симптомы заболевания сохраняются в течение более длительного отрезка времени.

Шигиллез у детей 1-го года жизни (см. подразд. 6.4) имеет особенности, затрудняющие клиническую диагностику. В этой возрастной группе детей следует учитывать:

- 1) возможность не только острого, но и подострого начала болезни;
- 2) редкость колитической формы и более частое развитие энтероколита и энтерита;
- 3) тяжесть болезни, обусловленную не нейротоксикозом, а нарушениями гемодинамики, водно-минерального и белкового обмена;
- 4) примесь крови в стуле, появляющуюся реже, чем у детей старшего возраста, и не всегда с 1-х суток болезни;
- 5) более длительное течение заболевания, сопровождающееся в отсутствие своевременной диагностики и терапии развитием дистрофии.

Брюшной тиф и паратифы. Брюшной тиф и паратифы — типичные антропонозы с фекально-оральным механизмом зара-

жения, поражением лимфатического аппарата тонкой кишки, имеющие сходные клинические проявления в виде высокой лихорадки, выраженной интоксикации и бактериемии, розеолезной сыпи, гепатоспленомегалии с нередким волнообразным течением и длительным бактериовыделением.

Клинические проявления брюшного тифа и паратифов имеют много общих признаков.

При этих заболеваниях выделяются периоды: инкубационный (в среднем 9 — 14 сут), начальный (до 7 сут), разгара болезни (7 — 14 сут), угасания основных клинических проявлений заболевания (до 7 сут), реконвалесценции (14 — 21 сут).

Начальный период болезни аналогичен таковому при других инфекционных заболеваниях. В период разгара у больных появляется специфическая тифозная интоксикация в виде оглушенности, галлюцинаций, инфекционного делирия. Температура тела в этот период достигает 39 °С и более. Диспепсия проявляется энтеритным стулом или задержкой стула с выраженным метеоризмом. Характерно урчание и болезненность в правой илеоцекальной области, а также появляющееся здесь укорочение перкуторного звука (симптом Падалки). С 4 — 5-х суток болезни выявляют увеличение печени и селезенки. В период разгара болезни при брюшном тифе появляется розеолезная экзантема (рис. 10 цв. вклейки). Элементы сыпи локализуются в области верхних отделов живота и нижних отделов грудной клетки. Изменения сердечно-сосудистой системы характеризуются брадикардией, приглушенностью тонов сердца, гипотонией. Над легкими выслушивают диффузные сухие хрипы, которые расценивают как проявления бронхита.

У детей первых лет жизни заболевание проявляется выраженными симптомами общей интоксикации, гастроэнтерита с выраженным эксикозом и гепатолиенальным синдромом. Розеолезные высыпания отмечают редко.

Специфическим осложнением брюшного тифа является перфорация кишечника с развитием перитонита.

Паратиф А чаще встречается у детей школьного возраста, паратиф В — у детей раннего возраста.

Сальмонеллез. Это острое инфекционное заболевание человека и животных с фекально-оральным механизмом передачи вызывается многочисленными негифозными сероварами сальмонелл. У детей сальмонеллез протекает чаще всего в гастроинтестинальной форме с развитием диареи инвазивного типа, реже в тифоподобных и септических формах.

Клиническая картина типичной формы сальмонеллеза имеет те же периоды, как и другие инфекционные заболевания. Инкубационный период продолжается от нескольких часов до 5 — 8 сут. Начало заболевания острое и сопровождается повышением температуры тела, развитием симптомов интоксикации и дисфунк-

ции ЖКТ. Сальмонеллез протекает в гастроэнтеритической форме или в форме энтероколита или гастроэнтероколита (см. ранее).

У детей старше 1 года сальмонеллез часто протекает по типу пищевой токсикоинфекции (гастрит, гастроэнтерит, гастроэнтероколит). Характерно острое начало, сопровождающееся фебрильной температурой тела, рвотой (нередко повторной), симптомами интоксикации. В последующем возникают проявления энтерита, энтероколита с учащенным обильным жидким каловым стулом с примесью слизи и зелени. Стул при сальмонеллезе по цвету напоминает болотную тину или лягушачью икру. Частота стула у половины заболевших детей превышает 10 раз в сутки. Может развиваться эксикоз. У больных умеренно выражены метеоризм, боли в животе с локализацией в эпигастральной области и вокруг пупка. При пальпации правой подвздошной области определяется болезненность и урчание по ходу кишечника, гепатоспленомегалия.

У детей 1-го года жизни сальмонеллез нередко вызывается госпитальными штаммами возбудителя. Заболевание распространяется чаще контактно-бытовым путем и имеет характерную клиническую картину. Начало болезни чаще Подострое или постепенное с развитием всех симптомов к 3 — 7-м суткам от начала заболевания. Характерно сочетание симптомов интоксикации и поражения ЖКТ (чаще по типу энтероколита и гастроэнтероколита, реже — энтерита).

Рвота отмечается у половины больных. Она может появляться как с 1-х суток болезни, так и присоединяться позже. У $\frac{1}{3}$ больных рвота носит упорный характер. Стул обильный, жидкий, каловый, буро-зеленого цвета с примесью слизи и зелени. У $\frac{2}{3}$ больных на 5 — 7-е сутки в испражнениях обнаруживается кровь. Частыми проявлениями бывают синдром водянистой диареи, метеоризм, гепатоспленомегалия. У детей 1-го года жизни нередко возникает генерализация процесса.

Эшерихиозы. Эти острые инфекционные заболевания (возникающие преимущественно детей первых 3 лет жизни) вызываются разными сероварами диареегенной кишечной палочки с локализацией патологического процесса в разных отделах ЖКТ, реже с поражением других органов или генерализацией процесса. Выделяют энтеропатогенный, энтеротоксигенный, энтероинвазивный, энтерогеморрагический и энтероадгезивный эшерихиозы.

Энтеропатогенный эшерихиоз наблюдается чаще у детей 1-го года жизни. Заболевание протекает по типу энтерита (реже гастроэнтерита) с развитием эксикоза II и III степени вплоть до гиповолемического шока. Заболевание начинается постепенно с появления диареи при сохранении нормальной температуры тела (или ее повышения до субфебрильного уровня) и возникновения расстройств функции ЖКТ по типу энтерита (реже — гастроэнте-

рита). Рвота или срыгивания (регургитация) возникают редко, но появляются с 1-х суток болезни и носят упорный характер.

Испражнения водянистые, обильные, брызжущие, желтого цвета с умеренным количеством слизи, перемешанной с калом и водой. Количество воды в стуле может быть таким, что смачивается вся пеленка. Частота стула обычно нарастает к 5—7-м суткам болезни, достигая 10—15 раз в сутки. При отсутствии адекватного лечения у больных нарастают симптомы обезвоживания. У большинства детей развивается токсикоз с эксикозом II и III степени. Может возникнуть гиповолемический шок. При тяжелых формах заболевания, особенно у детей первых месяцев жизни, возможны генерализация процесса и возникновение пиемических очагов (менингит, пневмония, инфекция мочевой системы).

Энтеротоксигенный эшерихиоз встречается как у детей, так и взрослых («диарея путешественников»). Заболевание вызывается энтеротоксигенными эшерихиями. Энтеротоксигенный эшерихиоз характеризуется клиническим полиморфизмом — от легкой водянистой диареи до тяжелого холероподобного заболевания с быстрым развитием тяжелого обезвоживания. Болезнь чаще начинается остро, с повторной рвоты и одновременного появления водянистой диареи. Температура тела нормальная или субфебрильная. При пальпации живота отмечается урчание по ходу кишечника (по всему животу). Стул водянистый, без патологических примесей. Общая продолжительность заболевания обычно составляет 5—10 сут.

Энтероинвазивный эшерихиоз чаще встречается у детей старше 3 лет и взрослых. Заболевание вызывается энтероинвазивными эшерихиями и по течению напоминает легкую или среднетяжелую форму шигиллеза. У детей дошкольного и школьного возраста заболевание начинается остро, с подъема температуры тела, головной боли, тошноты, нередко рвоты, умеренных схваткообразных болей в животе. Одновременно (или через несколько часов) появляются жидкий стул с патологическими примесями (слизью, кровью) и тенезмы. Симптомы интоксикации определяются лишь через 1—2 сут. Общее состояние больного нарушено незначительно. Лихорадка умеренная, длится 1—3 сут. Гипертермического синдрома не наблюдается. Пальпируется спазмированная сигмовидная кишка.

У детей первых 3 лет жизни энтероинвазивный эшерихиоз встречается редко и имеет некоторые клинические особенности: постепенное начало, выраженные симптомы интоксикации, стул чаще энтеритный, развитие эксикоза (возможное); лихорадка сохраняется в течение 3—14 сут, стул нормализуется в течение 1—2 недель.

Энтерогеморрагический эшерихиоз — кишечная инфекция преимущественно детей дошкольного возраста с доми-

нирующим пищевым путем передачи, вызываемая энтерогеморрагическими эшерихиями, чаще сероваром 0157: Н7, способными к выработке токсина Шига, с развитием геморрагического колита и ГУС. Реже заболевание протекает в энтеритной и бессимптомной формах.

Начало болезни у большинства детей острое. Характерно появление схваткообразных болей в животе, кратковременной водянистой диареи, переходящей в прогрессирующий кровавый понос. Стул частый, обильный, жидкий, содержащий значительные примеси крови и слизи. Симптомы интоксикации выражены умеренно, температура тела нормальная или субфебрильная. У половины больных отмечаются тошнота и повторная рвота. Тяжесть болезни определяется частым развитием ГУС (см. подразд. 6.2). У взрослых энтерогеморрагические штаммы *E. coli* могут вызывать тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (синдром Мошковица). Энтеритная форма характеризуется учащенным жидким стулом без патологических примесей, нормальной или субфебрильной температурой тела. Стул до 4 — 5 раз в сутки, жидкий, водянистый, с остатками непереваренной пищи. Кишечная дисфункция продолжается 3 — 8 сут.

Энтероадгезивный эшерихиоз сопровождается водянистым поносом без рвоты с невысокой лихорадкой. Понос часто протекает с примесью слизи в кале, у трети больных в испражнениях обнаруживается кровь. Особое значение эти штаммы эшерихий имеют в этиологии хронической диареи.

Холера. Эта острая карантинная кишечная инфекция протекает с обильным водянистым поносом и рвотой, приводящими к обезвоживанию организма.

Инкубационный период в среднем длится 2 — 3 сут. Период разгара начинается остро с появления диспепсии. Внезапно возникает диарея. Дефекация безболезненна, боли в животе отсутствуют или выражены слабо. Испражнения в первые часы могут быть каловыми, но очень быстро теряют каловый характер, становятся водянистыми, очень обильными, мутновато-белыми, с плавающими хлопьями и по внешнему виду напоминают рисовый отвар. Патологические примеси чаще отсутствуют. Живот у больных холерой втянут, безболезненный при пальпации. Частота стула от 3 до 10 — 15 раз в сутки и более. За счет диареи у больных быстро развивается обезвоживание, которое нередко появляется уже после трех-пяти дефекаций. Рано возникают боли и судорожные подергивания в икроножных и жевательных мышцах. К числу характерных и ранних признаков холеры относятся мышечная слабость и адинамия.

У детей 1-го года жизни холера встречается редко, но в эндемичных очагах (Индия, Пакистан, Бангладеш) она возникает даже у новорожденных. Заболевание у детей грудного и раннего возра-

ста начинается остро, бурно, с подъема температуры тела до 38 — 39 °С, профузной диареи и неукротимой рвоты, выраженных симптомов интоксикации, быстрого прогрессирования обезвоживания, поражения ЦНС и сердечно-сосудистой системы. Возникают генерализованные клонические судороги с выраженными конвульсиями и размашистыми движениями конечностей и головы, нарушается сознание по типу сопора или комы. У новорожденных заболевание протекает наиболее тяжело, сопровождается быстрым развитием эксикоза и приводит к летальному исходу.

Ботулизм. Это острое инфекционное заболевание вызывается токсином *Clostridium botulinum* и характеризуется преимущественным поражением нервной системы по типу вялых параличей. По форме выделяют пищевой, раневой ботулизм и ботулизм младенцев.

При пищевой форме наблюдаются боли в животе, рвота, вздутие живота, жидкий стул, сменяющийся запорами. Характерны лихорадка, нарушение зрения (туман, мушки, удвоение предметов, мидриаз, птоз, нарушения движения глазных яблок), бульбарные расстройства (нарушения артикуляции, глотания, осиплость голоса), миастения, дыхательные расстройства (чувство нехватки воздуха, поверхностное дыхание, боли в груди, дыхательная недостаточность).

При раневом ботулизме диспепсический синдром отсутствует.

Самой распространенной формой заболевания у детей является ботулизм младенцев, обусловленный прорастанием попавших вместе с пищей спор и образованием в ЖКТ ребенка ботулотоксина. В основном болеют дети, находящиеся на искусственном вскармливании, в возрасте от 2 до 6 мес, что связывают с незаконченным формированием нормальной микрофлоры кишечника и недостаточной кислотностью желудочного сока. Источник спор в большинстве случаев остается неизвестным. Тяжесть состояния может быть разной. Заболевание протекает как в виде легких, стертых форм, так и тяжелых, с выраженным поражением нервной системы. Первыми признаками болезни являются вялость, слабое сосание или отказ от груди, запор. Крик и плач ребенка ослабевают. Он перестает улыбаться. Развиваются артериальная гипотензия, сердечная аритмия.

В течение нескольких часов или суток прогрессирует паралич нисходящего типа с поражением черепных нервов и дыхательной мускулатуры. Сухожильные рефлексы вначале сохранены, затем исчезают. Возникают птоз, мидриаз, ослабление саливации и слезотечения, парез кишечника, атония мочевого пузыря. Дети часто нуждаются в проведении ИВЛ. Появление офтальмоплегических симптомов, хриплого плача, поперхивания в сочетании с запором, нарастающей мышечной слабостью и слабым сосанием должны навести мысль на возможность ботулизма. При рано и бурно

появляющемся поражении дыхательных мышц больной может быстро умереть.

Кампилобактериоз. Эта зоонозная кишечная инфекция с преимущественно пищевым путем передачи протекает по типу инвазивного энтероколита или колита. Наиболее часто заболевание вызывается *C. jejuni*.

Продромальный период продолжается 24 — 48 ч. Появляются головная боль, недомогание, миалгия, повышается температура тела. Затем возникает диарея, сопровождающаяся болью в животе и фебрильной температурой. У одних больных диарея водянистая, у других — профузный кровавый понос. Симптомы дистального колита отсутствуют. Стул учащается до 10 раз в сутки и более. Патогномоничный признак кампилобактериоза — очень сильная схваткообразная боль в животе, появляющаяся до начала диареи и сохраняющаяся после ее купирования. Боль часто локализуется в правой подвздошной области, симулируя клиническую картину острого аппендицита. У $1/3$ больных с 4 — 6-х суток болезни отмечается гепатомегалия.

Заболевание чаще возникает у детей раннего возраста с неблагоприятным преморбидным фоном. Основным симптомом болезни является энтеритный или энтероколитный стул. Примесь крови у $2/3$ больных появляется на 1 — 3-й сутки болезни. Может развиваться эксикоз. Боли в животе у детей этой возрастной группы клинически проявляются периодическими приступами крика и беспокойства, возникающими также при пальпации живота (особенно восходящего и поперечно-ободочного отделов толстой кишки). На фоне лихорадки могут возникнуть судороги.

Осложнениями кампилобактериоза являются синдром Гийена—Барре, реактивный артрит, синдром Рейтера, узловатая эритема.

Стафилококковая кишечная инфекция. Кишечная инфекция, вызываемая *Staphylococcus aureus*, у детей школьного возраста протекает по типу пищевой токсикоинфекции, у детей раннего возраста — по типу энтерита (энтероколита). У большинства детей грудного возраста заболевание начинается остро (реже подостро) с появления жидкого стула с 1-х суток болезни и рвоты, сохраняющейся в течение последующих 1 — 3 сут. Со 2 — 3-х суток повышается температура тела. Испражнения сохраняют каловый характер и желтый цвет, содержат большое количество воды и патологические примеси (зелень, изредка — кровь). Частота стула обычно не превышает 10 раз в сутки.

Заболевание может протекать по типу гастроэнтерита, энтерита или энтероколита, редко принимает волнообразное течение с длительным (до нескольких недель) субфебрилитетом, неустойчивым стулом, а в ряде случаев с развитием вторичных гнойных очагов (пневмония, отит, конъюнктивит). Этот вариант стафилококковой инфекции у грудных детей и детей раннего возраста

необходимо дифференцировать от вторичного поражения кишечника при стафилококковом сепсисе. При стафилококковом сепсисе кишечная дисфункция начинается постепенно и чаще имеет характер энтероколита, в том числе язвенно-некротического. Выздоровление наступает одновременно с санацией других очагов инфекции.

У детей старше 1 года первичная стафилококковая инфекция протекает по типу пищевой токсикоинфекции. Заболевание начинается бурно после короткого инкубационного периода. Клиническая картина характеризуется неукротимой рвотой, выраженной интоксикацией и менее выраженным эксикозом. Течение болезни непродолжительное.

Кишечные инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами семейства Enterobacteriaceae. Наиболее часто кишечные инфекции вызывают клебсиеллы, энтеробактер, протей, реже — цитробактер, синегнойная палочка. Заболевание чаще возникает у детей 1-го полугодия жизни, находящихся на искусственном вскармливании, и протекает по типу гастроэнтероколита, у детей старше 1 года — по типу пищевой токсикоинфекции.

Атипичные формы острых кишечных инфекций. К атипичным формам острых кишечных инфекций относятся стерные формы и бактерионосительство.

Стертые формы острых кишечных инфекций характеризуются минимальными клиническими проявлениями в виде учащенного (до 3 — 4 раз в сутки) кашицеобразного стула при отсутствии явлений интоксикации и нарушения самочувствия. Как и бессимптомные, стертые формы диагностируются в очагах инфекции при обследовании контактных лиц.

Бактерионосительство может сформироваться при брюшном тифе и паратифах, сальмонеллезе, шигиллезе.

Тяжесть острых кишечных инфекций. Критериями тяжести при острых кишечных инфекциях являются выраженность степени синдрома интоксикации, нейротоксикоза, эксикоза, местных изменений.

Легкая форма болезни характеризуется умеренной интоксикацией (температура тела не выше 38,0 — 38,5 °С) и умеренно выраженной диареей (стул до 6 — 7 раз в сутки без больших потерь жидкости).

Среднетяжелая форма болезни проявляется выраженной интоксикацией (температура тела до 39,0 — 39,5 °С, вялость, головная боль, головокружение), выраженным местным синдромом (боли в животе, метеоризм, стул до 10—12 раз в сутки), потерей жидкости со стулом и рвотой и развитием токсикоза с эксикозом I и II степеней.

Тяжелая форма острых кишечных инфекций отличается выраженным местным синдромом (стул «без счета», с очень большой

потерей жидкости и электролитов) и развитием синдромов, требующих неотложных вмешательств: нейротоксикоза, токсикоза с эксикозом II и III степеней, ИТШ, ГУС, ОПН, сепсиса.

Течение острых кишечных инфекций. Течение заболеваний различается по длительности и по характеру.

По длительности различают острое (до 1 мес), затяжное (до 3 мес) и хроническое (свыше 3 мес) течение. Острое течение заболевания характерно для всех рассмотренных инфекций, затяжное встречается при шигиллезах, эшерихиозах, сальмонеллезе, стафилококковой инфекции. Хроническое течение возможно при шигиллезах, сальмонеллезе, стафилококковой инфекции.

По характеру различают гладкое и негладкое течение. При негладком течении у детей развиваются осложнения, заболевание протекает с обострениями, наслоением вторичной инфекции и обострением имевшихся хронических заболеваний. Негладкое течение может наблюдаться у детей при всех рассмотренных острых кишечных инфекциях.

Осложнения острых кишечных инфекций. К *специфическим осложнениям* относятся гиповолемический шок, острая сердечно-сосудистая недостаточность, перфорация кишечника, кишечное кровотечение, инвагинация, перитонит, парез кишечника, эрозии и трещины ануса, выпадение прямой кишки, постинфекционное функциональное нарушение функции ЖКТ, дисбиоз кишечника, реактивный панкреатит, вторичная лактазная недостаточность, аллергическая энтеропатия, вторичный синдром целиакии, аппендицит, ОПН, тубулоинтерстициальный нефрит, острый гломерулонефрит, синдром Рея, миокардит, миокардиодистрофия, синдром Гийена — Барре, узловатая эритема, синдром Рейтера, реактивный артрит, тиреоидит.

Осложнениями младенческого ботулизма могут быть апноэ, острая дыхательная недостаточность, некротический энтероколит, острый средний отит, пневмония, инфекции мочевых путей, синдром гиперсекреции АДГ.

Далее приведены характеристики некоторых осложнений острых кишечных инфекций.

Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (реактивный панкреатит). Недостаточность характеризуется стеатореей. Возможно возникновение боли в животе, тошноты, метеоризма. При проведении УЗИ выявляются увеличение размеров и отек поджелудочной железы.

Дисбиоз кишечника. Синонимами термина «дисбиоз кишечника» в зарубежной литературе являются «синдром избыточного или чрезвычайного роста кишечной микрофлоры», «нарушение колонизационной резистентности», «микрoэкологический дисбаланс». Этот клинико-лабораторный синдром характеризуется симптомами поражения кишечника, изменением качествен-

ного и(или) количественного состава нормальной микрофлоры, транслокацией различных видов микрофлоры в несвойственные биотопы, избыточным ростом микрофлоры.

Специфические клинические проявления дисбиоза кишечника отсутствуют. Тем не менее считают, что дисбалансом микрофлоры может обуславливаться ряд синдромов. К их числу относят:

- синдром кишечной диспепсии, при котором возникают метеоризм, урчание в животе, вздутие живота, чувство тяжести, боль (в том числе кишечные колики), чувство распираания, неустойчивый стул;

- синдром нарушения пищеварения, характеризующийся стеатореей, нарушением всасывания жирорастворимых витаминов и нарушением водноэлектролитного баланса;

- астеновегетативный синдром, в основе которого лежат гипои авитаминоз, интоксикация.

Диагностика дисбиоза кишечника осуществляется на основании бактериологического исследования фекалий. Основными микробиологическими критериями его диагностики являются:

- 1) снижение количества бифидобактерий менее 10^8 КОЕ/г фекалий (у детей до 3 лет — менее 10^9 КОЕ/1 г);

- 2) снижение количества лактобацилл менее 10^6 КОЕ/г (у детей до 3 лет — менее 10^7 КОЕ/г);

- 3) снижение общего количества кишечной палочки и кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами (менее 10^6 КОЕ/г);

- 4) появление кишечной палочки с измененными свойствами (лактозоотрицательные, с измененными ферментативными свойствами) в количестве более 10 % общего числа;

- 5) обнаружение энтерококков в количестве более 10^6 КОЕ/г (у детей до 6 мес — более 10^8 КОЕ/г);

- 6) появление гемолитической микрофлоры (кишечная палочка, стафилококк);

- 7) обнаружение условно-патогенных грамотрицательных палочек рода *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*;

- 8) обнаружение грибов рода *Candida* более 10^2 КОЕ/г;

- 9) обнаружение золотистых стафилококков;

- 10) обнаружение эпидермальных стафилококков более 10^5 КОЕ/г (у детей до 3 лет — более 10^6 КОЕ/г);

- 11) обнаружение клостридий более 10^5 КОЕ/г (у детей до 3 лет — более 10^3 КОЕ/г).

Одним из современных методов диагностики дисбиоза кишечника является газово-жидкостная хроматография, с помощью которой определяется или уточняется видовая принадлежность выделенной культуры микроорганизмов по уровню и спектру короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой, мас-

ляной, валериановой, капроновой), продуцируемых этими микроорганизмами.

Вторичная дисахаридная недостаточность. Из группы вторичной дисахаридазной недостаточности наиболее часто встречается лактазная недостаточность. Обычно она возникает у детей с предшествующей врожденной лактазной недостаточностью и проявляется при употреблении молока. В таком случае у ребенка появляются беспокойство во время кормлений, срыгивания, метеоризм, обильный брызжущий водянистый пенистый стул с кислым запахом, оставляющий на пеленке пятно обводнения. При этом рН кала не превышает 5,0 — 5,5.

Аллергическую энтеропатию связывают с непереносимостью белка коровьего молока, реже — белков куриного яйца или других аллергенов. Это состояние развивается у детей с предшествующей атопией, пищевой аллергией. Маркерами аллергической энтеропатии являются выявление большого количества эозинофилов в фекалиях и специфических антител IgE к пищевым аллергенам.

Вторичный синдром целиакии проявляется диареей после употребления в пищу злаков.

Неспецифическими осложнениями являются: бактериальные инфекции (пиодермия, синуситы, острый средний отит, бронхит, инфекция мочевой системы, пневмония), анемия, гипотрофия (белково-калорийная недостаточность).

Диагностика

Диагноз «острая кишечная инфекция» основывается на данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины заболевания и данных лабораторного исследования. Изменения клеточного состава периферической крови и СОЭ не специфичны и отражают изменения, характерные для воспалительного процесса: лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, увеличение СОЭ. Исключение составляет брюшной тиф, при котором в период разгара заболевания в гемограмме появляются характерные изменения: лейкопения, нейтропения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, анэозинофилия, лимфоцитоз. При возникновении дегидратации выявляется повышение гематокрита. Для оценки выраженности местного синдрома, воспалительных изменений и нарушений пищеварения, определения типа диареи информативно копрологическое исследование.

Для этиологической диагностики острых кишечных инфекций широко используется бактериологическое исследование. При его проведении фекалии забирают в стерильную посуду стерильными инструментами. Материал должен быть доставлен в лабораторию

не позднее 2 ч от момента забора. При отсутствии возможности доставки в указанный срок материал допустимо хранить в холодильнике при 4 °С не более 6 ч. При гастрите наряду с калом исследуют рвотные массы, промывные воды желудка, пищевые продукты. При подозрении на генерализованную форму инфекции проводят посев крови. Предварительный ответ получают через 48 ч, окончательный — через 72 ч. Помимо этого используются экспресс-методы диагностики: определение антигенов возбудителей в РИФ, РНГА, реже проводят исследования методами ИФА, ПЦР. Серологическое исследование имеет ретроспективное значение.

Дифференциальная диагностика

Бактериальные острые кишечные инфекции дифференцируются между собой, с вирусными острыми кишечными инфекциями (ротавирусной, аденовирусной, коронавирусной и др.), протозойными болезнями (криптоспоридиоз, амебиаз, лямблиоз, циклоспоридиоз), острыми хирургическими заболеваниями (аппендицит, инвагинация) и рядом других заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии (см. подразд. 6.4, 6.11, 9.10). Дифференциальная диагностика ботулизма проводится с миастеническим бульбарным параличом, бульбарной формой полиомиелита, отравлением атропином, метиловым спиртом.

При *миастеническом бульбарном параличе* (болезни Эрба—Гольдфлама) выявляются тяжелые бульбарные и глазодвигательные нарушения (дисфагия, дизартрия, афония, расстройство дыхания, птоз, диплопия), часто сочетающиеся с параличом конечностей. Эпизоды миастении, как правило, возникают повторно. Отсутствует характерный для ботулизма анамнез.

При *полиомиелите* в отличие от ботулизма отмечается препаралитический период (см. подразд. 9.11.1). При спинобульбарной форме полиомиелита расстройства глотания, речи, дыхания сочетаются с параличами мышц туловища и конечностей.

При *отравлении атропином* и *бытовом отравлении пасленовыми растениями* (красавка, белена, дурман) имеются указания на прием атропинсодержащих препаратов. Помимо общих симптомов, сходных с ботулизмом, у больных с отравлением атропинсодержащими веществами наблюдаются возбуждение, галлюцинации, могут быть эпилептиформные припадки. При осмотре выявляется расширение зрачков в сочетании с гиперемией лица, шеи, грудной клетки, снижение АД, тахикардия, аритмия пульса.

При *отравлении метиловым спиртом* имеется указание на прием алкоголя. В отличие от ботулизма отсутствуют поперхивание, нарушение глотания и ослабление голоса.

Показания к госпитализации. Показаниями к госпитализации являются:

- 1) тяжелые формы острых кишечных инфекций (вне зависимости от возраста больных);
- 2) среднетяжелые формы заболевания при недостаточной эффективности терапии на амбулаторном этапе более 5 сут;
- 3) острые кишечные инфекции с выраженным болевым абдоминальным синдромом (требуют наблюдения хирурга);
- 4) подозрение на развитие гипо- или гиперосмолярной дегидратации;
- 5) модифицирующие факторы риска тяжелого течения заболевания;
- 6) отсутствие необходимых условий для лечения на дому;
- 7) нахождение ребенка в «закрытом» коллективе (дом ребенка, детский дом, приют, стационар другого профиля и др.).

Режим. В остром периоде режим постельный или полупостельный.

Диета. Лечебное питание является постоянным и ведущим компонентом терапии острых кишечных заболеваний на всех этапах болезни. Оно определяется периодом болезни, возрастом, тяжестью заболевания. Общим принципом является «омоложение» диеты: уменьшение объема питания, увеличение частоты кормлений. Помимо этого у грудных детей временно исключают прикорм; в последующем на фоне стабилизации и улучшения состояния диета постепенно расширяется.

У детей до 1 года при легкой форме острых кишечных инфекций в первые 3 — 4 сут болезни объем питания уменьшается на 15 — 20 %. Недостающий объем восполняется жидкостью. Оптимальным продуктом питания является грудное молоко. При естественном вскармливании на фоне легкой острой кишечной инфекции ребенка от груди не отлучают. Чтобы сократить объем поступающего грудного молока, ребенка держат у груди не более 7 — 10 мин.

Грудное вскармливание при острых кишечных инфекциях имеет следующие преимущества:

- 1) белок, другие нутриенты, электролиты из женского молока значительно лучше, чем из молочных смесей, всасываются через воспаленную слизистую оболочку кишечника; за счет этого при диарее уменьшаются потери пищевых ингредиентов из кишечника и более быстро восстанавливается нормальная структура слизистой оболочки;

- 2) грудное молоко содержит специфические антитела и факторы врожденного иммунитета, участвующие в борьбе с инфекционными агентами, что способствует более быстрому обратному развитию клинических проявлений заболевания;

3) материнское молоко, как правило, не содержит сенсibiliзирующих организм ребенка белков.

Помимо этого продолжение грудного вскармливания при острых кишечных инфекциях позволяет сохранить лактацию у матери.

Если у матери отсутствует грудное молоко, применяют адаптированные кисло-молочные смеси. Можно использовать пресные адаптированные смеси. В питание грудных детей с острыми кишечными инфекциями не рекомендуется включать цельное коровье молоко, неадаптированные молочные смеси и кефир в связи с риском сенсibilизации белком коровьего молока, развития диapedезных кровоизлияний в ЖКТ и возможностью усиления осмотической диареи и ацидоза.

В питании детей старше 6 мес кисло-молочные смеси сочетают с 5—10% рисовой и гречневой кашей (не содержащих глютен) на воде и овощным пюре (суп-пюре). По мере улучшения состояния больного диета постепенно расширяется в соответствии с возрастом ребенка и характером вскармливания до болезни.

При среднетяжелой и тяжелой формах острых кишечных инфекций у детей грудного возраста в первые 5 сут болезни суточный объем пищи уменьшается до $\frac{2}{3}$ — $\frac{1}{2}$ нормы соответственно. При среднетяжелой форме частота кормления увеличивается до 8 раз, а при тяжелой — до 10 раз.

При тяжелых формах острых кишечных инфекций уже в остром периоде может возникнуть дефицит белка вследствие нарушения всасывания аминокислот и их потери через кишечник. Такое состояние нередко встречается у недоношенных детей, детей, длительно находящихся на диете при значительном ограничении количества поступающей в организм пищи (особенно у пациентов, страдающих инвазивной диареей), и детей с гипотрофией. В таких случаях начиная с 3-х суток болезни детям назначают адаптированные молочные смеси, обогащенные белком, которые используют для вскармливания недоношенных детей, и творог.

У детей старше 1 года с гастроэнтеритом из питания исключают продукты, усиливающие перистальтику кишечника, брожение, содержащие клетчатку, оказывающие раздражающее, сенсibilизирующее действие, с высокой жирностью. К числу таких продуктов относятся черный дрожжевой хлеб и сухари из черного хлеба, цельное коровье молоко, ряженка, сливки, каши на цельном молоке, бобовые, свекла, огурцы, квашеная капуста, редька, репа, редис, цитрусовые (за исключением лимона), груши, сливы, виноград, глютенсодержащие каши (манная, овсяная), мясные и рыбные бульоны, жирные сорта мяса, рыбы, птицы, тугоплавкие жиры. При дистальном колите диетические ограничения минимальны.

Рацион должен содержать механически, химически и термически щадящие, легкоусвояемые продукты. В остром периоде бо-

лезни рекомендуются кисло-молочные продукты (йогурт, нежирный творог), некоторые овощи и фрукты в форме пюре (печеное яблоко, банан, морковь, картофель), рисовая, гречневая каша на воде, мясо нежирных сортов. За рубежом популярна так называемая *ВЯАТ-лишь* (*bananas* — бананы, *rice* — рис, *applejuice* — яблочный сок, разбавленный водой, *toasts* — тосты, подсушенный хлеб). В стационаре детям назначают диеты № 4б, 4в в соответствии с номенклатурой диет Клиники лечебного питания Института питания РАМН.

Этиотропная терапия. Антибиотики являются основой этиотропной терапии острых кишечных инфекций. Однако в настоящее время отношение к препаратам данной группы изменилось в связи с появлением устойчивости микроорганизмов к целому ряду антибиотиков. В контролируемых исследованиях доказана эффективность антибиотиков при лечении холеры, энтеротоксигенного эшерихиоза, шигиллеза.

При сальмонеллезном гастроэнтерите антибиотики рекомендуются назначать всем детям в возрасте до 3 мес; детям до 1 года — только при наличии бактериемии и(или) выраженной интоксикации, а также детям с недостаточностью системы иммунитета, аспленизмом. Остальные дети с сальмонеллезом в назначении антибиотиков не нуждаются, так как у них происходит самоизлечение. Однако при отсутствии клинического улучшения, сохранении лихорадки, затяжном течении заболевания лечение антибиотиками проводить необходимо, хотя полагают, что они могут удлинить срок бактерионосительства. Применение антибиотиков при кампилобактериозе и шигиллезе показано при тяжелом и затяжном течении заболевания.

Антибиотики уменьшают продолжительность болезни и выраженность симптомов при заражении энтеротоксигенными штаммами *E. coli*, но противопоказаны при инфекции, обусловленной штаммом *E. coli* 0157 : Н7, поскольку могут спровоцировать развитие ГУС вследствие гибели возбудителя и выделения токсина Шига.

Антибактериальная терапия холеры позволяет снизить продолжительность заболевания, степень обезвоживания, количество смертельных исходов, останавливает бактериовыделение. При водянистой диарее, связанной с действием энтеротоксинов условно-патогенных и патогенных бактерий, назначение антибиотиков не требуется.

При ботулизме показаны ампициллин, хлорамфеникол. Детям старше 8 лет можно назначать тетрациклины.

Выбор антибиотика для лечения острых кишечных инфекций у детей в целом должен базироваться на знаниях о региональной чувствительности возбудителей к различным антибактериальным препаратам. Как в России, так и во всем мире прогрессивно нара-

стает резистентность шигелл, сальмонелл, эшерихий, холерного вибриона к амоксициллину, ко-тримаксозолу, тетрациклинам, фторхинолонам, что в значительной степени ограничивает применение эмпирических программ, требует контроля чувствительности и резистентности.

Препаратами выбора для лечения бактериальных острых кишечных инфекций известной этиологии у детей с учетом данных об антибиотикорезистентности в разных регионах мира являются (по D.L. Murray, 2003):

- для *Shigella spp.*, ЭИЭ — ампициллин, триметоприм/сульфаметоксазол, налидиксовая кислота, цефиксим, цефтриаксон, цiproфлоксацин;

- *Salmonella enterica enterica* — ампициллин, цефтриаксон, триметоприм/сульфаметоксазол, цефотаксим;

- *Salmonella enterica typhi* — цефтриаксон, цефотаксим, цефиксим, цiproфлоксацин;

- ЭТЭ — триметоприм/сульфаметоксазол, доксициклин, ампициллин, Фуразолидон, фторхинолоны;

- ЭПЭ — триметоприм/сульфаметоксазол, Гентамицин, колистин;

- ЭАЭ — цiproфлоксацин (у ВИЧ-инфицированных);

- *V cholerae* — тетрациклин, триметоприм/сульфаметоксазол, Фуразолидон, хлорамфеникол, аминогликозиды;

- *V cholerae* 0137 — тетрациклин;

- *Campylobacter spp.* — макролиды (эритромицин), фторхинолоны (после 14 лет), аминогликозиды;

- *Staphylococcus aureus* — пенициллины (метициллин, оксациллин), пенициллины в комбинации с ингибиторами (3-лактамаз, ванкомицин).

В большинстве случаев при острых кишечных инфекциях бывает достаточно перорального введения препарата. Парентеральное введение применяют при тяжелых формах заболевания, генерализации процесса, а также у детей с модифицирующими факторами риска тяжелого течения заболевания.

Продолжительность курса антибактериальной терапии в острой фазе локализованных острых кишечных инфекций не должна превышать 5 — 7 сут. Показанием для смены препарата является его клиническая неэффективность в течение 2 сут. При наличии генерализованного процесса терапия продолжается до стойкой нормализации температуры тела.

В России наряду с антибиотиками в качестве средств этиотропной терапии бактериальных острых кишечных инфекций широко используют пробиотики-антагонисты (бактисубтил, споробактерин), содержащие нетипичных обитателей кишечной флоры (*Bacillus subtilis*); иммуноглобулины (комплексный иммуноглобулиновый препарат, содержащий антитела к шигеллам, сальмо-

неллам, эшерихиям и ротавирусу) и бактериофаги. Данные препараты используются при нетяжелых бактериальных острых кишечных инфекциях.

При ботулизме в качестве этиотропной терапии назначают антитоксическую противоботулиническую сыворотку. Одна лечебная доза для антитоксинов типов А, С, Е составляет 10 000 МЕ, типа В — 5 000 МЕ, типа F — 3 000 МЕ. В зависимости от тяжести заболевания внутривенно или внутримышечно вводят одну или две дозы. При среднетяжелой и тяжелой формах сыворотку вводят повторно. До установления типа токсина, вызвавшего заболевание, вводят поливалентную сыворотку или смесь моновалентных; позднее можно перейти на специфическую монотерапию. Перед использованием сыворотку подогревают до 37 °С, у больного проверяют чувствительность к лошадиному белку по Безредке. Эффективным средством терапии является также нативная плазма, содержащая специфические антитела к токсинам типов А, В, Е. За рубежом при лечении ботулизма используют противоботулический иммуноглобулин.

Патогенетическая и симптоматическая терапия. У больных острыми кишечными инфекциями прежде всего важно своевременно выявить наличие признаков нейротоксикоза, токсикоза с эксикозом и ИТШ. При их наличии используют терапию, применяемую при лечении этих состояний (см. подразд. 6.6).

К числу направлений патогенетической и симптоматической терапии относятся: заместительная ферментотерапия; антидиарейные средства; противорвотная терапия; купирование болевого синдрома и метеоризма; энтеросорбция; коррекция дисбиоза кишечника.

Ферментотерапия в комплексе с диетотерапией направлена на коррекцию вторичных нарушений пищеварения на фоне острых кишечных инфекций. Ее рекомендуется начинать в стадии репарации и продолжать в течение 7—10 сут. При необходимости курсы лечения повторяют. Тот или иной препарат назначают в зависимости от преобладания нарушений полостного пищеварения, на что указывают данные копрологического исследования.

При стеаторее вследствие панкреатической недостаточности предпочтение отдается панкреатину. При снижении желудочной секреции, что клинически проявляется стойкой анорексией, назначают препараты, содержащие ферменты слизистой оболочки желудка (абомин, пепсин). При нарушении переваривания растительной клетчатки, крахмала, мышечных волокон используются поликомпонентные препараты (панзинорм) и панкреатин.

Антидиарейные средства при бактериальных острых кишечных инфекциях у детей используют редко и назначают лишь в комплексной терапии секреторных острых кишечных инфекций у детей старше 1 года. Применять синтетические опиоиды — лоперамид и его аналоги — у детей необходимо с большой осторожно-

стью в связи с противоречивыми данными об эффективности и побочными действиями (седативный эффект, парез кишечника, нарастание инфекционного токсикоза). Противопоказаниями к назначению лоперамида являются возраст детей до 2 лет и наличие крови в испражнениях (вне зависимости от возраста).

Детям с пищевыми токсикоинфекциями, поступающим в стационар в первые 2 сут болезни, промывают желудок 2 % раствором натрия гидрокарбоната. Объем жидкости для промывания желудка у детей до 1 года составляет 50 — 100 мл/кг, у детей старше 1 года — 0,5 л на год жизни, но не более 7 л. При частой упорной рвоте центрального генеза назначают прокинетики и противорвотные препараты: метоклопрамид, домперидон, прометазин, 0,25 % раствор новокаина.

С целью купирования болевого синдрома больным можно назначить спазмолитики (дротаверин). Предпочтение отдадут препаратам, избирательно действующим на мускулатуру ЖКТ (спазмомен 40, гиосцина бутилбромид, мебеверин).

В качестве лекарственных средств симптоматической терапии метеоризма назначают симетикон, разрушающий пузырьки газа в кишечнике, благодаря чему уменьшаются метеоризм и связанный с ним болевой синдром. Купированию метеоризма способствуют также ферментные препараты и энтеросорбенты (полифепан, смекта, энтенросан).

Коррекция дисбиоза кишечника включает в себя два этапа: деконтаминацию (удаление условно-патогенных микроорганизмов, если таковые определяются в повышенном количестве) и колонизацию (заселение представителями нормальной микрофлоры).

Наилучшими препаратами для деконтаминации считают препараты селективного действия — бактериофаги. Их назначают по 3 раза в день до еды курсом на 10 сут. Оптимально назначать бактериофаги по результатам определения чувствительности к ним выделенных у пациента микроорганизмов. Менее селективным действием обладают микробные препараты антагонистического, конкурентного действия, вытесняющие условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, полученные на основе нетипичных обитателей кишечника (бактисубтил, биоспорин, споробактерин). Препараты назначают на 3 — 5 сут; применять их длительно необоснованно.

В ходе деконтаминации разрушаются условно-патогенные микроорганизмы, что может проявляться интоксикацией, аллергическими высыпаниями, расстройством стула и потребовать назначения антигистаминных препаратов, энтеросорбентов. При резистентности выделенной микрофлоры к биологическим препаратам назначаются антибиотики.

Для колонизации используются лекарственные препараты, восстанавливающие дефицит нормальной микрофлоры кишечника, —

пробиотики, представляющие собой живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение состояния здоровья организма хозяина. Препараты пробиотиков производятся на основе бифидобактерий, лактобактерий и кишечной палочки.

Помимо этого существует еще одна группа средств, восстанавливающих дефицит нормальной микрофлоры, называемая пребиотиками. Это компоненты пищи, лекарственные средства или биологически активные добавки к пище, не содержащие живых микроорганизмов. Они оказывают благоприятное влияние на макроорганизм через селективную стимуляцию роста, размножения, метаболической активности одного вида или определенной группы микроорганизмов, обитающих в кишечнике. Пребиотики не подвергаются гидролизу ферментами ЖКТ, не всасываются в тонкой кишке и, попадая в неизменном виде в толстую кишку, являются селективным субстратом для роста нормальной микрофлоры. К пребиотикам относятся олигосахариды, пищевые волокна, инулин, лактулоза, метаболиты лактобактерий и других нормальных обитателей кишечника.

Профилактика

Профилактические мероприятия включают в себя общегигиенические, санитарные и противоэпидемические меры. Прежде всего следует улучшить санитарные условия и канализацию, установить контроль за качеством питьевой воды. Должно быть достаточное количество воды и мыла. Нужно обеспечить безопасное питание для детей в период отлучения от груди. Для хранения воды необходимо использовать закрытые емкости, исключающие микробную колонизацию. Детские сады и другие детские учреждения должны быть оснащены достаточным количеством раковин и дезинфицирующими средствами.

Для предупреждения острых кишечных инфекций необходимо соблюдать мероприятия, позволяющие предупреждать эти заболевания как у отдельных лиц, так и у групп населения. В их число входят: обеспечение безопасной сельскохозяйственной продукции; борьба с мухами; правильная термическая обработка блюд из говядины, домашней птицы; исключение контакта готовых блюд с сырым мясом (термическая обработка считается достаточной, если мясо в середине куска на разрезе после термической обработки имеет розовый цвет; это достигается при температуре более 73 °С). При путешествии в экономически слаборазвитые страны следует избегать употребления напитков со льдом, салатов, сырых овощей и фруктов без кожуры, непастеризованного молока, детям до 1 года — меда.

Комплекс противозидемических мероприятий включает в себя выявление и изоляцию источников инфекции, текущую и заключительную дезинфекцию, снижение восприимчивости к инфекции. Изоляцию больного или бактерионосителей проводят на дому либо в стационаре в течение 14 сут; за контактными наблюдают 7 сут. Взрослые, ухаживающие за больным ребенком, должны строго соблюдать правила личной гигиены.

Прогноз

Существующий в настоящее время широкий арсенал противомикробных лекарственных средств и разработка тактики борьбы с обезвоживанием существенно улучшили прогноз при острых кишечных инфекциях. В экономически развитых странах прогноз для жизни и выздоровления у детей при этих заболеваниях благоприятен. В странах с низким социально-экономическим уровнем жизни населения, где острые кишечные инфекции являются самой частой причиной обезвоживания и истощения, смертность остается высокой. Это связано с неудовлетворительной работой систем канализации и очистки воды, отсутствием холодильных установок для хранения пищи, недостаточными навыками личной гигиены, низким уровнем грамотности, плохими социально-бытовыми условиями, недоступностью медицинской помощи. В экономически развитых странах летальность при некоторых острых кишечных инфекциях продолжает сохраняться до настоящего времени. В частности, летальность при брюшном тифе составляет 0,1 — 0,3 %, а при холере в Европе в 1990-е г. достигала 1,45 — 2,84 %.

7.8. Столбняк

Столбняк (*tetanus*) — острое инфекционное заболевание человека и животных из группы раневых анаэробных инфекций, характеризующееся тоническим напряжением скелетной мускулатуры и периодическими генерализованными судорогами, обусловленными поражением структур нервной системы токсином возбудителя.

Этиология

Возбудителем заболевания является *Clostridium tetani*. Это облигатно анаэробная грамположительная спорообразующая палочка семейства *Bacillaceae*. Споры располагаются терминально, благодаря чему бактерии приобретают вид барабанных палочек или

теннисных ракеток. *C. tetani* образуют сильнодействующий экзотоксин (тетаноспазмин), цитотоксин (тетанолизин) и так называемую низкомолекулярную фракцию.

В почве, испражнениях и на различных предметах споры могут сохраняться годами. Они выдерживают температуру 90 °С в течение 2 ч. В анаэробных условиях при температуре 37 °С, достаточной влажности и в присутствии аэробных бактерий споры прорастают в вегетативные формы. Вегетативные формы столбнячной палочки погибают в течение нескольких минут при кипячении, через 30 мин — при температуре 80 °С. В 5 % растворе фенола, 1 % растворе формалина, йода, перекиси водорода они выживают до 6 ч. Под действием сухого жара при температуре 115 °С вегетативные формы погибают в течение 30 мин. В странах с теплым климатом превращение спор в вегетативные формы может происходить непосредственно в почве.

Тетаноспазмин является одним из самых сильных биологических ядов. Это полипептид с «дистанционным» механизмом действия. Токсин фиксируется на поверхности отростков нервных клеток, проникает в них и путем ретроградного аксонного транспорта попадает в ЦНС. Механизм действия тетаноспазмина связан с подавлением высвобождения тормозных нейромедиаторов (глицина, у-аминомасляной кислоты) в синапсах. Это происходит в связи с тем, что токсин связывается с синаптическими белками синптобревином и целлюбревином. Вначале токсин действует на местные нервы, вызывая местное тетаническое сокращение мышц, а затем блокирует выделение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах и вызывает паралич.

Эпидемиология

Резервуаром и источником инфекции являются травоядные животные, грызуны, птицы и человек, в кишечнике которых обитает возбудитель, выделяющийся во внешнюю среду с фекалиями. Возбудитель столбняка широко распространен и во внешней среде — в почве и других объектах, где может размножаться и долго сохраняться. Наиболее благоприятны для вегетации и сохранения во внешней среде *C. tetani* черноземы и красноземы, богатые гумусом почвы, а также почвы, хорошо удобренные органическими веществами. Таким образом, резервуар столбняка существует повсеместно. С пылью бактерии столбняка могут попадать в любые помещения (в том числе в операционные блоки) и на любые предметы, включая хирургические инструменты. Частота носительства спор *C. tetani* у человека варьирует от 5 — 7 до 40 %.

Механизм передачи инфекции — контактный; возбудитель проникает через поврежденные кожные покровы и слизистые обо-

л очки. Несоблюдение асептики при родах может стать причиной столбняка новорожденных. Естественная восприимчивость людей высокая. Вероятность заболевания увеличивается при большой зоне повреждения тканей, их ишемии и некрозе, создающих анаэробные условия.

Заболевание относится к числу спорадических. Пик приходится на весенне-летний сезон. Среди заболевших преобладают жители сельской местности, дети и лица пожилого возраста. У лиц, переболевших столбняком, иммунитет к заболеванию не формируется, поскольку малая доза токсина, способная вызвать заболевание, недостаточна для обеспечения иммунологического ответа.

Патогенез и патоморфология

Схема патогенеза столбняка приведена на рис. 7.4. При анаэробных условиях (глубокие колотые раны, раны с глубокими карманами, некроз и разможнение тканей) вегетативные формы развиваются и размножаются, что сопровождается выделением экзотоксина. По двигательным волокнам периферических нервов и с током крови тетаноспазмин проникает в спинной и продолговатый мозг, в том числе в ретикулярную формацию, где фиксируется во вставочных нейронах полисинаптических рефлекторных дуг и снимает их тормозное влияние на мотонейроны. В результате импульсы, исходящие из мотонейронов, не координируются и через нервно-мышечные синапсы непрерывно поступают к мышцам. При этом отмечается увеличение пропускной способности нервно-мышечных синапсов. Бесперывное поступление импульсов из мотонейронов на фоне повышенной пропускной способности нервно-мышечных синапсов приводит к тоническому напряжению мышц, на фоне которого периодически возникают тетанические судороги. Они являются следствием усиленного поступления не только эфферентных, но и афферентных импульсов на звуковые, световые, тактильные, вкусовые раздражители.

Мышечное напряжение ведет к развитию метаболического ацидоза. На его фоне судороги, как тонические, так и тетанические, усиливаются, что приводит к ухудшению деятельности сердца. Сердечно-сосудистые расстройства (тахикардия, артериальная гипертензия, аритмия, фибрилляция желудочков) усиливаются за счет развивающейся при столбняке гиперактивности симпатической нервной системы. Повышается возбудимость коры головного мозга, часто поражаются дыхательный и сосудодвигательный центры, ядра блуждающего нерва. Это нередко приводит к смерти. Основными причинами смерти при столбняке являются асфиксия (как следствие судорожного синдрома), паралич сердечной деятельности или дыхания.

При патолого-анатомическом исследовании выявляются гиперемия и отек головного мозга и мозговых оболочек, небольшие кровоизлияния. Возможны переломы трубчатых костей, компрессионный перелом позвоночника, разрыв связок, сухожилий, мышц. В поперечно-полосатых мышцах (диафрагмальных, межреберных, прямых мышцах живота и др.) выявляются дегенеративные изме-

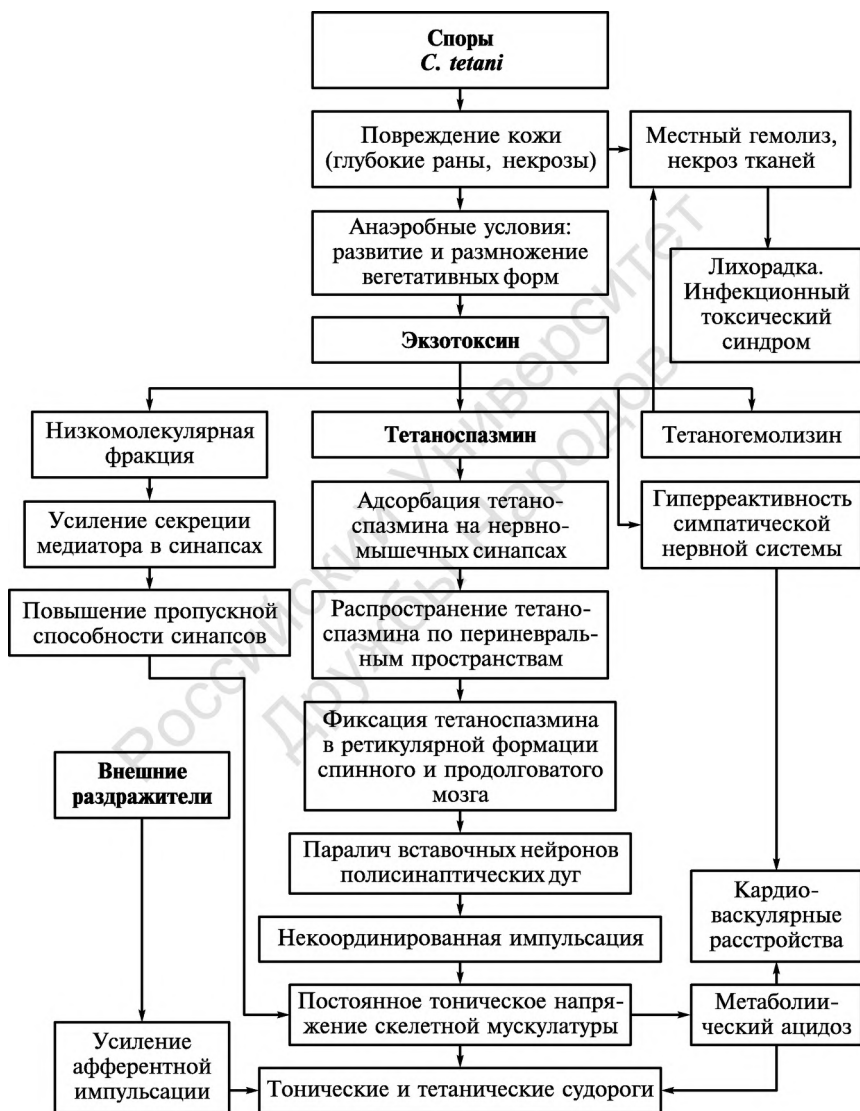


Рис. 7.4. Патогенез столбняка

нения, исчезновение поперечной исчерченности, лизис миофибрилл, кровоизлияния в мышечные волокна.

Клиническая картина

Инкубационный период при столбняке варьирует от нескольких суток до 1 мес, в среднем продолжается 1 — 2 недели. Чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает заболевание.

Продромальные явления при столбняке наблюдаются редко. Они выражаются в напряжении и подергивании мышц в месте ранения, недомогании, головной боли, потливости, раздражительности.

Начало заболевания, как правило, острое. Основными специфическими симптомами этого периода являются тризм, сардоническая улыбка и дисфагия.

Тризм — напряжение и судорожное сокращение жевательных мышц, приводящие к затруднению открывания рта. *Сардоническая улыбка* возникает из-за тонических судорог жевательной мускулатуры, придающих лицу больного своеобразное выражение: морщинистый лоб, суженные глазные щели, растянутые губы при опущенных уголках рта. *Дисфагия* — затрудненное болезненное глотание, обусловлено судорожным спазмом глотки. Сочетание тризма, сардонической улыбки и дисфагии встречается только при столбняке и относится к числу ранних проявлений.

В последующем присоединяется болезненная ригидность затылочных мышц. С 3 — 4-х суток появляются напряжение и болезненность мышц живота и конечностей. В процесс вовлекаются межреберные мышцы и диафрагма. Это сопровождается ограничением дыхательных экскурсий, появлением поверхностного и учащенного дыхания. Возрастающее напряжение длинных мышц спины заставляет больного принимать своеобразную позу: на спине с запрокинутой назад головой и приподнятой над кроватью поясничной областью — опистотонус (рис. 11, а цв. вклейки).

На фоне постоянного мышечного гипертонуса появляются общие тетанические судороги продолжительностью от нескольких секунд до 1 мин и более. Судорожный приступ возникает внезапно. Лицо больного синее, опистотонус и лордоз становятся более выраженными: тело прикасается к кровати только головой, плечевым поясом и пятками, четко вырисовываются контуры мышц шеи, туловища, рук. Кожа (особенно в области лица) покрывается крупными каплями пота. От боли пациенты вскрикивают, стонут. На фоне тетанических судорог наблюдается резкая тахикардия. Приступ судорог вследствие синхронного сокращения межреберных мышц, мышц диафрагмы и гортани может привести к асфиксии.

В начале заболевания приступы судорог продолжаются несколько секунд и возникают 1 — 2 раза в сутки. В последующем они становятся все более продолжительными, их частота увеличивается. В тяжелых случаях приступы судорог возникают от малейшего раздражения и могут продолжаться непрерывно. Сознание в течение всей болезни не нарушается. Во время судорог пациенты испытывают сильную боль, у них не проходит чувство страха.

Помимо этого у больных наблюдаются гиперсаливация, усиленное потоотделение, повышенная температура тела. При присоединении вторичной инфекции может появиться гипертермия. Из-за тонического напряжения дыхательных мышц у больных отмечается затруднение отхождения мокроты, а кашлевые толчки ведут к новым приступам тетанических судорог, что еще больше затрудняет легочную вентиляцию.

Наиболее опасным для жизни больного является период с конца первой недели до 10 — 14-х суток заболевания. В случаях благоприятного исхода клинические проявления постепенно ослабевают, но до конца не исчезают еще в течение 2 — 4 недель; выздоровление затягивается до 1,5 — 2,0 мес.

Течение столбняка может быть легким, среднетяжелым и тяжелым.

Легкое течение при столбняке бывает редко. Инкубационный период в таких случаях достигает 20 сут и более. Тризм, сардоническая улыбка и опистотонус выражены умеренно. Гипертонус других групп мышц незначительный, температура тела субфебрильная или нормальная. При легком течении заболевания тонические судороги отсутствуют или слабо выражены.

При среднетяжелом течении инкубационный период у детей продолжается 15 — 20 сут, основной симптомокомплекс развивается в течение 3 — 4 сут. Признаки заболевания выражены умеренно. Приступы общих тонических судорог кратковременны и возникают несколько раз в сутки. Глотание не нарушено. Нарушение дыхания не сопровождается асфиксией.

При тяжелом течении инкубационный период у детей продолжается 7 — 14 сут. Начало заболевания острое. У больных на фоне гипертермии возникают частые и интенсивные судороги, тахикардия и постоянный гипертонус мышц.

Молниеносное течение характеризуется коротким (3 — 5 сут) инкубационным периодом. Болезнь начинается внезапно. У больных на фоне гипертермии, выраженной тахикардии и тахипноэ появляются очень частые и сильные судороги. С 1-х суток они приобретают генерализованный характер с резким нарушением дыхания, появлением цианоза, угрожающей асфиксией. Такое развитие заболевания заканчивается летальным исходом.

Тяжелым течением и неблагоприятным исходом отличается *столбняк новорожденных*. Новорожденные заражаются при ин-

фицировании пуповинного остатка. Инкубационный период не превышает 7 сут. Первые признаки заболевания проявляются при кормлении. В этот момент ребенок плачет, отказывается сосать, затем появляются тетанические судороги. Во время приступа ребенок возбужден, у него наблюдается тремор нижней губы, подбородка и языка, появляется сардоническая улыбка (рис. 11, бцв. вклейки). Мышцы туловища, конечностей напряжены, руки согнуты в локтях и прижаты к туловищу, кисти сжаты в кулаки, ноги согнуты и перекрещены. Во время приступа дыхание поверхностное, неправильное, нередко возникает асфиксия; пульс слабый и частый. Судороги могут сопровождаться произвольным отхождением мочи и кала. При столбняке новорожденных летальность достигает 45 % и более.

Местный столбняк наблюдается редко. Он характеризуется болью и ригидностью мышц в области раны и проксимальнее нее. Эти явления могут сохраняться в течение нескольких недель и исчезнуть бесследно. Однако местный столбняк может трансформироваться в генерализованный.

К числу типичных проявлений местного столбняка относится лицевой паралитический столбняк, впервые описанный в 1870 г. немецким врачом Е. Розе и названный в его честь. Клиническими проявлениями столбняка Розе являются тризм и паралич мышц лица и нередко паралич глазодвигательных мышц на пораженной стороне. На противоположной стороне лица могут быть только напряжение мышц и сужение глазной щели.

Течение местного столбняка острое. В течение первых 3 — 7 сут клинические симптомы нарастают, в последующие 2 недели стабилизируются. Обычно после 10—14 сут приступы тетанических судорог становятся более редкими и менее интенсивными, затем мышечный тонус нормализуется. Полное выздоровление наступает через 1,5 — 2,0 мес от начала заболевания. Рецидивы болезни возникают крайне редко.

Специфическими осложнениями столбняка являются разрывы мышц и сухожилий, переломы костей, вывихи, компрессионная деформация позвоночника, аспирационная пневмония, ателектазы легких эмфизема, пневмоторакс.

Диагностика

Диагноз заболевания основывается на данных эпидемиологического анамнеза, остром начале заболевания, появлении тризма, дисфагии, сардонической улыбки, тонического напряжения мышц туловища и конечностей, приступов общих судорог, нарушения дыхания, сохранения ясного сознания на протяжении всего периода болезни.

Специфические изменения в анализе периферической крови отсутствуют. Количество лейкоцитов, как правило, остается в пределах нормы, но может быть небольшой нейтрофилез. Состав ЦСЖ неизменен, но давление ликвора повышено. На ЭЭГ обычно отклонений не наблюдается, изменения на электромиограмме (ЭМГ) неспецифичны. При посеве отделяемого из ран *S. tetani* удается обнаружить только у $1/3$ больных с выраженными клиническими проявлениями столбняка.

Дифференциальная диагностика

Столбняк дифференцируют с бешенством, спазмофилией, истерией, отравлением стрихнином, эпилепсией, менингитами, энцефалитом, перитонзиллярным и заглоточным абсцессами.

При *бешенстве* в анамнезе имеются указания на укусы животных, отсутствуют тризм и тоническое напряжение мышц, после приступа судорог мышцы расслабляются. При *спазмофилии* температура тела остается нормальной; помимо тонических судорог выявляются другие симптомы спазмофилии: положительные симптомы Хвостека, Труссо, «рука акушера» и др. У больных *истерией* приступы судорог возникают внезапно на фоне нормального мышечного тонуса, сопровождаются эмоциональными реакциями (плач, хохот и др.) и двигательным возбуждением. По окончании приступа состояние больных обычное. При *отравлении стрихнином* судороги начинаются с нижних конечностей; в промежутках между приступами наблюдается полное расслабление мышц. При *эпилепсии* судороги тонико-клонические, тризм кратковременный с прикусом языка, сознание изменено. Приступ заканчивается непроизвольным мочеиспусканием и сном. *Менингиты* и *менингоэнцефалиты* сопровождаются появлением менингеального синдрома без ригидности жевательных мышц и мышц живота; выявляются изменения в ликворе. *Заглоточный* и *перитонзиллярный абсцессы* не сопровождаются вовлечением в процесс других мышц, а в ротоглотке обнаруживаются указанные абсцессы.

Лечение

При подозрении на столбняк пациент должен быть госпитализирован. При тяжелых формах больные поступают в отделение реанимации и интенсивной терапии. Обязательно проводят хирургическую обработку раны, иссекают поврежденные ткани, удаляют инородные тела.

Назначают натриевую соль бензилпенициллина в дозе не менее 200 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки внутривенно в шесть приемов. Курс лечения составляет 10 сут. При непереносимости

бензилпенициллина назначают тетрациклин в дозе 30 — 40 мг/кг в сутки (но не более 2 г) внутрь в четыре приема.

Специфическая терапия. К числу мероприятий специфической терапии относится введение противостолбнячной сыворотки. Это необходимо сделать как можно раньше. Сыворотка вводится однократно (по Безредке) в дозе 80 000—100 000 МЕ; доза для новорожденных — 1 500 — 2 000 МЕ. Существуют рекомендации, что в тяжелых случаях $1/2$ дозы противостолбнячной сыворотки, разведенной изотоническим раствором натрия хлорида в соотношении 1 : 5, следует вводить внутривенно медленно.

Помимо этого для лечения больных столбняком используют специфический человеческий иммуноглобулин, вводимый внутримышечно в дозе 900 МЕ однократно. Наряду с введением противостолбнячной сыворотки и человеческого иммуноглобулина в целях выработки активного противостолбнячного иммунитета подкожно вводят столбнячный анатоксин в дозе 0,5 — 1,0 мл трехкратно с интервалом в 5 — 7 сут.

Патогенетическая терапия. В целях борьбы с судорогами используют нейролептики (хлорпромазин, дроперидол), транквилизаторы (диазепам), а также миорелаксанты (в сочетании с антигистаминными препаратами и анальгетиками). В тяжелых случаях используют гипербарическую оксигенацию, переводят больных на ИВЛ.

Проводятся мероприятия, направленные на предупреждение развития осложнений, поддержание деятельности сердечно-сосудистой системы, нормализацию гомеостаза, борьбу с гипертермией. Больным необходимо обеспечить полный покой и правильно организовать индивидуальный уход. Если больные не могут принимать пищу через рот, их переводят на питание через зонд. Необходимо тщательно следить за количеством принятой и выделенной жидкости, функцией кишечника, состоянием кожи.

Профилактика

Профилактика столбняка включает специфические и неспецифические мероприятия.

Неспецифическая профилактика столбняка — это предупреждение травматизма и проведение тщательной первичной обработки ран.

Специфическая профилактика включает плановую и экстренную иммунизацию. Плановая активная иммунизация проводится детям с возраста 3 мес (см. гл. 4). В качестве экстренной профилактики (после травмы, при ожоге, отморожениях, укусах животных, сопровождающихся нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек) привитым детям вводят 0,5 мл столб-

нячного анатоксина. Непривитым детям проводят активно-пассивную иммунизацию, заключающуюся во введении столбнячного анатоксина и противостолбнячной сыворотки. Экстренную иммунопрофилактику с учетом длительности инкубационного периода можно проводить как можно раньше и вплоть до 20-х суток с момента получения травмы.

Прогноз

Летальность при столбняке составляет 40 %. В то время как в экономически развитых странах столбняк практически побежден, в мире он ежегодно продолжает вызывать до 400 000 смертей новорожденных. В этих странах столбняком обусловлены 23 — 73 % смертей новорожденных и 25 — 30 % смертей грудных детей. Основной причиной служит обычай прикладывать к пупочной ранке экскременты животных.

Большинство больных, переживших первые 10 сут болезни, выздоравливают.

7.9. Стрептококковые инфекции

Стрептококки — род факультативно-анаэробных грамположительных кокков семейства Streptococcaceae. Они широко распространены в природе: встречаются в воде, почве, на растениях, в молоке и молочных продуктах. Стрептококки обнаруживаются в организме человека и животных, способны вызывать развитие заболевания в любом органе и ткани человека.

Этиология

Представителей стрептококков классифицируют по характеру гемолиза эритроцитов, вызванного ими при выращивании на питательных средах с кровью. Различают α-, (β- и γ-стрептококки: α-стрептококки вызывают частичный гемолиз и позеленение среды, β-стрептококки относятся к полностью гемолизирующим, γ-стрептококки дают визуально невидимый гемолиз. Основными возбудителями болезней человека являются β-гемолитические виды, большая часть которых относится к серогруппе А. В данном учебнике разбираются инфекции, вызываемые стрептококками группы А.

Заболевания, вызываемые *Streptococcus pyogenes*, преимущественно относятся к группе антропонозных. Они характеризуются клиническим полиморфизмом с развитием гнойных инфекций

кожи и слизистых оболочек, а также постстрептококковых септических, токсических и аутоиммунных осложнений.

Streptococcus pyogenes (β-гемолитический стрептококк группы А) — грамположительные неподвижные бактерии шаровидной или овальной формы размером 0,5—1,0 мкм. В мазках эти бактерии образуют цепочки, культивируются на питательных средах с добавлением глюкозы, сыворотки или крови. Патогенное действие *S. pyogenes* обусловлено компонентами бактериальной стенки, продуцируемыми ими ферментами и токсинами.

Главный фактор вирулентности и основной поверхностный антиген бактерии — белок М, пронизывающий насквозь клеточную стенку бактерии. Штаммы, лишенные белка М, обычно авирулентны. Белок М обеспечивает устойчивость бактерии к фагоцитозу, ингибируя альтернативный путь активации комплемента. Дополнительным фактором вирулентности служит полисахаридная капсула, состоящая из гиалуроновой кислоты, подавляющая фагоцитоз. Липотейхоевые кислоты и белок F обеспечивают адгезию бактерий к фибронектину эпителиальных клеток человека.

Эритрогенные токсины А, В, С и F ответственные за возникновение сыпи при скарлатине, оказывают пирогенные и цитотоксические эффекты, повышают чувствительность макроорганизма к эндотоксину. Эритрогенные токсины типов А, С и F действуют как суперантигены. Они вызывают лихорадку, пролиферацию Т-лимфоцитов, синтез и высвобождение множества провоспалительных цитокинов, включая ФНОα, ИЛ-1, ИЛ-6, связываясь одновременно с антигенраспознающим рецептором Т-лимфоцитов и молекулами HLA II класса антигенпрезентирующих клеток. С действием суперантигенов связывают развитие стрептококкового токсического шока.

Streptococcus pyogenes вырабатывают стрептолизины О и S, вызывающие повреждение тканей макроорганизма. Стрептолизин О оказывает токсическое действие на разные клетки, в том числе кардиомиоциты. Он обладает высокой иммуногенностью, поэтому определение титра антител к стрептолизину О помогает диагностировать недавно перенесенную инфекцию. Мишенью стрептолизина S являются нейтрофилы и клеточные органеллы. Другие продуцируемые *S. pyogenes* вещества — гиалуронидаза, стрептокиназа и дезоксирибонуклеазы А—D — участвуют в повреждении тканей и распространении бактерий в макроорганизме.

Эпидемиология

Источником инфекции является человек, больной любой формой стрептококковой инфекции, а также носитель патогенных штаммов стрептококка. Возбудитель передается от человека человеку. Вместе с тем бывают эпидемические вспышки, обусловлен-

ные обсеменением воды и пищи. Индекс контагиозности микроорганизма достаточно высок — 40 %. Штаммы, вызывающие инфекции верхних дыхательных путей, распространяются преимущественно воздушно-капельным путем, вызывающие кожные инфекции — контактным.

У новорожденных детей болезни, вызванные *S. pyogenes*, встречаются редко благодаря трансплацентарно полученным материнским антителам. У детей в возрасте старше 3 лет данный микроорганизм вызывает ангину и скарлатину. У детей в возрасте до 6 лет чаще встречаются стрептококковые инфекции кожи, а в возрасте 6 — 12 лет — стрептококковые фарингиты, причем уровень последних наиболее высок в странах с умеренным климатом. Для этих заболеваний характерна зимне-весенняя сезонность. Носители *S. pyogenes*, у которых микроорганизм обитает в рото- и носоглотке, инфекцию обычно не распространяют, поскольку резервуар возбудителя невелик, а сам он часто авирулентен из-за отсутствия белка М.

В отличие от инфекций верхних дыхательных путей стрептококковые кожные инфекции чаще возникают летом, когда кожа открыта и повышена вероятность ссадин и укусов насекомых. В теплом климате эти инфекции встречаются чаще и круглый год. Как импетиго, так и ангина и скарлатина чаще возникают у детей, живущих в антисанитарных условиях и при повышенной скученности.

Перенесенное заболевание оставляет иммунитет, специфичный для данного типа возбудителя. Вместе с тем назначение антибиотиков в первые 2 сут от начала заболевания ослабляет антистрептококковый иммунитет и обуславливает возможность рецидива этой инфекции.

Патогенез и патоморфология

Входными воротами для стрептококка являются слизистые оболочки нёбных миндалин, поврежденная кожа, слизистые оболочки половых путей (у родильниц). В макроорганизме стрептококк распространяется лимфогенным и гематогенным путями и по соприкосновению — на близлежащие ткани.

Инфекции, вызванные *S. pyogenes*, подразделяются на неинвазивные и инвазивные. К неинвазивным инфекциям относятся тонзиллит, фарингит, отит, синусит, пиодермия и рожа. Лимфаденит, перитонзиллярный и заглоточный абсцессы, хирургические раневые инфекции, менингит, пневмония, перитонит, септический артрит, остеомиелит, некротизирующий фасциит, флегмона относятся к числу инвазивных, или глубоких, инфекций.

Развитие инфекции происходит при попадании на слизистую оболочку носоглотки примерно 20 млн (3-гемолитических стрептококков группы А, затем начинается их быстрое размножение. На месте локализации возбудителя скапливаются лейкоциты, но их способность к фагоцитозу недостаточна. Это обусловлено тем, что гиалуроновая кислота капсулы и белок М стрептококков обладают антифагоцитарной активностью.

Фагоцитированные стрептококки быстро погибают, но в ряде случаев фагоцитоз остается незавершенным, что связано с высокой устойчивостью полисахаридно-глюконопептидного комплекса стенок возбудителя к действию ферментов лейкоцитов. Более того, стрептококки вырабатывают ферменты, обладающие лейкотоксическим действием: стрептолизин S, дезоксирибонуклеазу, а нефагоцитированные стрептококки вырабатывают стрептолизин O.

Разрушение лейкоцитов, эритроцитов и тканевых клеток приводит к формированию воспалительного фокуса. Стрептокиназа активирует Плазминоген в самом очаге воспаления. Активированный Плазминоген воздействует на фибрин, обеспечивая питательную среду и дальнейший рост бактерий. Продукция гиалуронидазы облегчает распространение инфекции.

Если стрептококки вырабатывают эритротоксин, а организм больного не обладает иммунитетом к нему, то развивается скарлатина. Это заболевание существенно отличается от других болезней стрептококковой этиологии, во-первых, наличием сыпи, во-вторых — стойким иммунитетом, хотя при раннем назначении антибиотиков для лечения скарлатины иммунитет может оказаться недостаточно стойким.

А.А.Колтыпин выделил три компонента патогенеза скарлатины: токсический, септический и аллергический.

Септический, или инфекционный, компонент патогенеза характеризуется воспалительными или некротическими изменениями на месте внедрения возбудителя. Воспаление вначале имеет характер катарального, но отличается тенденцией к быстрому переходу в гнойное, гнойно-некротическое.

Токсический компонент обусловлен в основном экзотоксинами, вызывающими лихорадку, симптомы интоксикации, мелко-точечную сыпь, изменения сердечно-сосудистой системы. Под действием токсинов стрептококка в динамике инфекционного процесса происходит смена фаз деятельности вегетативной нервной системы: в начале заболевания наблюдается повышение тонуса симпатического отдела (симпатикус-фаза), которая в дальнейшем сменяется преобладанием тонуса парасимпатического отдела (вагус-фаза).

В основе лежит снижение функциональной активности надпочечников под влиянием инфекционного стресса (см. гл. 2). В наибольшей степени токсическая линия патогенеза проявляется в

развитии стрептококкового токсического шока вследствие действия суперантигенов. Стрептококки группы А (особенно типы 1, 3, 18) могут продуцировать два токсина, имеющие сходство с токсином-1, выделяемым некоторыми штаммами золотистого стафилококка (TSST-1), обуславливающими развитие токсического шока (см. подразд. 6.6.4).

Аллергический (аутоиммунный) компонент патогенеза проявляется развитием аутоиммунных негнойных осложнений стрептококковых инфекций: ревматизма и острого гломерулонефрита. Белок М стрептококков группы А имеет общие аминокислотные последовательности с некоторыми белками миокарда. Из-за такой молекулярной мимикрии при иммунном ответе на стрептококковую инфекцию собственные антигены макроорганизма могут быть приняты за антигены возбудителя, что ведет к каскаду воспалительных реакций и повреждению тканей, усиливаемых в условиях наследственной предрасположенности (определенные локусы системы HLA) и действия суперантигенов. У больных с ревматизмом и малой хореей вырабатываются антитела, перекрестно реагирующие с антигенами клеточной мембраны *S. pyogenes* и антигенами хвостатого ядра головного мозга. Ревматизм возникает при респираторных инфекциях, вызванных М-серотипами 1, 3, 5, 6, 18 и 24 а У. *pyogenes*. Антитела к нефритогенным штаммам *S. pyogenes* атакуют ткань почек и повреждают клубочки. Штаммы М-серотипа 12 — самая частая причина гломерулонефрита после ангины, а штаммы М-серотипа 49 — после импетиго.

Основу морфологических изменений при стрептококковых инфекциях составляет воспаление. Среди местных изменений можно назвать отек, гиперемию, инфильтрацию тканей сегментоядерными нейтрофилами.

Морфологические изменения при скарлатине были изучены в прошлом, когда чаще отмечались летальные исходы. На месте входных ворот формируется воспалительный очаг. При токсических формах появляются поверхностные некрозы эпителия слизистой оболочки, циркуляторные нарушения, развитие отека-набухания мозга, деструктивные изменения в симпатических и парасимпатических узлах, дистрофия паренхиматозных органов. При септических формах имеются воспалительные очаги и глубокие некрозы вблизи входных ворот с вовлечением лимфатических узлов, резко выраженные дистрофические изменения паренхиматозных органов, гиперплазия селезенки.

М.А. Скворцов (1925) описал патогистологическую картину скарлатинозной сыпи, которая рассматривалась как острое воспаление верхних слоев дермы. Вокруг волосяных фолликулов и выводных протоков потовых желез выявляются резкое расширение кровеносных и лимфатических сосудов, периваскулярная ин-

фильтрация, отек. Экссудат проникает в эпидермис, что нарушает его ороговение. Тем не менее отдельные клетки эпидермиса не теряют связи друг с другом, чем объясняют крупнопластинчатый характер шелушения при скарлатине.

Клиническая картина

Ангина (от лат. *angere* — душить), или **стрептококковый тонзиллофарингит**. Эта форма стрептококковой инфекции с локализацией воспалительного процесса в лимфоидной ткани ротоглотки, преимущественно в области небных миндалин, сопровождается интоксикацией, лихорадкой, болью в горле и реакцией регионарных лимфатических узлов.

Инкубационный период длится от 1 до 4 сут. Начало заболевания, как правило, острое. Характерны такие клинические проявления, как боль в горле, лихорадка, озноб, недомогание; могут возникнуть боль в животе и рвота. Боль в горле может быть как резкой, так и незначительной и даже ограничиваться только неприятными ощущениями. Температура тела варьирует от субфебрилитета до гипертермии. При осмотре ротоглотки выявляются выраженная гиперемия, отек слизистой оболочки, гнойные наложения на небных миндалинах.

В зависимости от характера и глубины поражения различают катаральную, фолликулярную, лакунарную и некротическую ангину.

При *катаральной ангине* отмечается лишь гиперемия миндалин и прилегающих передних и задних дужек. Гиперемия при стрептококковой ангине яркая, отграниченная, поэтому изменения в зеве получили образное название «пылающий зев».

При *фолликулярной ангине* на фоне воспаленной слизистой оболочки миндалин видны множественные беловато-желтоватые островки, нечетко оформленные или округлые, напоминающие просяные зерна, представляющие собой нагноившиеся фолликулы. Свободная поверхность миндалин приобретает вид «звездного неба». В дальнейшем гнойнички, увеличиваясь в размерах, могут вскрываться.

Лакунарная ангина характеризуется скоплением в лакунах экссудата, который выявляется в виде беловатых легко снимающихся наложений, покрывающих значительную часть миндалин. Иногда на одной миндалине наблюдается картина лакунарной ангины, а на другой — фолликулярной (рис. 12 цв. вклейки).

При *некротической ангине* миндалины покрыты плотным наложением с неровной поверхностью зеленовато-желтого или серого цвета. После отторжения наложений образуется дефект ткани белесоватого цвета с неровным дном. При стрептококковой

ангине чаще, чем при ангине другой этиологии, выявляют отечный язычок и петехии на мягком нёбе. Сосочки языка могут быть красными и набухшими («малиновый язык»). Обычно увеличиваются и становятся болезненными шейные лимфатические узлы. У детей с ангиной не бывает симптомов ОРВИ. Если у больного наблюдаются кашель, насморк и другие проявления ОРВИ, диагноз «ангина» следует исключить. Сочетание симптомов возможно при микст-инфекции.

У детей до 2 лет классической стрептококковой ангины, как правило, не бывает, но может развиваться аденоидит, проявляющийся субфебрилитетом, снижением аппетита и густыми гнойными выделениями из носа.

Скарлатина (от итал. scarlatt — багровый). Эта экзантемная форма инфекции, вызываемой (β-гемолитическим стрептококком группы А, характеризуется сочетанием симптомов ангины с мелкоточечной сыпью.

Инкубационный период чаще длится от 2 до 7 сут, но может укорачиваться до нескольких часов и удлиняться до 12 сут.

Начальный период продолжается от момента первых симптомов болезни до появления сыпи и длится от нескольких часов до 1—2 сут.

Характерной чертой скарлатины является острое начало с быстрым формированием всех трех основных признаков болезни: интоксикации, воспаления в месте входных ворот и регионарных лимфатических узлах, высыпаний на коже. Эта триада клинических признаков скарлатины выражена уже к концу 1-х суток. Заболевание начинается с внезапного повышения температуры тела, боли в горле, нередко рвоты, отказа от еды. Максимальный подъем температуры наблюдается к концу 1-х — началу 2-х суток.

Сыпь при скарлатине появляется на фоне максимальной выраженности симптомов начального периода: лихорадки, интоксикации, острого тонзиллита с регионарным лимфаденитом.

Сыпь мелкоточечная, расположена на гиперемизированном фоне кожи. Она особенно густо располагается на щеках, которые становятся ярко-красными, оттеняя бледный, не покрытый сыпью носогубный треугольник (рис. 13, а цв. вклейки). Симптом впервые был описан Н.Ф. Филатовым и получил название треугольника Филатова.

Сыпь располагается также на боковых поверхностях туловища (см. рис. 13, а цв. вклейки), внизу живота, на сгибательных поверхностях конечностей. Иногда элементы сыпи располагаются друг к другу настолько близко, что она производит впечатление сливной (симптом Пастиа). При скарлатине сыпь особенно сгущается, становится насыщенной в естественных складках кожи: в подмышечных, паховых, локтевых, подколенных областях (рис. 13, б цв. вклейки). В этих же местах наряду с мелкоточечной розеолез-

ной сыпью могут быть мелкие петехии. Кожа при скарлатине становится сухой. При выраженной отечности кожных сосочков она похожа на наждачную бумагу. Характерен белый дермографизм. При токсической форме сыпь цианотична, дермографизм выражен слабо.

Скарлатинозная сыпь держится 3 — 7 сут и исчезает, не оставляя пигментации. После этого начинается шелушение, которое вначале появляется в местах с более нежной кожей (мочки ушей, шея, мошонка), а затем по всему туловищу. Шелушение при скарлатине крупнопластинчатое. Наиболее часто оно возникает на кистях и пальцах ног (рис. 13, в цв. вклейки). В местах локализации нежной кожи шелушение отрубевидное. У детей грудного возраста шелушение выражено слабо.

Ангина — постоянный симптом скарлатины. При скарлатине она имеет такие же признаки, как при стрептококковой ангине: яркая гиперемия миндалин, язычка (*uvula*), дужек, не распространяющаяся на слизистую оболочку твердого нёба. Скарлатинозная ангина может быть катаральной, фолликулярной, лакунарной и некротической.

Слизистые оболочки полости рта сухие. *Язык* вначале густо обложен серо-желтым налетом, со 2 — 3-х суток начинает очищаться с краев и кончика, а затем становится ярко-красным с выраженными сосочками — «малиновый язык» (рис. 13, гцв. вклейки). Этот симптом сохраняется в течение 1 — 2 недель. Соответственно степени поражения зева в процесс вовлекаются и регионарные лимфатические узлы. Они становятся увеличенными, плотными, болезненными при пальпации.

Изменения сердечно-сосудистой системы в виде *скарлатинозного сердца* появляются с конца 2-й — начала 3-й недели от начала заболевания и обычно держатся в течение 2 — 4 недель. Проявления «инфекционного сердца» при скарлатине обусловлены выраженной ваготонией. Они характеризуются брадикардией, аритмией, расширением границ (выявляемым при перкуссии) и глухостью тонов сердца, а также появлением систолического шума на верхушке разной степени выраженности.

Скарлатинозное сердце следует рассматривать как проявление скарлатины, а не ее осложнение, поскольку его проявления обусловлены закономерным повышением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Выраженность интоксикации и высота подъема температуры соответствуют тяжести болезни.

По тяжести выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы.

Легкая форма в современных условиях встречается наиболее часто. При ней симптомы интоксикации выражены слабо, явления острого тонзиллита умеренные, держатся 4 — 5 сут, сыпь не-

обильная, угасающая к 3—4-м суткам. Скарлатина легкой степени может протекать при нормальной температуре.

Среднетяжелая форма характеризуется значительной интоксикацией, лихорадочной реакцией (температура тела — 38,5 — 39,5 °С), яркой отграниченной гиперемией зева, гнойными наложениями в лакунах или нагноившимися фолликулами, яркой обильной сыпью, сохраняющейся в течение 5 — 6 сут. У всех больных выявляются изменения сердечно-сосудистой системы: тахикардия, приглушенность тонов сердца, повышение АД.

Тяжелая форма протекает с инфекционным токсикозом или септическими проявлениями. При сочетании токсикоза с септическими проявлениями форму расценивают как токсико-септическую. Температура тела достигает 39 — 40 °С, появляются повторная рвота (иногда неукротимая), сильная головная боль, вялость, сонливость. При токсической скарлатине возникают затемнения сознания, инфекционный делирий, судороги, менингеальные симптомы.

Тяжести болезни соответствует длительность лихорадочного периода: при легкой форме температура нормализуется через 2 — 3 сут, при тяжелой сохраняется до 7 — 9 сут и более.

К *атипичным формам* скарлатины относятся стертая, экстрабуккальная и агравированная.

При стертых формах заболевания все симптомы выражены очень слабо и кратковременно, а некоторые из них могут даже отсутствовать.

Экстрабуккальная скарлатина (ожоговая, раневая, послеродовая) характеризуется коротким инкубационным периодом. Поскольку при этой форме имеются другие входные ворота, то характерная для скарлатины ангина либо вообще отсутствует, либо выражена слабо. Сыпь при этой форме бывает более обильной в области входных ворот.

К скарлатине с агравированными симптомами относятся гипертоксическая и геморрагическая формы. Приним процесс развивается бурно, и больной может умереть до того, как появятся типичные для скарлатины симптомы: сыпь, ангина, поражение лимфатических узлов. Больные с агравированными формами скарлатины обычно поступают в больницу с направляющими диагнозами «менингоэнцефалит» или «пищевая токсикоинфекция» и умирают через 1 — 2 сут при явлениях коллапса в результате ИТШ. В настоящее время данная форма расценивается как стрептококковый токсический шок.

Стрептококковая инфекция кожи и мягких тканей. *Импетиго* (от лат. *impetere* — нападать, поражать). Эта форма широко распространена в странах с жарким климатом. Чаще она развивается у детей 2 — 5 лет. Элементы сыпи безболезненны и не сочетаются с лихорадочной реакцией. Вначале они представляются папулове-

зикулами на гиперемированной фоне, затем, превращаясь в пустулы, сливаются, покрываясь коркой медового цвета. Высыпания обычно локализуются на лице, конечностях. Процесс сопровождается регионарным лимфаденитом. При отсутствии лечения импетиго может приобрести хроническое течение.

Рожа. Эта форма у детей встречается сравнительно редко. При роже в процесс вовлекаются дерма и подлежащая соединительная ткань. Характерна интоксикация. Кожа над пораженным участком отечная, красная и очень болезненная. Могут образоваться вялые пузыри, появиться лимфангиит. При возникновении лимфангиита на коже появляются красные полосы, исходящие из очага инфекции. Рожу дифференцируют с флегмоной. Наиболее важный признак, отличающий эти заболевания, — наличие при роже четкой границы между пораженной и здоровой кожей. Граница образуется слегка приподнятым краем пораженной кожи. При флегмоне границы очага поражения размыты.

Эктима. При эктиме поражение захватывает дерму с образованием покрытой коркой язвы. Заболевание встречается в основном в зоне тропического пояса.

Стрептококковая флегмона. Процесс захватывает кожу и подкожную жировую клетчатку. Стрептококковая флегмона может возникнуть на месте ожогов, травм, операционных ран, осложнить течение ветряной оспы. Клиническая картина характеризуется болью, отеком, эритемой, интоксикацией. Возможно возникновение бактериемии, присоединение лимфангиита, переход в некротический фасциит. В связи с возможностью возникновения фасциита при стрептококковой флегмоне за ребенком должен регулярно наблюдать врач.

Некротический фасциит. При некротическом фасциите в процесс вовлекаются поверхностная и глубокие фасции, которые при отсутствии лечения разрушаются. Заболевание начинается с распространенного отека, гиперемии и резкой боли в очаге инфекции, при этом мучительная боль не соответствует выраженности местного поражения. По мере прогрессирования некротического фасциита (обычно через 48 — 72 ч) кожа темнеет, становится цианотической, появляются пузыри с желтой или кровянистой жидкостью. На 4 — 5-е сутки развивается гангрена, кожа отслаивается.

Осложнения стрептококковых инфекций. Осложнения стрептококковых инфекций делят на токсические, септические и аутоиммунные.

Токсические осложнения. Основным токсическим осложнением является стрептококковый токсический шок. Рабочая группа ВОЗ по тяжелым стрептококковым инфекциям (1993) предложила критерии для диагностики этого вида шока.

1. Выделение при посеве *S. pyogenes*:

а) из жидкостей и тканей, в норме стерильных (кровь, ЦСЖ и др.);

б) с кожи и слизистых оболочек, имеющих нормальную микрофлору.

2. Наличие клинических признаков ПОН:

а) артериальная гипотензия ниже 5-го центиля (у детей);

б) два или более из следующих признаков:

- почечная недостаточность (можно ориентироваться на уровень креатинина, превышающего возрастную норму более чем в 2 раза);

- Тромбоцитопения (или признаки ДВС-синдрома);

- нарушение функции печени (повышение уровней АлАТ, АсАТ, общего билирубина в 2 раза и более по сравнению с возрастной нормой);

- РДС взрослого типа (внезапное появление двустороннего затемнения легочных полей и гипоксемии);

- генерализованная пятнистая сыпь, возможно с шелушением;

- некроз мягких тканей (некротический фасциит).

Если заболевание отвечает критериям 1а, 2а и 2б, диагноз «стрептококковый токсический шок» рассматривается как окончательный. Если заболевание отвечает критериям 1б, 2а и 2б и отсутствуют иные причины, диагноз рассматривается как предварительный.

Септические осложнения. К септическим осложнениям относят шейный лимфаденит, перитонзиллярный и заглоточный абсцессы, средний отит, мастоидит, синуситы, пневмонию, эмпиему плевры, острый гематогенный остеомиелит, сепсис, инфекционный эндокардит, менингит. До появления антибиотиков гнойные осложнения из-за диссеминации возбудителя возникали часто.

Аутоиммунные осложнения. К числу таких осложнений относятся ревматизм и острый гломерулонефрит. Латентный период между стрептококковой инфекцией и острой ревматической лихорадкой длится от 2 до 4 недель, между стрептококковой инфекцией и гломерулонефритом — 1 — 2 недели. В эти сроки у детей, перенесших стрептококковую инфекцию, проводят исследование мочи и ЭКГ.

Диагностика

Заболевания стрептококковой этиологии диагностируются на основании данных личного и эпидемиологического анамнеза, клинической картины и результатов лабораторного исследования. В анализах периферической крови у больных со стрептококковой инфекцией выявляют нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ. Для этиологичес-

кой диагностики заболевания используют разные методы: посев исследуемого материала на кровяном агаре; серологические реакции, основанные на определении антител к экстрацеллюлярным продуктам стрептококка (стрептолизину О, гиалуронидазе); экспресс-тесты (определение полисахаридного антигена стрептококка методом ИФА или РЛА). Эталонным методом диагностики стрептококковой ангины остается посев на питательные среды. Мазок берут с поверхности обеих нёбных миндалин и задней стенки глотки. Положительный результат при наличии клинической картины соответствующей стрептококковой инфекции свидетельствует в ее пользу.

Дифференциальная диагностика

Болезни, обусловленные р-гемолитическим стрептококком группы А, часто приходится дифференцировать с целым рядом других заболеваний. Сложность диагностики стрептококковой инфекции возникает, например, при выделении у ребенка с ОРВИ, при которой имеет место гиперемия зева, в слизи из ротоглотки р-гемолитического стрептококка группы А. Этот результат трудно дифференцировать с носительством стрептококка. В таком случае судить об истинном характере заболевания следует в основном по характеру клинических проявлений.

Определенные сложности возникают при диагностике стрептококковой ангины без наложений на миндалины, т.е. катаральной ангины стрептококковой этиологии. Хотя диагноз «катаральная ангина» имеет право на существование, педиатры избегают ставить его больным. Это обусловлено тем, что катаральные изменения в зеве являются симптомом разных заболеваний. Наиболее часто такие изменения появляются при ОРВИ. Тем не менее при ОРВИ диагноз «катаральная ангина» не имеет права на существование, поскольку у больного наряду с умеренной гиперемией зева имеются и другие симптомы, позволяющие диагностировать ОРВИ. Катаральные явления в ротоглотке без наложений на миндалины и без признаков ОРВИ могут быть проявлением обострения хронического тонзиллита. Однако в таком случае у больного должны быть другие признаки хронического тонзиллита; если они имеются, то диагноз катаральной ангины также не правомочен. Третье заболевание, при котором может иметь место катаральная ангина, это редкая форма дифтерии — дифтерия ротоглотки без образования налетов. Опасение пропустить данную форму дифтерии и заставляет педиатров избегать диагноза «катаральная ангина».

Вместе с тем следует помнить, что при дифтерии в ротоглотке никогда не бывает очень яркой гиперемии, и при выявлении у больного умеренно выраженной или слабой гиперемии нёбных

миндалин и прилегающих передних и задних дужек на фоне отсутствия клинических признаков ОРВИ необходимо прежде всего исключить атипичную форму дифтерии ротоглотки. С целью уточнения диагноза необходимо выяснить эпидемиологический анамнез, получить сведения о проводимой ранее ребенку вакцинации и ревакцинации против дифтерии, провести бактериологическое обследование.

Больному с ярко выраженной отграниченной гиперемией зева («пылающий зев»), не имеющему наложений на миндалинах и признаков других заболеваний, более правильно поставить диагноз «стрептококковая ангина». Это сделать вполне правомочно, поскольку клинико-бактериологические сопоставления свидетельствуют, что выраженная яркая гиперемия миндалин, дужек характерна только для стрептококковой инфекции.

У ряда больных изменения в зеве по типу катаральной ангины могут быть в начале заболевания инфекционным мононуклеозом.

Дифференциальная диагностика стрептококкового тонзиллита с тонзиллофарингитами другой этиологии приведена в табл. 7.2. Стрептококковый тонзиллит следует также дифференцировать с ангиной Симоновского — Плаута — Венсана (см. подразд. 7.1).

Скарлатину следует дифференцировать с внезапной экзантемой, инфекционной эритемой, вызванной парвовирусом В19, лекарственной эритродермией, синдромом Лайелла, кишечным иерсиниозом, псевдотуберкулезом.

В постановке диагноза помогают данные эпидемиологического анамнеза, результаты исследования микробного пейзажа миндалин. Кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез отличают от скарлатины полиморфизм сыпи, ее локализация, неэффективность препаратов пенициллинового ряда.

В ряде случаев возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики с болезнью Кавасаки. Болезнь (синдром) Кавасаки (слизисто-кожный нодулярный синдром) — заболевание неизвестной этиологии, относящееся к группе системных васкулитов с поражением коронарных артерий, чаще встречающееся у детей до 5 лет.

Основными критериями синдрома Кавасаки являются:

- 1) поражение слизистой оболочки губ (рис. 14 цв. вклейки) и полости рта (гиперемия ротоглотки, «малиновый язык»);
- 2) изменения конечностей: эритема ладоней и подошв, плотность и отек кистей и стоп, шелушение кожи пальцев на 2—3-й неделе;
- 3) изменение сосудов глаз (гиперемия конъюнктивы);
- 4) шейная лимфаденопатия (увеличение хотя бы одного шейного лимфатического узла до 1,5 см и более);
- 5) полиморфная сыпь на коже, напоминающая сыпь при скарлатине или полиморфной эритеме;

Таблица 7.2

Дифференциальная диагностика тонзиллофарингитов (по J. G. Bartlett, 1999)

Возбудитель заболевания	Клиническое проявление тонзиллофарингитов				
	гиперемия	наложения, налеты	язвочки	увеличение лимфатических узлов	другие
Стрептококк группы А	++++	++++ Желтоватые	Нет	++++ Плотные	Острое начало, петехии на нёбе
Аденовирус	+++	++ Фолликулит	Нет	++	Конъюнктивит
Вирус простого герпеса	+++	++ Серо-белые	++++ На мягком нёбе	++	Стоматит
Энтеровирусы	+++	+ Фолликулит	+++ Задняя стенка глотки	+	Сыпь на коже
Вирус гриппа	+++	Нет	Нет	Нет	Кашель, интоксикация
Микоплазмы, хламидии	+	Нет	Нет	+/-	Кашель, возможны бронхит, пневмония
Вирус Эпштейна — Барр	+++	++++ Серо-белые	Нет	+++	Спленомегалия
<i>C. diphtheriae</i>	+++	++++ Грязно-белые, могут быть вне миндалин, плохо отделяются	Нет	++++ Плотные	Отек шеи

Дифференциальная диагностика стрептококкового и стафилококкового токсического шока и синдрома «ожоженной кожи» (J. M. Bass, 1992)

Клинический признак	Синдром «ожоженной кожи»	Токсический шок	
		стафилококковый	стрептококковый
Локализация инфекции	Обычно на границе кожи и слизистых оболочек, на участках кожи, соприкасающихся с пеленками	Слизистые оболочки, инфицированные раны, фурункулы	Плевра, легкие, кожа, подкожная жировая клетчатка, фасции
Сыпь на коже	Болезненная эритродермия на коже лица, шеи или пузыри	Болезненная эритродермия на коже туловища, кистей, стоп; отек кистей, стоп	Эритродермия кожи туловища, конечностей
Десквамация	Появляется рано, впервые 1—2 сут	Появляется поздно, на 7—10-е сутки, в основном на кистях и стопах	
Слизистые оболочки	Норма	Гиперемия слизистой оболочки рта, влагиалища, гипертрофия сосочков языка	
Конъюнктивы	Норма	Инъецированные	
Течение	Доброкачественное, 4—7 сут; смертность менее 1 %	Фульминантное, шок вторичным поражением органов; смертность 10 %	Фульминантное, шок ранним первичным поражением органов; смертность 30-50%

б) повышение температуры тела до фебрильного уровня более 5 сут.

Для запоминания основных симптомов болезни Kawasaki используют словосочетание «My HEART» (мое сердце), буквы которого на английском языке соответствуют первым буквам перечисленных критериев: My (mucus) — слизистые оболочки; H (hand) — руки; E (eye) — глаз; A (adenopathy) — аденопатия; R (rash) — сыпь; T (temperature) — температура.

Диагноз «синдром Кавасаки» правомочен при наличии пяти из шести основных критериев (с обязательным включением такого симптома, как лихорадка) или четырех критериев с обязательным наличием коронарных аневризм. Меньшее количество критериев при наличии признаков поражения сердца классифицируют как неполный (атипичный) синдром Кавасаки. Всем пациентам с подозрением на синдром Кавасаки или диагностированным синдромом на 5-й неделе от начала заболевания необходимо провести ЭхоКГ для выявления аневризм коронарных артерий.

При тяжелой скарлатине и стрептококковом токсическом шоке дифференциальный диагноз проводится с синдромом «ошпаренных младенцев» (болезнью Риттера) и токсическим шоком, обусловленным действием токсина *Staphylococcus aureus* (табл. 7.3).

Лечение

S. pyogenes характеризуется высокой чувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином. Резистентного к р-лактамным антибиотикам штамма р-гемолитического стрептококка группы А до сих пор не выделено. Эрадикация штамма р-гемолитического стрептококка группы А облегчает состояние больного, предупреждает развитие гнойных и аутоиммунных осложнений. Вместе с тем антибактериальная терапия оправдана только при доказанной стрептококковой этиологии тонзиллита. В связи с этим антибактериальную терапию целесообразно начинать после получения результатов микробиологического исследования на р-гемолитический стрептококк группы А. Задержка начала терапии на 2 сут (до получения результатов посевов) не вызывает отрицательных последствий.

Антибактериальную терапию можно начинать и при отсутствии результатов микробиологического исследования субстратов, полученных от больного, при наличии клинических данных, указывающих на стрептококковую этиологию тонзиллита. Для отбора детей старше 3 лет, которым показана антибактериальная терапия, можно использовать шкалу МакАйзека. Каждому критерию соответствуют определенные баллы, которые затем суммируются:

температура тела более 38 °С.....	1
отсутствие кашля.....	1
увеличение и болезненность подчелюстных лимфатических узлов.....	1
отечность миндалин и наличие экссудата.....	1
возраст, лет:	
3-14.....	1
15-18.....	0

При оценке по шкале МакАйзека в 1 балл назначается симптоматическая терапия. При отсутствии условий для проведения

микробиологического исследования антибиотики назначаются при оценке от 3 до 5 баллов, при оценке 2 балла — по усмотрению врача.

Препарат выбора для лечения стрептококкового тонзиллита и скарлатины — феноксиметилпенициллин. Альтернативные препараты — цефалоспорины I и II поколений для употребления per os, макролиды, линкозамиды (при аллергии на (3-лактамы антибиотики), бензатина бензил пенициллин.

Все антибиотики для лечения стрептококкового тонзиллита, скарлатины применяют per os за исключением бензатина бензилпенициллина. Для эрадикации (3-гемолитического стрептококка группы А необходим курс лечения антибиотиками 10 сут. Исключение составляет азитромицин, назначаемый при стрептококковой инфекции из расчета 12 мг/кг в сутки курсом на 5 сут (А. А. Баранов, 2006). Ко-тримоксазол, тетрациклины, аминогликозиды, сульфаниламиды не обеспечивают эрадикацию возбудителя, поэтому их назначение, как и замена приема антибиотиков, действующих на стрептококк местным лечением (полоскания, ингаляции), ошибочно.

При импетиго проводимая антибиотикотерапия предотвращает распространение сыпи, развитие диссеминированной инфекции, передачу возбудителя контактным путем. При локализованных формах в отсутствие общих симптомов можно использовать антибиотики местного действия в форме мазей. Целесообразно применять антибактериальные мази, обладающие одновременно противостафилококковой активностью, поскольку у больных нередко наблюдается микст-инфекция.

При роже и флегмоне пенициллины назначают парентерально. Больным с некротическим фасциитом, токсическим шоком, сепсисом пенициллины вводят парентерально в сочетании с линкозамидами (клиндамицин), ингибирующими синтез белка в микробной клетке. При глубоких стрептококковых инфекциях мягких тканей большое значение имеют дезинтоксикационная терапия, препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения, средства, поддерживающие нормальную деятельность сердечно-сосудистой системы. При необходимости используют ИВЛ, хирургическое вмешательство (дренирование, иссечение омертвевших тканей, фасциотомия).

Носительство (3-гемолитического стрептококка группы А не является показанием для лечения антибиотиками в связи с его высокой распространенностью (носителями данного микроорганизма в зимне-весенний период являются 20 % детей школьного возраста) и отсутствием риска осложнений у носителя. Исключения составляют носители, представляющие эпидемиологическую опасность для окружающих при выполнении профессиональных обязанностей.

Профилактика

Профилактика инфекций, вызванных *S. pyogenes*, сводится в основном к предотвращению внутрисемейного распространения возбудителя. При скарлатине противоэпидемические мероприятия включают изоляцию больного в возрасте до 10 лет на срок не менее 22 сут, в возрасте старше 10 лет — не менее 10 сут; для контактных до 10 лет разобщение составляет 7 сут при госпитализации больного и 17 сут при лечении больного на дому. Указанные сроки разобщения основаны на том, что больной скарлатиной считается заразным в течение 10 сут от начала заболевания. Профилактика ревматизма и гломерулонефрита у больного скарлатиной сводится к медикаментозной профилактике.

Прогноз

При гладком течении прогноз благоприятный.

Контрольные вопросы

1. Дайте характеристику возбудителю дифтерии.
2. Что представляет собой налет на миндалинах при дифтерии ротоглотки?
3. Какие формы дифтерии вы знаете?
4. Охарактеризуйте локализованную форму дифтерии ротоглотки.
5. Опишите токсическую форму дифтерии ротоглотки.
6. Охарактеризуйте проявления дифтерийного крупа.
7. С какими заболеваниями дифференцируют дифтерию ротоглотки?
8. Какие средства включают в этиотропную терапию при дифтерии?
9. Каковы дозы противодифтерийной сыворотки при разных формах дифтерии ротоглотки?
10. Как проводится лечение дифтерийного крупа?
11. Какие методы профилактики дифтерии вам известны?
12. Какие формы иерсиниозов вы знаете?
13. Опишите эпидемиологию иерсиниозов.
14. Охарактеризуйте клиническую картину псевдотуберкулеза.
15. Какова клиническая картина кишечного иерсиниоза?
16. Укажите основные диагностические признаки псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза.
17. Опишите принципы терапевтической тактики при псевдотуберкулезе и иерсиниозе.
18. Какие противоэпидемические мероприятия следует проводить в очаге иерсиниоза?
19. Охарактеризуйте возбудителя коклюша.
20. Каков патогенез коклюша?
21. Какие морфологические изменения встречаются при коклюше?

22. Какие особенности клинических проявлений в разные периоды коклюша вам известны?
23. Какова клиническая картина коклюша у детей 1-го года жизни?
24. Какие осложнения встречаются при коклюше?
25. Как лечат коклюш в современных условиях?
26. Охарактеризуйте профилактику коклюша.
27. Перечислите основных возбудителей бактериального менингита у детей в зависимости от возраста.
28. В чем состоят особенности бактериальных менингитов различной этиологии?
29. Каковы клинические проявления бактериальных менингитов?
30. Какие осложнения бактериальных менингитов вам известны?
31. Проведите дифференциальный диагноз бактериальных менингитов.
32. На чем основан выбор антибиотиков для эмпирической терапии бактериальных менингитов? Назовите применяющиеся препараты.
33. С чем связано применение глюкокортикостероидных гормонов при бактериальных менингитах?
34. Опишите возбудителя менингококковой инфекции.
35. Каковы клинические проявления менингококковой инфекции?
36. Какие осложнения менингококковой инфекции вам известны?
37. Перечислите методы лечения и профилактики менингококковой инфекции.
38. Чем отличаются микоплазмы от других бактерий и вирусов?
39. Какие факторы патогенности микоплазм вы знаете?
40. Как микоплазмы ускользают от действия защитных сил организма хозяина?
41. Назовите пути передачи микоплазмозов.
42. Охарактеризуйте возбудителя респираторного микоплазмоза.
43. Каковы особенности микоплазменной пневмонии?
44. Какие лекарственные средства используют при лечении микоплазмозов?
45. Назовите особенности инфекций, вызываемых *M. hominis* и *U. urealyticum*.
46. Перечислите патогенные и условно-патогенные бактерии, вызывающие острые кишечные инфекции.
47. Дайте характеристику эпидемиологии бактериальных острых кишечных инфекций у детей.
48. С чем связаны и в чем выражаются различия патогенеза секреторных и инвазивных диарей?
49. Какие вы знаете защитные механизмы макроорганизма, препятствующие проникновению бактерий в ЖКТ? Назовите их особенности у детей грудного возраста.
50. Назовите клинические симптомы и копрологические изменения при поражении ЖКТ на разных уровнях.
51. Перечислите отличительные черты бактериальных острых кишечных инфекций разной этиологии.
52. Какие особенности имеют бактериальные острые кишечные инфекции у детей грудного возраста?

53. Какие специфические осложнения бактериальных острых кишечных инфекций вам известны?
54. Перечислите показания для госпитализации детей с острыми кишечными инфекциями.
55. Назовите принципы диетотерапии при острых кишечных инфекциях.
56. Какие препараты этиотропной терапии бактериальных острых кишечных инфекций вам известны? В каких случаях показано назначение антибиотиков?
57. Что представляет собой дисбиоз кишечника? Назовите критерии его диагностики и методы коррекции.
58. Какие мероприятия проводятся для профилактики бактериальных острых кишечных инфекций?
59. Опишите этиологию и эпидемиологию столбняка.
60. Каковы клинические проявления столбняка?
61. Назовите особенности клинических проявлений столбняка у новорожденных детей.
62. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать столбняк?
63. Назовите принципы лечения и профилактики столбняка.
64. Охарактеризуйте возбудителей стрептококковых инфекций у человека. Какие из них представляют наибольшую опасность?
65. Какие нозологические формы инфекции у детей ассоциированы *Streptococcus pyogenes*?
66. Назовите клинические проявления скарлатины.
67. Что представляет собой скарлатинозное сердце? Каковы различия между скарлатинозным сердцем и миокардитом?
68. Какие осложнения стрептококковой инфекции вам известны?
69. Опишите лечение и профилактику стрептококковой инфекции.

Глава 8

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ НЕВИРУСНЫМИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ПАТОГЕНАМИ

В настоящее время известно, что некоторые бактерии способны выживать и размножаться только в цитоплазме клеток млекопитающих. На искусственных питательных средах, подобно вирусам, эти бактерии не растут. Рассмотрим некоторые болезни, обусловленные невирусными внутриклеточными патогенами.

8.1. Фелиноз

Фелиноз (от лат. *felinus* — кошачий), или болезнь кошачьих царапин — регионарный лимфаденит, развивающийся после контакта с кошкой.

Этиология

В большинстве случаев фелиноз вызывает *Bartonella henselae* — полиморфная грамотрицательная бактерия размерами 1,0 x 0,2—3,0 x 0,5 мкм. Бартонеллам свойственен внутриклеточный паразитизм. Во внешней среде они малоустойчивы, плохо переносят повышение температуры до 50—70 °С, не устойчивы к действию дезинфектантов. Наряду с указанным возбудителем болезнь кошачьей царапины может вызвать *Afipia felis*.

Эпидемиология

Возбудитель проникает в организм через царапину или укус кошки. От человека человеку болезнь не передается. Фелинозом болеют преимущественно дети.

Патогенез и патоморфология

В месте проникновения возбудителя (чаще на коже дистальных отделов конечностей) возникает первичный аффект в виде плотной папулы. Она иногда изъязвляется и покрывается корочкой, но чаще остается не замеченной. Отсюда возбудитель по лимфати-

ческим путям проникает в регионарный лимфатический узел, где развивается воспалительный процесс. В случае преодоления микроорганизмом лимфатического барьера происходит гематогенная диссеминация и поражаются внутренние органы.

При микроскопическом исследовании зоны первичного аффекта выявляется воспалительный инфильтрат из лейкоцитов и лимфоцитов. Для фелиноза типично поражение регионарных лимфатических узлов. Изменения в них зависят от стадии заболевания.

Начальная фаза длится около недели. Архитектоника лимфатического узла остается в норме, но в корковой зоне выявляется увеличение числа и размеров лимфоидных фолликулов, значительно расширяются их светлые центры. В перифолликулярных зонах и мозговых синусах возникает пролиферация гистиоцитов, видны разрозненные плазматические клетки, эозинофилы, макрофаги. Процесс может стабилизироваться или перейти в следующую гранулематозную фазу. Она развивается на 2 — 4-й неделе болезни и характеризуется формированием в корковом, околокорковом и мозговом веществе (а иногда и в капсуле лимфатического узла) округлых или овальных гранул из эпителиоидных клеток. По периферии гранулемы обнаруживаются единичные многоядерные гигантские клетки типа Пирогова — Лангханса, клетки инородных тел. Выявляемые при фелинозе гигантские клетки иногда могут напоминать клетки Ходжкина или Березовского — Штернберга.

Вслед за гранулематозной фазой начинается фаза абсцедирования. Она протекает следующим образом. Приблизительно через 3 мес от начала заболевания в центре гранул появляются нейтрофильные лейкоциты и отложения фибрина. При нарастании количества лейкоцитов формируются микроабсцессы с центральной зоной некроза, окруженной валом из эпителиоидных клеток. Очаги абсцедирования сливаются между собой и образуют звездчатые абсцессы. В дальнейшем некротизированные гранулемы подвергаются организации.

Клиническая картина

Инкубационный период варьирует от 2 сут до 2 мес. Начало заболевания чаще острое. Дети жалуются на недомогание. Температура повышается до 38 — 39 °С. Увеличиваются регионарные лимфатические узлы (рис. 15 цв. вклейки). В процесс чаще вовлекаются подмышечные и шейные лимфатические узлы, реже — паховые, подчелюстные. Их консистенция умеренно плотная. Лимфатические узлы малоподвижны, болезненны при пальпации. Симптомы интоксикации могут отсутствовать.

Обратное развитие лимфаденита начинается с 2 — 3-й недели от начала заболевания и заканчивается на 4 — 6-й неделе. В случае

нагноения появляется болезненная воспалительная инфильтрация с последующим размягчением в центре. После опорожнения гноя лимфатический узел уменьшается в размерах, уплотняется и подвергается склерозу или полному рассасыванию в течение 3 мес и более. Возможны рецидивы заболевания.

В редких случаях при болезни кошачьих царапин развиваются осложнения: тромбоцитопеническая пурпура, остеолит, гранулематозные разрастания в печени и селезенке, пневмония, энцефалит, полиневрит, миелит.

Выделяют несколько атипичных форм заболевания: железисто-глазную, ангинозную, абдоминальную, легочную, субклиническую.

Диагностика

Диагноз заболевания основывается на данных анамнеза (контакт с кошкой) и клинических симптомов. В разгаре болезни выявляются умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево, эозинофилия и увеличенная СОЭ; могут встречаться атипичные мононуклеары.

Однако диагностика фелиноза трудна. Нередко требуется проведение биопсии лимфатического узла. Для специфической диагностики используются ПЦР и серологические тесты.

Дифференциальная диагностика

Фелиноз дифференцируют с венерическим лимфогранулематозом, туберкулезом, инфекциями, вызванными атипичными микобактериями, бактериальным лимфаденитом, бруцеллезом, саркоидозом, гемобластозами.

Лечение

При субклиническом течении заболевания в лечении в основном используются симптоматические средства; при доказанном фелинозе подключают физиолечение (ультравысокие частоты (УВЧ), диатермия). При выраженных проявлениях болезни используют антибиотики макролидного ряда в возрастных дозах; детям старше 8 лет можно назначать тетрациклины. В тяжелых случаях к лечению подключают ГКС.

Профилактика

Необходимо избегать укусов и царапин кошки. Хозяевам важно бороться с блохами у домашних животных. В случае царапины или укуса кошки ранку необходимо промыть водой с мылом.

Как правило, прогноз благоприятный. В большинстве случаев лимфаденит проходит самостоятельно через 2 — 4 мес.

8.2. Хламидийные инфекции

Хламидиозы — группа инфекционных болезней человека, вызываемых облигатными внутриклеточными паразитами хламидиями.

Этиология

Хламидии — грамтрицательные бактерии диаметром 0,25 — 1,50 мкм. Согласно современной классификации, основанной на генетических критериях, хламидии относятся к семейству *Chlamydiaceae*, включающему два рода: *Chlamydia* и *Chlamydophila*. Для человека патогенны три вида хламидий: *Chlamydia trachomatis* и представители рода *Chlamydophila* — *Chi pneumoniae* (открыта в 1981 г.) и *Chi. psittaci* (прежде известные как представители рода *Chlamydia*).

Выявление присутствия хламидий и хламидофил в организме во всех случаях свидетельствует о наличии инфекционного процесса. Метаболизм возбудителей осуществляется преимущественно за счет жизнедеятельности клеток хозяина. Сами они не способны обеспечивать собственные энергетические потребности. Хламидии размножаются бинарным делением, содержат РНК и ДНК, синтезируют собственный ДНК-белок, имеют цитоплазматическую мембрану и клеточную стенку, представленную двойной внутренней и двойной наружной мембраной. Многочисленные белки наружной мембраны «врезаны» во внутреннюю мембрану. До 60 % общего количества белка представлены основным белком наружной мембраны. Антигенные свойства стенки определяются внутренней мембраной, представленной липополисахаридами. Хламидии и хламидофилы имеют две антигенные детерминанты. Одна из них семействоспецифическая. Вследствие существования сходства эпитопов внутри семейства могут возникать перекрестные реакции. Другая антигенная детерминанта дает перекрестные реакции с некоторыми грамтрицательными бактериями.

Возбудители семейства *Chlamydiaceae* обладают тропизмом к эпителиальным клеткам конъюнктивы, бронхов, бронхиол, легких и уrogenитального тракта.

Жизненный цикл хламидий представлен двумя основными, отличающимися друг от друга формами: элементарными и ретикулярными тельцами.

Элементарные тельца — сферические образования диаметром около 250 — 300 нм, ограниченные снаружи двумя трехслойными мембранами, являющимися аналогами клеточной стенки и цитоплазматической мембраны грамотрицательных бактерий. Их цитоплазма содержит эксцентрично расположенный нуклеотид и рибосомы.

Элементарные тельца не проявляют метаболической активности, внедряются в клетку организма хозяина путем фагоцитоза, для своего роста и размножения используют клеточную АТФ и защищаются от разрушения фагосомной мембраной. В клетке может одновременно находиться несколько элементарных телец. Спустя 6 — 8 ч элементарные тельца (через стадию промежуточных телец) превращаются в ретикулярные.

Ретикулярные тельца делятся бинарно, осуществляя 8 — 12 циклов. Дочерние ретикулярные тельца преобразуются в промежуточные и далее вновь в элементарные тельца нового поколения. Вновь образованные элементарные тельца заполняют клетку. Та разрушается, и элементарные тельца выходят в межклеточное пространство, заражая новые эпителиальные клетки. Каждый цикл размножения хламидий длится 48 — 72 ч. Однако при наличии в организме хозяина низкого уровня ИФН-у и ряда других дефектов иммунитета, а также при неадекватной терапии цикл может оставаться в репродуктивной фазе на недели и месяцы. Под воздействием неблагоприятных факторов (неадекватные дозы антибиотиков, лечение (3-лактамами антибиотиками) хламидии способны трансформироваться в L-формы, которые обладают слабой иммуногенностью, не чувствительны к действию антибиотиков и могут длительное время находиться внутри клеток. При делении клетки они передаются дочерним клеткам, что приводит к длительной персистенции возбудителя и хроническому течению процесса. При усилении иммунодефицита L-формы реверсируют в исходные формы, и происходит их дальнейшее размножение.

Микроорганизмы семейства Chlamydiaceae чувствительны к ультрафиолетовым лучам, высокой температуре, 0,05 % раствору серебра, 0,1 % раствору иодида калия, 0,5% раствору перманганата калия, 25 % раствору перекиси водорода. Растворы хлорамина, лизола, фенола (3 %), этанола (70 %) инактивируют возбудителя в течение нескольких минут. Возбудители устойчивы к экспозиции в течение 10 мин 0,5 % раствором хлорамина; обработка 2 % раствором убивает их в течение 1 мин.

Эпидемиология

Хламидиозы и хламидофилезы широко распространены во всем мире. Возбудители обнаруживаются более чем у 200 видов тепло-

кровных, рыб, амфибий, членистоногих и моллюсков. Главными хозяевами являются человек, теплокровные животные, птицы. Антитела к *СМ. pneumoniae* обнаруживаются у 10 — 30 % детей в возрасте от 1 года до 15 лет. Установлено, что в экономически развитых странах *СМ. pneumoniae* является этиологическим агентом ОРЗ у 10 — 30 % детей, у детей стран Азии и Африки удельный вес этого возбудителя в структуре ОРЗ возрастает до 35 — 95 %. При неблагоприятных социально-экономических условиях частота заболеваний, обусловленных возбудителями семейства Chlamydiaeae, повышается в 2 — 3 раза, а при заболевании членов семьи — в 4 — 5 раз. Хламидофилез, вызванный *СМ. pneumoniae*, встречается в виде спорадических заболеваний и эпидемических вспышек (подъемы заболеваемости отмечаются раз в 4 — 5 лет).

Урогенитальным хламидиозом в России страдают 10 — 20 % женщин детородного возраста, что является причиной высокой частоты возникновения внутриутробного хламидиоза.

Орнитоз характеризуется спорадической заболеваемостью и небольшими вспышками среди лиц, контактировавших с больными птицами. Антитела к *Chi. psittaci* обнаруживаются у 8 % детей.

Источником *Chi. pneumoniae* и *СМ. trachomatis* является больной человек, источником *СМ. psittaci* — больные птицы. *СМ. trachomatis* передается половым, контактно-бытовым и вертикальным путем, *Chi. pneumoniae* — воздушно-капельным, *СМ. psittaci* — воздушно-пылевым, воздушно-капельным, контактно-бытовым и алиментарным путем.

Патогенез и патоморфология

В патогенезе хламидиоза условно выделяют пять стадий.

1. При инфицировании входными воротами служит эпителий конъюнктивы, слизистых оболочек респираторного и урогенитального трактов.

2. При поражении клеток-мишеней, специфичных для данного вида, репродуктивный цикл хламидий представлен двумя формами микроорганизмов: элементарными и ретикулярными тельцами.

3. Дальнейшее распространение процесса (per continuitatem, а также гематогенно и, возможно, лимфогенно) с множественным поражением и появлением клинических симптомов болезни.

4. Развитие иммунопатологических реакций и состояний.

5. Остаточные явления. На этой стадии возбудитель в организме отсутствует, и клинические проявления обуславливаются ранее возникшими морфологическими и функциональными изменениями.

Заболевания, вызываемые микроорганизмами семейства Chlamydiaeae, протекают остро и хронически. При хроническом те-

чении возбудители поглощаются периферическими моноцитами и гематогенным путем распространяются в организме. Оседая в тканях, моноциты превращаются в тканевые макрофаги. Находящиеся в них хламидии становятся антигенными стимуляторами. Защищаясь от осевших в макрофагах микробов, организм хозяина капсулирует инфицированные макрофаги, что приводит к возникновению гранулем, которые фиброматозно изменяют здоровую ткань. Периодически хламидии (или их фрагменты) высвобождаются из клеток организма хозяина. При внеклеточном расположении хламидий макроорганизм начинает вырабатывать специфические антитела.

Патоморфологические изменения зависят от локализации патологического процесса и рода возбудителя.

У больных *трахомой* основное морфологическое проявление — хроническое воспаление конъюнктивы. Характерно одновременное наличие признаков воспаления, пролиферации соединительной ткани и эпителия, явлений дистрофии. В начальном периоде заболевания наблюдается диффузная инфильтрация конъюнктивы нейтрофилами и гистиоцитами, к 10—12-м суткам болезни возникает лимфоцитарная и плазмоклеточная инфильтрация. В последующем появляется большое количество недифференцированных клеточных форм с наличием многочисленных фигур митоза, в тяжелых случаях — лимфобласты. Помимо диффузной инфильтрации в конъюнктиве, а в тяжелых случаях и в роговице, образуются фолликулы. В области фолликулов развивается дистрофический процесс, некроз ткани с последующим склерозом и гилинозом, образованием рубца. Вокруг фолликулов развивается волокнистая ткань, формирующая капсулу, в которой многие годы могут оставаться «замурованными» клеточные инфильтраты и возбудитель заболевания. В тяжелых случаях инфильтрация распространяется в глубокие слои хряща век.

В то же время при *генерализованной хламидийной инфекции новорожденных* выявляются неспецифические морфологические изменения в различных органах и системах без локального воспалительного очага.

При *орнитозе* чаще поражаются легкие. Они плотны, отечны, темно-красного цвета с мелкоочаговыми кровоизлияниями под плеврой и на разрезе. В нижних долях видны резко очерченные красные, фиолетовые и серые лобулярные очажки, которые иногда сливаются; на плевре выявляются фибриновые наложения. Лимфатические узлы ворот легких в области бифуркации трахеи увеличены, полнокровны, имеются явления лимфаденита.

При микроскопическом исследовании на фоне полнокровия капилляров легких обнаруживается резкое увеличение и набухание альвеолоцитов, в цитоплазме которых обнаруживаются коккообразные включения диаметром 280—455 нм. В дальнейшем аль-

веолциты подвергаются некрозу со слугциванием клеток в просвет альвеол, где к ним примешиваются фибрин, лимфоциты, небольшое количество нейтрофилов. Лимфогистиоцитарная инфильтрация может распространяться на стенки альвеол и бронхиол, создавая картину интерстициальной пневмонии. Эпителий бронхиол может подвергаться некрозу. Печень и селезенка увеличены, слизистая оболочка пищеварительного канала полнокровна. При поражении ЦНС может иметь место серозный менингит.

Клиническая картина

Заболевания, вызываемые *Chlamydoiphila pneumoniae*. *Пневмония.* Инкубационный период длится от 1 до 2 недель. Начало острое с повышения температуры и катаральных явлений в верхних дыхательных путях. На 2 —3-е сутки присоединяется сухой малопродуктивный кашель. Часто возникает БОС. При хламидофильной пневмонии в отличие от пневмонии другой этиологии, в том числе и микоплазменной, первичный инфекционный токсикоз как и явления интоксикации либо отсутствует, либо выражен крайне слабо.

Диагностика пневмонии, вызванной *Chi. pneumoniae*, затруднительна, поскольку клинические проявления заболевания не имеют никаких специфических особенностей. Тем не менее наличие сопутствующего БОС и отсутствие токсикоза сужают круг дифференцируемых заболеваний. Хламидофильная пневмония дифференцируется прежде всего с пневмонией микоплазменной этиологии В.

Узловатый ангиит (узловатая эритема). Узловатая эритема — это глубокий дермогиподермальный васкулит, протекающий в острой и хронической формах.

При узловатой эритеме в толще кожи разгибательных поверхностей голеней (реже в области бедер, предплечий) появляются симметрично расположенные, напряженные плотные, несколько возвышающиеся узлы полушаровидной формы с расплывчатыми краями размером от одного до нескольких сантиметров в диаметре, болезненные при пальпации. Цвет кожи над узлами вначале ярко-красный, затем (по мере их разрешения) синюшный, зеленовато-желтый (окраска меняется по типу «цветения синяка»). Через 3 — 4 недели узлы исчезают бесследно или на их месте временно остаются пигментация и шелушение кожи. У детей узловатая эритема часто сопровождается лихорадкой, ознобом, миалгиями, артралгиями.

Заболевания, вызываемые *Chlamydia trachomatis* (локализованные формы). *Трахома.* Это одно из часто встречающихся заболеваний, вызываемых *СМamylidia trachomatis*. Ведущим проявле-

нием является конъюнктивит. Сведения о трахоме изложены в учебниках по глазным болезням.

Паратрахома. По сравнению с трахомой это более доброкачественное заболевание. Многие исследователи связывают его с сероварами, вызывающими урогенитальные поражения.

Урогенитальный хламидиоз. Заболевание обуславливается сероварами D, F, G, H, I, J, K *Chlamydia trachomatis*.

Инкубационный период при урогенитальном хламидиозе колеблется от 7 до 21 сут, составляя в среднем 10 — 15 сут. В этот период больных могут беспокоить легкое покалывание при мочеиспускании, умеренные боли внизу живота и в паховой области. Затем появляются выраженные клинические проявления.

При вульвовагините хламидийной этиологии у девочек возникают жалобы на выделения слизистого и слизисто-гнойного характера из половых путей, зуд и жжение в области половых органов. При осмотре выявляются незначительные изменения вульвы, поражение шейки матки в виде цервицита с наличием петехиальных кровоизлияний, небольшое количество лейкоцитов в мазках, взятых из влагалища.

Пиелонефрит, ассоциированный с хламидиями, как правило, дебютирует у дошкольников, однако по мере увеличения возраста риск инфицирования детей *Chi. trachomatis* возрастает в связи с расширением бытовых контактов. К числу клинических проявлений пиелонефрита, ассоциированного с *Chi. trachomatis*, относятся Поллакиурия, ночное и дневное недержание мочи, гиперрефлекторный тип нейрогенного мочевого пузыря. Остальные проявления (симптомы интоксикации, боли в животе) большого значения для диагностики урогенитального хламидиоза не имеют. Мочевой синдром при хламидийной инфекции проявляется незначительной протеинурией, гематурией, умеренной лейкоцитурией и характеризуется рецидивирующим течением. У больных пиелонефритом, ассоциированным с хламидийной инфекцией, несколько чаще выявляется гипероксалурия.

У большинства больных пиелонефритом обнаруживается цистит. Эндоскопическое исследование в таких случаях выявляет диффузное поражение стенки мочевого пузыря в виде катарального воспаления и наличия фолликулов.

У девочек пиелонефрит хламидийной этиологии часто сочетается с вульвитом и(или) вагинитом. В клинической картине при этом отмечаются необильные слизистые или слизисто-гнойные выделения, а при осмотре вульвы и влагалища выявляется инъецированность сосудов.

Течение заболевания при отсутствии адекватной терапии хроническое с периодами обострений и ремиссий.

Перинатальные инфекции. Конъюнктивит новорожденных детей. Заболевание известно также под названием

«бленнорея с включениями». Заражение происходит в родах. Заболевание развивается сразу после рождения или на 1-й неделе жизни, реже спустя 5 — 6 недель после рождения. Входными воротами является конъюнктива век.

При остром течении болезни у ребенка на фоне нормальной температуры появляются припухлость век, гиперемия конъюнктивы и гноетечение из глаз. На конъюнктиве обнаруживаются фолликулы. Спустя 2 — 3 недели острый конъюнктивит разрешается. При хроническом течении клинические проявления сохраняются в течение нескольких месяцев.

Респираторный хл а миди о з. У новорожденных детей может возникать хламидийный ринит, который в ряде случаев сочетается с хламидийным конъюнктивитом. Оба заболевания часто возникают одновременно. Клинические проявления ринита не отличаются от ринита другой этиологии и характеризуются слизисто-гнойными выделениями из носа. Доказательством того, что ринит является хламидийным, служит выявление возбудителя в отделяемом из носовой полости. Однако следует иметь в виду, что существуют латентные и Персистирующие формы, и инфицирование слизистой носоглотки хламидиями не всегда сопровождается клиническими проявлениями.

С и н у с и т. Хламидийный синусит возникает у детей в постнеонатальный период. У детей грудного возраста он проявляется этмоидитом, у детей дошкольного и школьного возраста — чаще гайморитом. Первоначальные симптомы возникают на фоне удовлетворительного самочувствия и нормальной температуры тела в виде заложенности носа. Затем появляется гнойное отделяемое из носовых ходов, дети жалуются на слабость, головокружение, снижение работоспособности. Эти симптомы сохраняются в течение длительного времени.

Б р о н х и т. Заболевание возникает на 4 — 12-й неделе после заражения. Бронхит начинается постепенно, как правило, на фоне нормальной температуры тела. Общее состояние не нарушено, сон и аппетит сохранены. Первым признаком заболевания является сухой непродуктивный коклюшеподобный кашель (без реприз). При перкуссии изменений в легких не выявляют, при аускультации выслушиваются рассеянные, преимущественно среднепузырчатые хрипы. Через 5 — 7 сут кашель становится влажным, теряет приступообразный характер. Выздоровление наступает через 10— 14 сут.

П н е в м о н и я. Заболевание встречается у 30 % детей в возрасте до 6 мес, госпитализированных в стационар с диагнозом «Пневмония». Чаще болеют дети 1 — 3 мес жизни, но заболевание может развиваться и в ранний неонатальный период. Пневмония может быть первым проявлением внутриутробной хламидийной инфекции. Признаки внутриутробной хламидийной пневмонии выявляются у детей в разные сроки после рождения: от 4 — 5-х суток до

нескольких месяцев. Для неонатального хламидиоза характерно наличие синдрома дыхательных расстройств, сопровождающегося одышкой с участием вспомогательной мускулатуры и выявлением мелкопузырчатых влажных хрипов в легких.

Начало заболевания постепенное. Появляются признаки ринита, затем сухой непродуктивный постепенно усиливающийся кашель, приобретающий коклюшеподобный характер (без реприз). Кашель сопровождается цианозом, тахипноэ, рвотой. Общее состояние нарушается незначительно. Температура тела, как правило, не повышается. По мере развития болезни усиливаются тахипноэ (до 50 и более в 1 мин) и одышка. Дыхание постепенно становится хрипящим, однако гипоксемия остается слабовыраженной. При аускультации в легких с обеих сторон определяется крепитация, могут появиться влажные разнокалиберные хрипы.

Обращает внимание несоответствие между клинически выраженной пневмонией и относительно нетяжелым общим состоянием с минимальными проявлениями интоксикации и дыхательной недостаточности. Лишь у единичных больных наблюдаются нарушения легочной вентиляции и снижение показателей p_{aO_2} крови. Характерно увеличение размеров печени и селезенки. При рентгенологическом исследовании легких выявляются множественные мелкокачественные инфильтративные тени до 3 мм в диаметре на фоне незначительной эмфиземы и усиления рисунка легочной ткани. В анализах крови умеренный лейкоцитоз, эозинофилия, Моноцитоз, увеличенная СОЭ.

У глубоко недоношенных детей пневмония осложняет РДС, поэтому им необходим продолжительный курс оксигенотерапии. У таких детей в течение длительного времени в сердечно-сосудистой системе сохраняются фетальные коммуникации и наблюдается нарастание сердечно-легочной недостаточности. В наиболее тяжелых случаях возникает ДВС-синдром. Для недоношенных детей с этим видом пневмонии характерны выраженная желтуха и повышение уровня неконъюгированного билирубина. Гипербилирубинемия нередко достигает такой степени, что необходимо заменное переливание крови.

Течение хламидийной пневмонии длительное: изменения в легких сохраняются в течение нескольких недель и даже месяцев, однако несмотря на это, известны случаи самоизлечения.

Заболевания, вызываемые *Chlamydia trachomatis* (генерализованные формы). Генерализованная хламидийная инфекция у новорожденных детей. У ряда недоношенных детей развивается генерализованная хламидийная инфекция без наличия локальных очагов. В таких случаях выявляются выраженный токсикоз, серый цвет и Мраморность кожи, увеличение шейных и паховых лимфатических узлов, одышка, увеличение печени, лейкоцитоз (до $20 \cdot 10^9/\text{л}$), сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Болезнь Рейтера (синдром Рейтера, синдром Фиссенже—Леруа—Рейтера, уретроокулосиновииальный синдром). Это заболевание объединяет триаду последовательно возникающих симптомов: уретрит, конъюнктивит (иридоциклит, увеит) и реактивный артрит. В последние годы данный синдром называют фуругогенным реактивным артритом, SARA (sexually acquired reactive arthritis), BASE-синдромом (HLA-B27, sacroiliitis, extraarticular inflammation) или хламидияиндуцированным реактивным артритом. Наиболее частым возбудителем болезни Рейтера является *Chlamydia trachomatis*, реже болезнь обуславливается шигеллами, иерсиниями; может иметь место и микст-инфекция.

В клинической картине обращает внимание триада уретрит-артрит—конъюнктивит (триада Рейтера). Сочетание уретрита с артритом или уретрита с конъюнктивитом некоторые авторы называют неполным синдромом Рейтера. Сочетание триады Рейтера с поражением кожи называется тетрадой Рейтера.

Инкубационный период заболевания составляет от 7 до 28 сут. Начало (при отсутствии микст-инфекции) никогда не бывает острым. У больных появляются неприятные ощущения при мочеиспускании по утрам или скудные слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала, отек и гиперемия уретры. Дизурические явления отсутствуют. Через 1,5—2,0 мес возникает артрит с асимметричной локализацией в крупных суставах нижних конечностей. У больных появляются боль и отек сустава со скоплением экссудата. Может встречаться кератодермия, характеризующаяся появлением небольших красных пятен, в центре которых имеется зона гиперкератоза (преимущественно на ладонях и подошвах). Эти очаги имеют склонность к слиянию. Гиперкератоз (иногда в виде твердых мозолеподобных образований) появляется на фоне умеренной воспалительной инфильтрации дермы и шелушения на коже лба, туловища, конечностей. Эти изменения исчезают при наступлении ремиссии. Могут возникать эритема, малобользенные эрозии на слизистых оболочках ротовой полости, глоссит; у части больных появляются лимфоаденопатии, миокардит.

При болезни Рейтера описано возникновение эндокардита, пиелонефрита, гломерулонефрита, полиневритов, энцефаломиелита, психозов. Лихорадочная реакция с повышением температуры до 39—40 °С встречается относительно редко, в основном в начале болезни.

Болезнь Рейтера длится 3—6 мес и оканчивается полным выздоровлением. При сохранении инфекционного очага в мочеполовой системе возможны рецидивы заболевания.

Заболевания, вызываемые *Chlamydia psittaci*. Данный возбудитель является причиной орнитоза.

Орнитоз (от греч. *ornis* — птица) — инфекционная болезнь, вызываемая хламидиями, передающаяся человеку от птиц пре-

имущественно аэрогенным путем. Инкубационный период колеблется от 6 до 25 сут, в среднем 8—12 сут.

Начало заболевания, как правило, острое, сопровождается повышением температуры тела, ознобом, головной болью, миалгиями. Температура тела поднимается до 38—39 °С и носит ремитирующий (при тяжелом течении постоянный) характер. В легких случаях она может быть кратковременной и субфебрильной. В 1-е сутки больных беспокоят слабость, боли в пояснице, горле, сухой кашель, наблюдаются гиперемия зева, инъекция сосудов склер и конъюнктив; лицо гиперемировано. С 2—3-х суток болезни присоединяются ларингит и трахеобронхит. Пневмония появляется с 5—7-х суток и достигает наивысшего развития к 8—12-м суткам.

Пневмония может быть очаговой, сегментарной и сливной. При отсутствии наслоения бактериальной флоры изменения в легких выражены слабо. Нередко пневмония выявляется только рентгенологически. Клинически и рентгенологически орнитозные пневмонии во многом сходны с изменениями в легких при гистоплазмозе и пневмониями микоплазменной, пневмоцистной, цитомегаловирусной этиологии. Наряду с пневмонией при орнитозе возникает синдром «инфекционного сердца», свидетельствующий о дисфункции вегетативной нервной системы с выраженной направленностью в сторону ваготонии. Характерен геморрагический синдром. Часто выявляется папулезная токсико-аллергическая сыпь. Нервная система поражается почти у всех больных. У многих детей развивается менингизм, у 1 % — серозный менингит с благоприятным течением. Вместе с тем описаны орнитозные энцефалиты.

Осложнения при орнитозе возникают достаточно редко. К ним относятся паралич голосовых связок, парез конечностей, полиневрит, тромбоз, коллапс, а также миокардит, вторичное присоединение заболеваний бактериальной этиологии.

Течение орнитоза в большинстве случаев острое. При своевременно начатой этиотропной терапии заболевание длится 1,0—1,5 мес. Однако орнитоз может принять затяжное (до 3 мес) и хроническое (более 3 мес) течение. При хроническом течении у больных возникают рецидивы заболевания, возможно формирование пневмосклероза.

Диагностика

Диагноз заболевания у детей базируется на комплексной оценке анамнеза, клинической картины и лабораторных методов. Большинство заболеваний, вызываемых хламидиями, не имеет специфических для хламидиозов признаков. Диагноз синусита, как и синуситов другой этиологии, устанавливается на основании кли-

нической картины и рентгенографии придаточных пазух носа. Диагностическими критериями являются «непрозрачность» пазух, утолщение слизистой оболочки не менее чем на 4 мм, наличие уровней жидкости. Пневмония (в том числе внутриутробная) диагностируется на основании данных клинической картины заболевания, рентгенологического исследования органов грудной клетки, исследования трахеобронхиального содержимого. При заболеваниях хламидийной этиологии в первые сутки в крови можно обнаружить умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ, однако для орнитоза более характерны лейкопения, лимфоцитоз.

При синдроме Рейтера в первые сутки болезни выявляются умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, значительное увеличение СОЭ, повышение фибриногена, серомукоида, α_2 -глобулина. В синовиальной жидкости обнаруживаются признаки воспаления: количество клеток в 1 мкл колеблется от 1 000 до 50 000, среди клеточных элементов преобладают нейтрофилы. При рентгенологическом исследовании выявляется околосуставной остеопороз, эрозии в области суставных поверхностей.

Диагноз устанавливают на основании хронологической связи заболевания с инфекцией урогенитального тракта, наличия острого несимметричного артрита (преимущественно суставов нижних конечностей), симптомов воспаления в урогенитальном тракте, носительства антигена В27 системы HLA (выявляется у 80—90 % больных), обнаружения в синовиальной жидкости преимущественно нейтрофилов, фагоцитирующих макрофагов. Ревматоидный фактор у детей с болезнью Рейтера не выявляется.

Истинную этиологию имеющегося у ребенка как врожденного, так и приобретенного заболевания можно установить только с помощью лабораторных методов исследования. Не следует игнорировать данные эпидемиологического анамнеза: нужно выяснять состояние здоровья родителей и других близких родственников, а у подростков — и ближайшего окружения вне семьи. В ряде случаев только благодаря опросу можно выяснить, что кто-то из ближайшего окружения ребенка страдает хламидийным уретритом, вагинитом, длительно текущим и плохо поддающимся лечению конъюнктивитом, что может способствовать диагностике заболевания.

Для окончательной диагностики заболевания используют разные методы: морфологический (выявление возбудителя с помощью окраски препарата по Романовскому-Гимзе или методом иммунофлюоресцентного анализа), культуральный (выделение возбудителя в культуре клеток куриного эмбриона), иммунологический (выявление антител к возбудителю методами ИФА, РСК и др.), молекулярно-генетический (ДНК-диагностика — тест ПЦР).

Так, диагноз «хламидийный конъюнктивит» (в частности у новорожденных детей) устанавливают на основании выявления возбудителя морфологическим методом из мазка с конъюнктивы. Таким же методом можно обнаружить хламидий в соскобах эпителия мочеиспускательного канала. Диагноз «хламидийный артрит» устанавливают у больных при обнаружении в синовиальной жидкости антигенов хламидий.

Более достоверные результаты получают при одновременном использовании нескольких методов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз заболеваний, причиной развития которых являются хламидии и хламидофилы, проводится с аналогичными заболеваниями другой этиологии. Так, *узловатый ангиум* (узловатая эритема — *erythema nodosum*) хламидийной этиологии дифференцируется с аналогичным заболеванием, обусловленным *Mycobacterium tuberculosis*, стрептококками, иерсиниями, микробами рода *Brucella*. Дифференциальный диагноз проводится также с ревматическими заболеваниями. При поражении кожи необходимо исключить псориатический артрит, ВИЧ-инфекцию.

Поскольку *респираторный хламидиоз* и *хламидофилез* часто сопровождаются сухим длительным приступообразным кашлем, дифференциальный диагноз часто проводят с такими заболеваниями, как коклюш, паракоклюш, микоплазмоз, ЦМВ-инфекция, Муковисцидоз, туберкулезный бронхоаденит, бронхиальная астма, а также опухоль средостения и инородным телом.

Урогенитальный хламидиоз дифференцируют с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевых путей и гениталий другой этиологии.

Лечение

Терапия детей с хламидийной инфекцией должна быть комплексной и включать дифференцированное назначение этиотропных лекарственных средств и препаратов, нормализующих состояние системы иммунитета. Помимо этого необходимо проводить весь комплекс лечения, применяемый при соответствующих нозологических формах.

Показаниями к этиотропной терапии являются: хламидийная инфекция у новорожденных и грудных детей вне зависимости от формы и тяжести заболевания; острые формы и обострения хронической хламидийной инфекции; Персистирующая хламидийная инфекция. Применение антибактериальных средств при латентных формах хламидиоза нецелесообразно.

Больные хламидиозом нуждаются в индивидуальном подборе адекватных терапевтических средств и схем их применения с учетом преморбидного фона пациента и фазы заболевания. При лечении острых форм антибактериальная терапия наиболее эффективна. При этих формах часто бывает достаточно проведения одного курса лечения. При персистирующих формах нередко приходится прибегать к проведению повторных курсов.

В педиатрической практике при лечении хламидиозов наиболее широко применяются макролиды. Тетрациклины используются крайне ограничено (в основном у подростков), а фторхинолоны практически не назначаются. Пенициллиновый ряд и сульфаниламиды при лечении хламидиозов лечебного эффекта не дают. Препараты макролидного ряда дети переносят хорошо. Одним из широко применяемых препаратов является азитромицин. Его отличительная особенность — высокая способность накапливаться в очагах воспаления. Препарат имеет длительный период полувыведения и способен подавлять размножение хламидий независимо от сроков начала лечения хламидиоза. При уrogenитальном хламидиозе целесообразно проводить не менее двух курсов лечения, каждый из которых не должен превышать 7—10 сут, с таким же по длительности интервалом между курсами. Количество необходимых курсов лечения индивидуально, эффективность терапии контролируется клинико-лабораторными тестами.

При развитии персистирующих форм хламидиоза необходимо подключить иммуотропную терапию. Наибольшее распространение при лечении хронического и персистирующего хламидиоза получили препараты интерферонового ряда. Внимания заслуживает отечественный препарат виферон. Это человеческий рекомбинантный ИФН- α_2 в сочетании с токоферолом ацетатом и аскорбиновой кислотой. Помимо способности усиливать действие Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарной активности он обладает непосредственным антихламидийным действием, связанным с ингибированием процессов репликации и транскрипции возбудителя. Повышение иммунобиологической активности организма детей с персистирующей и хронической хламидийной инфекцией происходит также под влиянием препаратов тимуса (тактивин, тималин) и полиоксидония. Выбор иммуотропного средства, так же как и антибактериального, должен быть индивидуальным. Это обуславливает эффективность терапии и ее безопасность.

При лечении вульвита, вульвовагинита, уретрита наряду с традиционными антисептиками можно применять мирамистин. При лечении конъюнктивита назначают глазные мази: эубетал, 1 % эритромициновую мазь.

Одним из важных условий лечения хламидиоза у детей является ликвидация семейного очага инфекции.

Профилактика

Первичная профилактика хламидийной инфекции заключается в строгом соблюдении санитарно-гигиенических норм. Существенный фактор риска развития заболевания кроется в семейном неблагополучии. Важно строго соблюдать все правила ухода за новорожденным ребенком и детьми раннего возраста, обучать их основам личной гигиены. Исключительное значение имеет целенаправленное воспитание детей как будущих молодых родителей.

Мероприятия, осуществляемые на уровне семьи, могут оказаться недостаточными без надлежащих государственных программ и действий санитарно-гигиенического характера. К таким мероприятиям, в частности, относится обеззараживание воды в водоемах, где могут оказаться хламидии.

Первичная профилактика невозможна также без проведения медицинскими работниками широкомасштабной просветительской и разъяснительной работы среди населения, в том числе среди детей.

Вторичная профилактика направлена на обнаружение ассоциированных с хламидиями заболеваний на ранних стадиях с целью остановки дальнейшего развития болезни.

Важно своевременно выявлять инфекцию у новорожденных и детей первых месяцев жизни с целью препятствия перехода процесса в хронический.

У детей с заболеваниями мочевых путей при проведении дифференциальной диагностики необходимо проверить наличие хламидиоза. Внимательное отношение родителей к жалобам ребенка следует расценивать как гарантию постоянной заботы о сохранении здоровья семьи.

Третичная профилактика подразумевает такие действия, которые направлены на предотвращение ухудшения заболевания или развития осложнений заболеваний. Этот уровень профилактики во многом совпадает с курсом лечения, проводимого детям в условиях стационара.

От эффективности курса лечения во многом зависит прогноз заболевания. Необходимо осуществлять терапевтический контроль с определением уровня специфических антихламидийных IgA- и IgG-антител в динамике. При этом следует иметь в виду, что снижение титра этих антител в 2 — 3 раза указывает на успешно проведенную терапию.

Прогноз

В основном прогноз благоприятный, однако возможны рецидивы и переход течения заболевания в хроническое. Следует так-

же помнить, что при отсутствии этиотропной терапии летальность у новорожденных при генерализованной хламидийной инфекции высокая.

Контрольные вопросы

1. Какие микроорганизмы являются возбудителями фелиноза?
2. Опишите патогенез фелиноза.
3. Назовите фазы развития фелиноза.
4. Каковы диагностические критерии фелиноза?
5. Опишите лечение и профилактику фелиноза.
6. Охарактеризуйте этиологию хламидиозов.
7. Каков жизненный цикл хламидий?
8. Назовите стадии развития хламидийной инфекции.
9. Какие нозологические формы ассоциируются с *Chlamydophila pneumoniae*?
10. Какие нозологические формы ассоциируются с *Chlamydiae trachomatis*?
11. Назовите нозологические формы, ассоциирующиеся с *Chlamydo-
phila psittaci*.
12. Каковы диагностические критерии хламидиозов?
13. Назовите принципы лечения хламидиозов.
14. Как осуществляется профилактика хламидиозов?

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

В настоящее время на фоне значительного снижения частоты возникновения бактериальных, грибковых и протозойных заболеваний в структуре инфекционных болезней резко возрос удельный вес вирусных инфекций. При всем разнообразии форм, размеров и функциональных характеристик вирусам присущи общие признаки. Все они существуют в двух качественных формах: внеклеточной (вирион) и внутриклеточной (вирус). Любая вирусная частица содержит нуклеотид, включающий только один тип нуклеиновых кислот (ДНК или РНК), и окружена оболочкой — протеиновой или протеиново-липидной. Все вирусы являются облигатными внутриклеточными патогенами. Они поражают практически все живые организмы: бактерии, грибы, растения, животных, человека. Рассмотрим наиболее распространенные вирусные заболевания, встречающиеся у детей.

9.1. Бешенство

Бешенство (rabies; hydrophobia — водобоязнь) — вирусная зоонозная инфекция, передающаяся через укусы и слюну плотоядных животных, сопровождающаяся дегенерацией нейронов головного и спинного мозга.

Этиология

Возбудитель заболевания — РНК-содержащий нейротропный вирус *Neuroyetes rabies*, принадлежащий к группе миксовирусов рода *Lissavirus* семейства *Rhabdoviridae*. Он имеет форму цилиндра с одним плоским, другим закругленным концом, размером 80—180 нм, обладает антигенными, иммуногенными и гемагглютинирующими свойствами. Возбудитель размножается в культурах диплоидных клеток человека и фибробластов эмбриона хомяка, а также в культурах эмбрионов кур и уток.

Возбудитель устойчив к низким температурам. При кипячении он погибает в течение 2 мин, при температуре 60 °С инактивируется в течение 5 — 10 мин; чувствителен к дезинфицирующим рас-

творам (2 — 3 % раствору хлорамина, 1 — 2 % лизола), прямым солнечным лучам, высушиванию.

Эпидемиология

Бешенство — широко распространенная среди теплокровных животных инфекция. Основным источником и резервуаром инфекции являются собаки, волки, лисицы, песцы, кошки, летучие мыши, шакалы, мангусты, крупный и мелкий рогатый скот. Во внешнюю среду вирус выделяется со слюной инфицированных животных. Больной человек эпидемиологически не опасен, хотя передача вируса от человека человеку полностью не исключается. Основным механизмом передачи — гемоконтактный. Передача возбудителя человеку происходит при укусе животного или попадании его слюны на поврежденную кожу и слизистую оболочку. Наиболее опасны укусы в лицо, голову, шею и пальцы рук. Доказана возможность пищевого, воздушно-капельного и трансплацентарного путей передачи возбудителя.

Заболеваемость лиц мужского пола выше, чем женского. Дети 5 — 14 лет инфицируются чаще взрослых. Максимальная заболеваемость наблюдается в теплый сезон года — с мая по сентябрь. Летальность при развившемся заболевании составляет 100 %.

Патогенез и патоморфология

Входными воротами являются поврежденная кожа и слизистые оболочки. С места внедрения вирус распространяется центростремительно по периневральным пространствам, достигает ЦНС и размножается в головном и спинном мозге. Затем по ходу нервных стволов он центробежно спускается на периферию и поражает практически всю нервную систему. Таким же путем вирус попадает в слюнные железы и выделяется со слюной больного. Не исключается лимфогенное и гематогенное распространение возбудителя. Разрушение нервных клеток в области ствола мозга сопровождается угнетением дыхательного центра и обуславливает спазм мышц гортани и глотки при попытке глотания.

Основу изменений в ЦНС при бешенстве составляет разрушение нейронов в стволовой части мозга. Наибольшие изменения (отек, кровоизлияния, дегенерация, некроз) выявляются в гиппокампе, гипоталамусе, базальных ганглиях и наиболее сильные — в области моста и дна IV желудочка. Характерным цитологическим признаком бешенства являются включения (нуклеокапсиды вируса, ранее известные как тельца Бабеша—Негри) в цитоплазме нейронов.

Инкубационный период длится 20—180 сут (в среднем 30 — 60 сут). Этот период может укорачиваться до 9 сут и удлиняться до года. Наиболее короткий инкубационный период наблюдается при укусе в лицо, голову, самый длинный — при укусе в нижние конечности.

Продромальный период составляет 2 — 3 сут. Этот период характеризуется субфебрильной температурой, утомляемостью, головной болью, тошнотой, чувством страха, тревоги, тоски, подавленности, апатии, появлением страшных сновидений; в последующем возникает бессонница. В месте укуса появляются гиперестезия, жжение, тянущая боль.

Период возбуждения длится 2 — 3 сут (редко 4 — 5 сут). Для этого периода характерна водобоязнь (гидрофобия). Попытка проглотить жидкость и даже вид, звук льющейся воды приводят к спазму мышц глотки и гортани. Больной запрокидывает назад голову, вытягивает шею, у него становится затрудненным вдох. Вследствие спазма дыхательной мускулатуры лицо становится цианотическим. Появляются испуганный, устремленный в одну точку взгляд, расширяются зрачки. Такие приступы могут провоцироваться струей воздуха (аэрофобия), ярким светом (фотофобия), громким звуком (акустикофобия). Приступы повторяются часто, их продолжительность составляет несколько секунд. В период возбуждения у больных может возникнуть обильное мучительное слюноотделение. На высоте приступа появляется бурное психомоторное возбуждение, ярость, агрессия. Больные рвут на себе одежду, плюются. В этот момент сознание их помрачено, наблюдаются зрительные и слуховые галлюцинации.

Период параличей характеризуется ясным сознанием, появлением способности принимать пищу и жидкость при сохранении симптомов болезни. Наблюдаются гипертермия, вялость, апатия, параличи конечностей, расстройства функции тазовых органов, поражение черепных нервов; характерны тахикардия, артериальная гипотензия.

У пациентов, находящихся на ИВЛ, могут возникнуть *осложнения*: синдром гиперсекреции АДГ, несахарный диабет, аритмии, РДС взрослого типа, кровотечения из ЖКТ, кишечная непроходимость.

Летальный исход может наступить как в период возбуждения (от остановки дыхания и сердца), так и в паралитический период (от прекращения деятельности сердечно-сосудистого и дыхательного центров).

У *детей первых 3 лет жизни* короткий инкубационный период. Приступы гидрофобии и возбуждения часто отсутствуют. Заболевание проявляется депрессией, сонливостью, быстрым раз-

витием параличей и коллапса. Смерть может наступить через сутки от начала болезни.

Диагностика

Диагноз заболевания устанавливается на основании данных анамнеза (укус плотоядного животного) и клинической картины болезни.

В анализе крови выявляются нейтрофильный лейкоцитоз, повышенное содержание эритроцитов и гемоглобина. Из лабораторных методов используется метод флюоресцирующих антител, с помощью которого возбудителя можно обнаружить в мазках эпителия роговицы и срезах кожи из области шеи на границе роста волос.

Положительные результаты данных тестов обусловлены миграцией вируса из мозга по нервным волокнам, которыми богата роговица и волосяные фолликулы. Серологическая диагностика возможна у пациентов, вышедших из острой фазы заболевания, у которых в крови и ЦСЖ появляются вируснейтрализующие антитела.

Используются РСК, РПГА. У умерших больных после специального окрашивания отпечатков мозговой ткани при обычной световой микроскопии обнаруживаются тельца Бабеша —Негри.

Дифференциальная диагностика

Бешенство дифференцируют с энцефалитом, столбняком, истерией. Достаточно трудно дифференцировать бешенство с истерией у больных истерией, считающих себя заразившимися бешенством. Основным отличием истерии от бешенства является большое количество жалоб, отсутствие объективных признаков болезни (расстройства дыхания, тахикардии, расширения зрачков) и длительность течения процесса.

Лечение

Больных госпитализируют и помещают в затемненную изолированную от шума палату. Используют специфическую терапию: специфический антирабический иммуноглобулин, антирабическую сыворотку, большие дозы интерферона. Симптоматическая терапия включает противосудорожную, болеутоляющую терапию; показаны снотворные средства. В паралитический период назначают средства, стимулирующие деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Профилактика

Неспецифическая профилактика включает ветеринарно-санитарный надзор для выявления и уничтожения больных животных.

При укусе бешеным животным или животным с подозрением на бешенство необходимо промыть рану теплой кипяченой водой или раствором перекиси водорода, а затем обработать ее 70 % этиловым спиртом или спиртовым раствором йода. Хирургическое иссечение краев раны и ее зашивание противопоказаны. После обработки в глубь раны и мягкие ткани вокруг вводят антирабический иммуноглобулин (0,25 — 0,5 мг/кг по Безредке), а через 24 ч — антирабическую вакцину.

Специфическая профилактика проводится антирабической вакциной в комбинации с введением антирабического иммуноглобулина. Дозу вакцины и продолжительность курса устанавливают индивидуально в зависимости от локализации и давности укуса. Вакцинация эффективна даже после тяжелых укусов. Она проводится по одной из указанных схем: 1-е, 3-е, 14-е, 30-е, 90-е или 1-е, 7-е, 14-е, 30-е сутки после укуса. Вакцину вводят подкожно в область живота в наикратчайшие сроки после укуса. Если животное в течение 10 сут после укуса остается здоровым, вакцинацию пострадавшего прекращают. Вакцинация предупреждает развитие бешенства в большинстве случаев.

Прогноз

Обычно прогноз неблагоприятный, хотя описаны единичные случаи выздоровления от бешенства.

9.2. ВИЧ-инфекция

Инфекция вируса иммунодефицита человека (HIV-infection) — медленно прогрессирующее антропонозное вирусное заболевание, в основе патогенеза которого лежит поступательное развитие иммунодефицитного состояния.

Этиология

Вирус иммунодефицита человека относится к роду *Lentivirus*, подсемейству *Lentiviridae*, семейству *Retroviridae*. В 1983 г. Международный комитет по таксономии присвоил выделенному от больных СПИДом вирусу название «human immunodeficiency virus» (HIV), или «вирус иммунодефицита человека» (ВИЧ).

Известны два серотипа вируса ВИЧ: ВИЧ-1 (основной возбудитель ВИЧ-инфекции) и ВИЧ-2 (менее вирулентный аналог ВИЧ-1). Зрелый вирион ВИЧ имеет диаметр около 100 нм. Вирус окружен оболочкой, образованной двойным липидным слоем с гликопротеиновыми «шипками». Наружный слой пронизан гликопротеином gp41 и внешним белком gp120. Под оболочкой расположена сердцевина (ядерный протеид — капсид) цилиндрической или конусовидной формы. В структуру оболочки капсида входит белок p24. Капсид образуют РНК, ассоциированные с ней белки (p7 и p9) и ферменты (обратная транскриптаза, РНКазы Н, интегразы, протеазы), белки p18 и p24. Наличие обратной транскриптазы обеспечивает обратную направленность потока генетической информации (не от ДНК к РНК, а наоборот, от РНК к ДНК). Структура ВИЧ схематично показана на рис. 9.1.

Вирус отличается широкой антигенной изменчивостью. Его полный жизненный цикл реализуется в течение 1 — 2-х суток. В сутки образуется до 1 млрд вирионов.

Возбудитель гибнет под действием всех известных дезинфектантов. Нагревание до 56 °С снижает титр вируса в 100 раз, при 70 — 80 °С вирус гибнет через 10 мин; через 1 мин инактивируется 70 % этиловым спиртом, 0,5 % раствором гипохлорида натрия, 1% раствором глутаральдегида. Вирус устойчив к высушиванию,

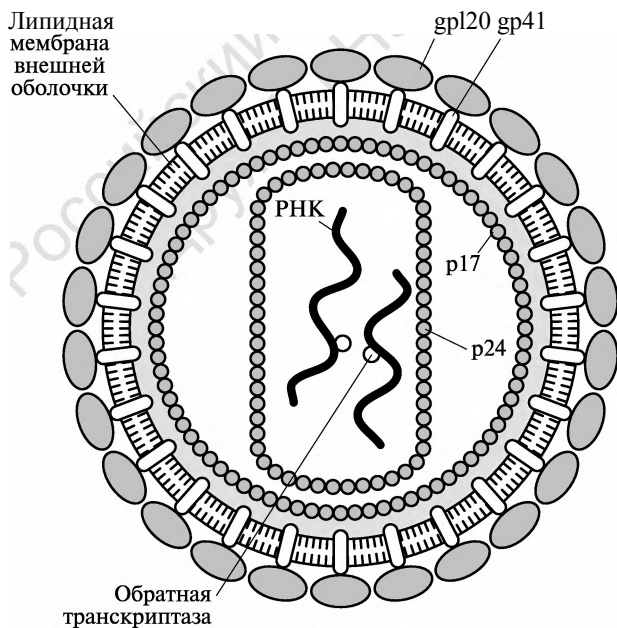


Рис. 9.1. Строение вируса иммунодефицита человека

относительно малочувствителен к ультрафиолетовому облучению и ионизирующей радиации.

Эпидемиология

Выявленное впервые в 1981 г. в США заболевание, получившее название «синдром приобретенного иммунодефицита» (СПИД), в настоящее время приобрело характер пандемии. Оно широко распространено в странах Латинской Америки и Юго-Восточной Азии. В Центральной и Южной Африке носителями возбудителя СПИДа являются 15 — 20% взрослого населения. К середине 1990-х гг. в США было около 100 инфицированных и больных на 100 000 населения, в Западной Европе — 20 — 30. В настоящее время в мире насчитывается около 1,2 млн ВИЧ-инфицированных детей, из них более 1 млн проживает в Африке. В среднем в экономически развитых странах доля детей, больных ВИЧ-инфекцией, составляет 2 %, в развивающихся — 20 %.

Резервуаром и источником инфекции является инфицированный ВИЧ человек на всех стадиях инфекции пожизненно. Природный резервуар ВИЧ-2 — африканские обезьяны, природный резервуар ВИЧ-1 не выявлен.

У инфицированных пациентов вирус в большом количестве содержится в крови (в том числе менструальной), сперме, вагинальном секрете, а также в слюне, слезной жидкости, ликворе, женском молоке. Наличие очагов воспаления или нарушение целостности слизистых оболочек половых органов (например, эрозия шейки матки) повышают вероятность передачи ВИЧ в обе стороны, становясь входными или выходными воротами инфекции. Передача инфекции при единичном половом контакте низкая; бытовая передача ВИЧ не установлена. Передача возбудителя от матери плоду происходит как трансплацентарно, так и интранатально.

Парентеральный путь передачи реализуется при гемотрансфузиях, переливаниях тромбо- и эритроцитной массы, свежей и замороженной плазмы. Внутримышечные и подкожные инъекции, а также случайные уколы инфицированной иглой обуславливают инфицирование в 0,2 — 1,0 % случаев. Вероятность заражения наркоманов при пользовании одной иглой достигает 30 %. Среди детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей или вскармливаемых ими, инфицированы 25 — 35 %.

В детском возрасте основным путем передачи ВИЧ-инфекции является трансплацентарный. Однако появившаяся в настоящее время ранняя сексуальная активность подростков и развивающаяся «эпидемия» наркомании не исключают возможности передачи ВИЧ-инфекции в детском и подростковом возрасте половым и парентеральным путем.

Естественная восприимчивость людей к ВИЧ высокая. К группам высокого риска инфицирования ВИЧ относятся:

- 1) дети;
- 2) гомосексуалисты и наркоманы;
- 3) лица, длительное время получающие препараты иммуносупрессивной) ряда;
- 4) дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей;
- 5) дети и взрослые — реципиенты крови, ее компонентов и трансплантируемых органов.

Патогенез и патоморфология

Основу патогенеза заболевания составляет селективное поражение иммунокомпетентных клеток. Вирус иммунодефицита человека способен проникать в любые клетки организма, на мембране которых имеются белки-рецепторы CD4 (Т-хелперы, макрофаги, некоторые клоны В-лимфоцитов, эпидермальные клетки Лангерганса, дендритные клетки, клетки нейроглии). Он может поражать и клетки, не несущие рецептор CD4. Такие клетки в качестве рецептора имеют другие структуры. В частности, существуют доказательства, что фиксация вируса на нейронах осуществляется через рецептор для ИЛ-7. Связывание белка p120 ВИЧ с рецептором CD4-клетки обусловлено наличием на мембране рецептора CD4 белка, родственного вирусному белку gp120. После того как ВИЧ связался с рецептором CD4-клетки, он проникает внутрь нее. Затем РНК ВИЧ трансформируется в ДНК с помощью обратной транскриптазы и совместно с ДНК клеток, имеющих фенотип CD4, образуется провирус. В последующем происходит обратная транскрипция провируса в матричную РНК, которая формирует вирусные частицы для их сборки с помощью протеазы. Новые вирусные частицы покидают клетку и инфицируют новые клоны лимфоцитов.

Весь этот процесс происходит в *инкубационный период* болезни. Следует иметь в виду, что провирус может существовать в клетках длительное время в латентном состоянии. Размножению ВИЧ способствует любая стимуляция Т-лимфоцитов. Триггерным механизмом активации ВИЧ является репликация других вирусов (простого герпеса, ЦМВ, ВЭБ и др.).

По мере прогрессирования болезни отмечается нарастание «вирусной нагрузки», появление антител к gp120, p24, что указывает как бы на самокупирование острой ретровирусной инфекции. Это сопровождается снижением вiremии, медленной репликацией ВИЧ, прекращением снижения числа CD4⁺-клеток. Но одновременно с этим увеличивается и количество ВИЧ-инфицированных CD4⁺-клеток.

В период первичных проявлений (благодаря относительному равновесию между репликацией и элиминацией ВИЧ) иммунная система хозяина сохраняет способность к осуществлению защитных функций. Защитный эффект реализуется элиминацией ВИЧ с помощью вируснейтрализующих антител, разрушением ВИЧ-инфицированных клеток НК-клетками, цитотоксическими лимфоцитами, цитокинами. В то же время снижение количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺ и их функциональной активности ослабляет координирующую и хелперную роль этих клеток, что в сочетании с поражением ВИЧ макрофагов ведет к нарушению межклеточной кооперации.

По мере накопления вируса в организме им поражаются все более ранние популяции клеток вплоть до клеток-предшественников Т-лимфоцитов в тимусе и стволовых клеток в костном мозге. В конечном итоге снижается активность не только Т-, но и В-звена иммунной системы. Развивается глубокий иммунодефицит, приводящий к увеличению частоты возникновения и усугублению тяжести оппортунистических инфекций, которые трансформируются в генерализованные формы с поражением многих жизненно важных органов и развитием ПОН. На фоне глубокого иммунодефицита снижается контроль за образованием атипичных клеток; мутированные клетки не элиминируются, что приводит к развитию опухолевого процесса.

Морфологические изменения при СПИДе характеризуются делимфотизацией тимуса и Т-зависимых зон периферических лимфоидных органов иммунной системы, деструктивно-воспалительными изменениями органов, соприкасающихся с внешней средой, в сочетании со специфическими изменениями, вызванными ВИЧ. в далекозашедших стадиях за счет поражения стволовых клеток может возникнуть опустошение костного мозга (панмиелофтиз) со всеми вытекающими последствиями. При поражении ЦНС выявляется значительное снижение массы головного мозга, наличие периваскулярных воспалительных инфильтратов, состоящих из многоядерных гигантских клеток. Наряду с этим обнаруживаются реактивный астроцитоз, кальцификация кровеносных сосудов, демиелинизация.

Клиническая картина

Приобретенная ВИЧ-инфекция. Клиническая картина приобретенной ВИЧ-инфекции у детей в возрасте от 18 мес до 13 лет отражена в классификации клинических стадий, предложенной ВОЗ (2007) (табл. 9.1).

Врожденная ВИЧ-инфекция. Врожденная ВИЧ-инфекция является характерным синдромом. К числу критериев-маркеров

**Классификация клинических стадий ВИЧ-инфекции у детей
(по ВОЗ, 2007)**

Стадия	Клиническое проявление
I	Бессимптомное течение. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
II	Гепатомегалия. Папулезные зудящие высыпания на коже. Глубокая инфекция ногтей. Аннулярный хейлит. Маргинальный гингивит (линейная эритема десен). Поражение более 5 % поверхности тела вирусом папилломы человека или контагиозным моллюском. Рецидивирующие язвы полости рта (два эпизода или более в течение 6 мес). Увеличение gl. parotis. Herpes zoster. Рецидивирующая или хронические инфекции верхних дыхательных путей или среднего уха
III	Умеренное нарушение питания без видимых причин, не реагирующее на стандартную терапию. Необъяснимые диарея более 14 сут, лихорадка более 1 мес, анемия (гемоглобин менее 80 г/л), нейтропения (менее $0,5 \cdot 10^{12}/л$) или Тромбоцитопения (менее $30 \cdot 10^{12}/л$) в течение 1 мес. Кандидоз полости рта (у детей старше 1 мес). Волосатая лейкоплакия полости рта. Туберкулез легких. Тяжелая рецидивирующая бактериальная пневмония (два эпизода или более за 6 мес). Острый некротизирующий язвенный гингивит/периодонтит. Лимфоидный интерстициальный пневмонит
IV	Задержка развития. Необъяснимое истощение, не реагирующее на стандартную терапию. Пневмоцистная пневмония. ЦМВ-инфекция (любой локализации в том числе ретинит) у детей старше 1 мес. Токсоплазмоз ЦНС. Рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции: эмпиема плевры, пиомиозит, инфекции костей и суставов, менингит (2 эпизода или более за 1 год), тяжелая пневмония, сепсис. Хроническое герпесвирусное поражение кожи вокруг рта. Диссеминированный или внелегочный туберкулез. Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов, легких и любой диссеминированный эндемический микоз. Крипτοспоридоз или изоспоридоз (с диареей более 1 мес). ВИЧ-сероположительный ребенок в возрасте менее 18 мес. Диссеминированная микобактериальная инфекция, кроме туберкулеза. Ректоvesикальный свищ, обусловленный ВИЧ. В-клеточная неходжкинская лимфома. Саркома Капоши. ВИЧ-энцефалопатия, ВИЧ-кардиомиопатия, ВИЧ-нефропатия

относятся задержка роста, микроцефалия, выступающие лобные бугры, уплощение носа, косоглазие, удлинённые глазные щели, голубые склеры, значительное укорочение носа. При перинатальном заражении ребенка этапы течения ВИЧ-инфекции существенно не отличаются от течения болезни у детей старшего возраста, но имеют свои особенности.

За редким исключением перинатально приобретенная ВИЧ-инфекция у новорожденных ни клинически, ни иммунологически не проявляется. У ряда детей, однако, иногда можно обнаружить увеличенные лимфатические узлы. Первые симптомы ВИЧ у грудных детей в большинстве случаев не специфичны. К их числу относятся лихорадка, задержка развития, увеличение размеров печени и селезенки, периферических лимфатических узлов (более 5 мм в диаметре) в двух и более асимметричных группах на протяжении 2 мес и более, паротит, диарея. Средний отит, ринит, необъяснимая лихорадка, затяжная диарея у ВИЧ-инфицированных детей встречаются не чаще, чем у неинфицированных.

Примерно у 20 % ВИЧ-инфицированных детей в первые 3 — 6 мес жизни быстро прогрессируют нарушения иммунитета и развиваются оппортунистические инфекции (пневмоцистная пневмония, тяжелые формы бактериальных и грибковых инфекций). У некоторых грудных детей пневмоцистная пневмония возникает при нормальном уровне лимфоцитов-хелперов.

У многих ВИЧ-инфицированных детей, в том числе у получавших антиретровирусные средства, в первые 2 года жизни развивается та или иная степень задержки физического и психомоторного развития, возникают хронические или рецидивирующие инфекции, стойкое увеличение лимфатических узлов, гепато- и спленомегалия. Появление новых симптомов или нарастание старых на фоне лечения указывает на его неэффективность и возможную устойчивость вируса к одному или нескольким применяемым препаратам. Следует обратить внимание, что классические СПИД-ассоциируемые инфекции встречаются лишь у 10 — 30 % детей.

СПИД-ассоциированные инфекции и осложнения. *Пневмоцистная пневмония.* Это самое частое проявление СПИДа. Примерно 50 % детей заболевают в возрасте около 9 мес, но у детей с быстро прогрессирующей недиагностированной ВИЧ-инфекцией пик заболеваемости приходится на 3 — 6 мес. У детей пневмоцистная пневмония является первичной инфекцией с подострым или острым началом, лихорадкой, кашлем, тахипноэ и хрипами в легких. Отличить это заболевание от других легочных инфекций по клиническим и рентгенологическим данным крайне трудно. У детей первых месяцев жизни пневмоцистная пневмония сопровождается высокой смертностью. По данным первых исследований медиана выживаемости составляет 1 мес после диагностики заболе-

вания. У детей более старшего возраста заболевание может протекать легче, не сокращая продолжительности жизни.

Лимфоидная интерстициальная пневмония. Хронические интерстициальные инфильтраты в легких встречаются у 20 — 25% ВИЧ-инфицированных детей. Имеются основания предполагать связь этого заболевания с вирусом Эпштейна —Барр. Для ЛИП характерно хроническое течение с периодическими обострениями, которые нередко развиваются на фоне сопутствующих респираторных инфекций. Начало заболевания незаметное. Наблюдается медленное прогрессирование с появления сухости слизистых оболочек, сухого непродуктивного кашля, одышки, хрипов в нижних отделах легких; возможны возникновение лихорадки и снижение массы тела. В последующем появляются лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, увеит, паротит. Часто возникает деформация пальцев по типу барабанных палочек и ногтей в виде часовых стекол.

Рецидивирующие бактериальные инфекции. О рецидивирующих бактериальных инфекциях говорят, если ребенок за 2 года перенес два и более эпизодов сепсиса, менингита, пневмонии, абсцессов внутренних органов, инфекций костей и суставов. До применения высокоактивной антиретровирусной терапии рецидивирующие бактериальные инфекции возникали примерно у 15 % детей со СПИДом. Инфекции кожи и слизистых оболочек (хронический или рецидивирующий синусит, средний отит, пиодермии) у ВИЧ-инфицированных детей возникают чаще, чем у неинфицированных. При посевах крови у ВИЧ-инфицированных детей чаще, чем у детей, неотягощенных ВИЧ-инфекцией, выделяются *Streptococcus pneumoniae*, стафилококки, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas spp.*

Нейро-СПИД. У 25 % детей развиваются непрогрессирующая энцефалопатия, проявляющаяся задержкой развития на 1-м году жизни. Она часто протекает в легкой форме. Почти у 33 % детей энцефалопатия прогрессирует. В таком случае у детей утрачиваются приобретенные ранее навыки и развивается умеренное или тяжелое отставание в психомоторном развитии. При компьютерной и магнитно-резонансной томографии выявляют атрофию коры головного мозга, увеличение размеров желудочков мозга, обызвествление базальных ядер.

ВИЧ-кахексия. Хроническое отставание в росте — частое явление у детей со СПИДом, которое почти всегда обуславливается несколькими причинами. Во-первых, имеет значение снижение аппетита, что может быть результатом общего недомогания. Определенное значение имеет поражение слизистой оболочки полости рта при молочнице и афтозном стоматите. Во-вторых, свой вклад в нарушение питания вносят патологические состояния ЦНС (сонливость, нарушение глотания), нейроэндокринные расстройства,

нарушение всасывания и диарея, вызванная как оппортунистическими инфекциями, так и самим ВИЧ.

Оппортунистические инфекции. В число оппортунистических СПИД-ассоциированных инфекций входит более десятка нозологических форм. У детей самыми частыми из них после пневмоцистной пневмонии являются кандидозный эзофагит и инфекции, вызванные *Mycobacterium avium*. Из вирусных инфекций чаще всего встречаются рецидивирующая хроническая или диссеминированная ЦМВ-инфекция (особенно сопровождающаяся поражением ЖКТ), а также рецидивирующий герпес и опоясывающий лишай, которые протекают с обширным поражением кожи и слизистых оболочек.

Другие осложнения ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных детей может возникнуть поражение печени с легким или умеренным волнообразным повышением печеночных аминотрансфераз. Реже развивается холестатический гепатит. Нарушения функции печени усиливаются на фоне сопутствующих вирусных инфекций, протекающих с поражением печени (гепатитов А, В, С, инфекций, вызванных ЦМВ, ВЭБ), а также под влиянием самой ВИЧ-инфекции и приема различных препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции и ее осложнений. Нередко ВИЧ протекает с поражением почек, которое проявляется протеинурией. У детей со СПИДом описаны фокальный гломерулосклероз и изменения мезангия. У 50 % ВИЧ-инфицированных детей выявляются нарушения сердечно-сосудистой системы. Чаще всего при ЭхоКГ выявляются дисфункция желудочков и перикардальный выпот. Клинически выраженная кардиомиопатия развивается, как правило, в терминальной стадии ВИЧ-инфекции у 12 — 20% детей. Аутоиммунная гемолитическая анемия, Тромбоцитопения, афтозный стоматит, а также саркома Капоши и другие новообразования у ВИЧ-инфицированных детей встречаются редко.

Диагностика

При обследовании на ВИЧ важно учитывать данные эпидемиологического анамнеза: ВИЧ-инфекция или наркомания у матери, частые парентеральные вмешательства у ребенка и др.

Наиболее точными диагностическими критериями врожденной ВИЧ-инфекции служат хронический кандидоз, паротит, стойкое увеличение лимфатических узлов и гепато- и спленомегалия у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин.

Однако диагноз «ВИЧ-инфекция» должен быть клинико-лабораторным. Основные нарушения иммунного статуса при ВИЧ-инфекции у детей обусловлены однонаправленным и неуклонно прогрессирующим развитием недостаточности Т-клеточного зве-

на иммунной системы. Диагностическое значение имеют следующие изменения иммунного статуса детей: снижение общего числа CD4⁺-iсiеТОК до 400 и менее в 1 мкл крови, выявление соотношения CD4/CD8 менее 0,6, повышение концентрации иммуноглобулинов в крови, особенно IgA и IgG, увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов, уменьшение количества а₂-микροглобулина, субпопуляций Th1- и Th2-лимфоцитов. Плохим прогностическим признаком является прогрессивное уменьшение популяции CD4⁺-iсiеТОК и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8.

Окончательный диагноз устанавливается на основании обнаружения антител к ВИЧ методом ИФА. У 90 — 95 % постнатально инфицированных они появляются в течение 3 мес после заражения, у 5 — 9% — через 6 мес, у 0,5 — 1,0% — в более поздние сроки. При положительном результате исследование проводится дважды. В случае повторного подтверждения положительного результата кровь направляют для постановки реакции иммунного блоттинга с целью выявления антител к определенным белкам вируса. Обнаружение антител к одному из гликопротеидов — gp41, gp120, gp160 — подтверждает диагноз заболевания. В случае обнаружения антител к другим белкам результат считается сомнительным, и такого больного необходимо обследовать дополнительно через 3 и 6 мес. Отсутствие антител к каким-либо белкам ВИЧ через 3 и 6 мес указывает, что ИФА была ложноположительной.

Наиболее информативными способами специфической диагностики ВИЧ-инфекции является метод определения «вирусной нагрузки» (Viral load) — определение количества копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови, а также определение ВИЧ-антигенемии (gp24) методами ИФА и ПЦР.

У детей в возрасте до 18 мес проводятся тесты на вирусную ДНК или РНК. Алгоритм иммунодиагностики ВИЧ-инфекции у новорожденных и детей грудного возраста включает обнаружение ВИЧ методом ПЦР или в культуре клеток, повторное обследование через 2 — 4 мес и обнаружение gp24 методом ИФА в составе циркулирующих иммунных комплексов. У детей старше 1 года выявление ВИЧ-антител осуществляется методом ИФА с последующим подтверждением в реакции иммуноблоттинга.

Показаниями для обследования на ВИЧ являются сохраняющаяся в течение месяца и более лихорадочная реакция, диарея более 1 мес, потеря массы тела или ее слабая прибавка, кашель более 1 мес, затяжные и рецидивирующие пневмонии, не поддающиеся общепринятой терапии; сепсис; генерализованный дерматит; стоматит; эзофагит; подострый энцефалит; увеличение лимфатических узлов двух и более групп более 1 мес; стойкая гепатоспленомегалия; затяжные оппортунистические инфекции вирусной, бактериальной, протозойной, грибовой этиологии.

Диагностика лимфоидной интерстициальной пневмонии осуществляется по данным рентгенологического исследования (выявление хронических инфильтратов), но окончательный диагноз устанавливают по результатам открытой биопсии легкого. При ЛИП гистологическое исследование биоптата выявляет диффузную лимфоидную инфильтрацию альвеолярных септ и перибронхиальных зон.

Дифференциальная диагностика

При вертикальном инфицировании ВИЧ дифференциальная диагностика проводится с врожденными инфекциями: токсоплазмозом; ЦМВ-инфекцией; инфекцией, вызванной вирусами простого герпеса; вирусными гепатитами; энтеровирусной инфекцией; хламидийной инфекцией и др. Дифференциальная диагностика основывается на данных эпиданамнеза, наличии признаков фето- и эмбриопатий, оппортунистических инфекций, результатов серологического и иммунологического обследования.

На стадии острой сероконверсии ВИЧ-инфекцию необходимо дифференцировать с аденовирусной инфекцией, гриппом, инфекционным мононуклеозом, серозными менингитами, острыми кишечными инфекциями, сепсисом. В ряде случаев ВИЧ-инфекцию следует дифференцировать с краснухой, хронической ЦМВ-инфекцией, токсоплазмозом, бруцеллезом, сифилисом, лейкозом.

На III и IV стадиях болезни развиваются индикаторные заболевания и опухоли, маркирующие иммунодефицит. Это требует исключения причин их возникновения, в том числе врожденных иммунодефицитов. Опорными критериями дифференциальной диагностики ВИЧ-инфекции являются данные эпидемиологического анамнеза, анализ особенностей клинической картины, лабораторное подтверждение диагноза.

Лечение

Общими принципами лечения ВИЧ-инфицированных пациентов является предупреждение прогрессирования болезни путем элиминации ВИЧ, иммунокоррекции, профилактики и лечения оппортунистических инфекций. В комплекс терапии включаются диета, витамины, психоэмоциональная реабилитация.

Противовирусная терапия. Лечение реализуется в виде комбинированной терапии (двойной, тройной и с использованием большого количества препаратов), включающей ингибиторы обратной транскриптазы (азидотимидин, ретровир, зидовудин, хивид, диданозин, ламивудин, невирапин и др.) и(или) ингибиторы

протеаз (индинавир, саквинавир, нельфинавир и др.). Наилучшим считается сочетание азидотимидина, хивида и инвиразы. Предусматривают включение в комплекс лечения препаратов интерферона (а, (3, у), интерлейкинов (1, 2, 6), КСФ, эритропоэтина, иммуноглобулина для внутривенного введения.

Лечение и профилактика оппортунистических инфекций. Данное направление предусматривает включение в терапевтический комплекс всех мероприятий, применяемых при лечении соответствующих заболеваний.

При бактериальных инфекциях назначают антибиотики, влияющие на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Генерализованные микозы являются показаниями для проведения противомикозной терапии. Назначают кетокеназол, флюканазол в течение 2 — 3 недель. При пневмоцистной пневмонии назначают ко-тримоксазол. При возникновении опухолей применяют специфические противоопухолевые лекарственные средства.

Профилактика

Специфическая профилактика ВИЧ-инфекции не разработана. Согласно документам ВОЗ существует четыре основных направления профилактики:

- 1) предупреждение половой передачи ВИЧ (за счет медицинского и нравственного воспитания населения, в том числе школьников);
- 2) предупреждение передачи ВИЧ через кровь (за счет обеспечения безопасности кровепродуктов и асептических условий при инвазивной терапии);
- 3) предупреждение перинатальной передачи ВИЧ (путем распространения информации о методах профилактики перинатальной передачи ВИЧ при планировании семьи, а также обеспечения медицинской помощью женщин, инфицированных ВИЧ);
- 4) организации медицинской помощи и социальной поддержки больным ВИЧ, их семьям и окружающим.

Профилактика инфицирования в медицинских учреждениях осуществляется за счет строгого соблюдения санитарно-эпидемиологического режима.

Персоналу медицинских учреждений следует помнить, что наибольшую эпидемиологическую опасность представляют кровь и слюна, а максимальный риск проникновения инфицированного материала возникает при поврежденных коже и слизистых оболочках. В связи с этим все манипуляции с больными и работу с биологическим материалом медицинские работники должны проводить в перчатках и масках. Помимо этого необходимо соблюдать все меры предосторожности, предусмотренные при работе с ви-

русом гепатита В. После снятия перчаток и индивидуальной одежды перед тем как покинуть помещение, где проводилась работа с потенциально инфицированным материалом, необходимо тщательно вымыть руки.

Госпитализация больных СПИД и ВИЧ-инфицированных должна проводиться так, чтобы предотвратить распространение инфекции.

При лечении детей с ВИЧ-инфекцией необходимо применять инструментарий только одноразового пользования. При загрязнении предметов обихода, постельных принадлежностей и других объектов окружающей среды выделениями больного необходимо проводить обработку дезинфицирующими средствами, используя для этого 5,25 % раствор гипосульфита натрия, 0,2 % раствор гипохлорида натрия, этиловый спирт.

Прогноз

У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, особенно при внутриутробном заражении, ВИЧ-инфекция характеризуется более быстрым прогрессирующим течением по сравнению с взрослыми и детьми, заразившимися в 1-й год жизни другими путями. Продолжительность жизни от момента инфицирования до смерти у детей достигает 5 лет. Дети, инфицированные перинатально, умирают в более ранние сроки. У детей в возрасте до 1 — 2 лет летальный исход ускоряют оппортунистические инфекции.

9.3. Острые вирусные гепатиты

9.3.1. Основные патофизиологические синдромы вирусных гепатитов

Термином «гепатит» обозначают воспалительные заболевания печени разной этиологии. Гепатиты делятся на острые и хронические. В данном подразделе рассмотрены острые вирусные гепатиты. В их этиологической структуре высок удельный вес первично-гепатотропных вирусов.

Несмотря на определенные различия в этиологической структуре и эпидемиологии, рассматриваемая группа заболеваний имеет много общего как в механизмах развития болезни, так и в клинических проявлениях. В связи с этим этиологическая диагностика отдельных нозологических форм вирусных гепатитов основывается преимущественно на результатах лабораторных исследований. Изменения, возникающие в разгар болезни в печени, желчевы-

водящих путях, желчном пузыре при вирусных гепатитах, можно объединить в несколько синдромов.

Синдром цитолиза. Несмотря на различие механизмов возникновения при разных нозологических формах, синдром цитолиза относится к числу патогномоничных признаков всех гепатитов. Маркерами синдрома цитолиза являются: повышение в сыворотке крови содержания печеночно-клеточных ферментов, как неспецифических (АлАТ, АсАТ), так и специфических (Ф-1-ФА, сорбитдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы). Поскольку все ферменты локализуются в разных структурах гепатоцита, то по уровню гиперферментемии можно определять распространенность патологического процесса в печени и глубину поражения гепатоцитов. Важно помнить, что к числу цитоплазматических ферментов относятся АлАТ и Ф-1-ФА, к числу митохондриальных — глутаматдегидрогеназа и сорбитдегидрогеназа. Кислая фосфатаза, рибонуклеаза и дезоксирибонуклеаза являются лизосомальными ферментами, а малатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа и АсАТ располагаются в разных структурах клетки.

Синдром печеночно-клеточной недостаточности. Синдром проявляется снижением в сыворотке крови концентрации альбумина, протромбина, эфирсвязанного холестерина, повышением показателя сулемовой пробы, уровня (З-липопротеидов, конъюгированного билирубина. Клиническими признаками являются вялость, быстрая утомляемость, снижение аппетита, тошнота, рвота, желтуха, геморрагии (подкожные кровоизлияния, носовые кровотечения). При тяжелых формах возникают энцефалопатия с нейропсихическими расстройствами.

Синдром холестаза. Этот синдром развивается вследствие задержки желчи во внутривнутрипеченочных желчных ходах. Клинически он проявляется умеренно выраженными признаками интоксикации, гепатомегалией, стойко сохраняющейся желтушной окраской кожи и склер, кожным зудом, брадикардией, измененным цветом мочи (темный цвет) и кала (обесцвеченный). Интенсивность желтухи и степень увеличения печени прямо пропорциональны тяжести процесса в ней. Лабораторным подтверждением холестаза являются длительная и стойкая гипербилирубинемия (преимущественно за счет конъюгированной фракции), уробилин - урия, гиперхолестеринемия, повышенная концентрация в сыворотке крови (З-липопротеидов и увеличение активности щелочной фосфатазы).

Мезенхимально-воспалительный синдром. Синдром является результатом активации системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), или клеток Купфера. Синдром возникает вследствие поражения паренхимы печени, соединительнотканной стромы и СМФ печени. Характерны гепатомегалия и умеренное повышение температуры тела. В крови выявляются лейкопения, увеличение СОЭ,

диспротеинемия за счет увеличения (3- и у-фракций белка, повышение концентрации иммуноглобулинов, наличие С-реактивного белка и высокие титры антимитохондриальных, антиядерных антител и антител к липопротеиду печени человека.

Синдром дискинезии желчевыводящих путей и пищеварительного тракта. Проявления дискинезии желчевыводящих путей обуславливаются дисфункцией вегетативной нервной системы. Клиническая картина характеризуется появлением дискомфорта в области правого подреберья, тошноты. Периодически увеличиваются размеры печени, нарушается эвакуация кишечного содержимого (склонность к запору). В патологический процесс может вовлекаться поджелудочная железа, что подтверждается повышением активности липазы, амилазы, трипсина в крови и снижением концентрации этих ферментов в дуоденальном содержимом.

9.3.2. Общая характеристика разных форм острых вирусных гепатитов. Патоморфология

Острые вирусные гепатиты вне зависимости от этиологии имеют много общих черт. Прежде всего различают типичные и атипичные формы.

Типичные формы. Эти формы протекают с последовательной сменой периодов: инкубационного, преджелтушного, желтушного, послезелтушного и реконвалесценции.

Инкубационный период. При разных нозологических формах длительность инкубационного периода колеблется от 10 сут до 6 мес.

Преджелтушный период. Продолжительность периода колеблется от 10 до 50 сут. Исключение составляет гепатит D, у которого данный период практически отсутствует. Преджелтушный период характеризуется последовательной сменой стадий интоксикации и нарушений функции печени (обменного токсикоза).

Стадия интоксикации при вирусных гепатитах проявляется так же, как и при других инфекционных заболеваниях: нарушением самочувствия, слабостью, вялостью, головной болью, повышением температуры тела. У отдельных детей возникают артралгии.

Стадия нарушения функции печени характеризуется вялостью, апатией, сонливостью, потерей интереса к играм, учебе, отвращением к пище, тошнотой и рвотой (не связанными с приемом пищи), чувством тяжести в правом подреберье или эпигастральной области, запором. Боли могут иметь приступообразный характер. У всех заболевших отмечаются увеличение печени, ее чувствительность и болезненность при пальпации.

Желтушный период. Период начинается с появления желтухи, которая вначале становится заметной на нижней поверхности языка, затем на волосистой части головы, склерах, коже лица и туловища, слизистых оболочках твердого и мягкого нёба, позднее — на конечностях. В разгар желтушного периода печень максимально увеличена в размерах, ее край плотный и болезненный при пальпации. У большинства детей увеличение печени равномерное, но может быть увеличена одна из долей. У значительной части больных в желтушный период пальпируется селезенка. Для этого периода характерны брадикардия, умеренное снижение АД, приглушение тонов сердца, систолический шум на верхушке сердца, акцент II тона на легочной артерии; возможна экстрасистолия.

Моча приобретает темный цвет, кал обесцвеченный. Температура тела нормальная. В сыворотке крови выявляются гипербилирубинемия (преимущественно за счет конъюгированного билирубина) и гиперферментемия.

Послежелтушный период. Для этого периода характерны нормализация уровня билирубина в сыворотке крови при сохранении увеличенных размеров печени, умеренной гиперферментемии, повышенных показателей тимоловой пробы. Часто выявляется дискинезия желчевыводящих путей.

Период реконвалесценции. У большинства детей в этом периоде размеры печени находятся в норме и ее функция не нарушена, но могут иметь место быстрая утомляемость после физической нагрузки, боли в животе, диспротеинемия.

Атипичные формы. *Безжелтушная форма* характеризуется отсутствием желтушного окрашивания кожных покровов, видимых слизистых оболочек, сохранением нормальной концентрации билирубина в течение всего периода болезни. Однако и при этой форме имеются признаки болезни, характерные для легкой формы гепатита.

Стертая форма характеризуется слабовыраженными симптомами интоксикации и желтушного синдрома. Концентрация билирубина в сыворотке крови превышает референтные значения в 1,5—2,0 раза.

Субклиническая (латентная) форма характеризуется отсутствием клинических симптомов болезни. Она диагностируется в очаге гепатита на основании повышенного содержания печеночно-клеточных ферментов и показателей тимоловой пробы. Важным диагностическим критерием этой формы может явиться выявление специфических IgM-антител.

Бессимптомная форма характеризуется отсутствием клинических симптомов болезни и диагностируется только на основании повышения титра специфических антител в динамике исследования.

Тяжесть заболевания. Критериями тяжести гепатита являются выраженность клинических симптомов и биохимических показателей. По тяжести различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы.

Легкая форма. Симптомы интоксикации и диспепсические нарушения выражены слабо, желтуха не яркая, печень незначительно увеличена в размерах (выступает из-под края реберной дуги не более чем на 2 см по сравнению с возрастной нормой), при пальпации болезненна.

Концентрация общего билирубина не превышает 85 мкмоль/л, содержание конъюгированного билирубина — до 25 мкмоль/л, количество АлАТ увеличено не более чем в 10—15 раз, показатели тимоловой пробы умеренно повышены, протромбиновый индекс находится в пределах нормы.

Среднетяжелая форма. Симптомы интоксикации и желтушное окрашивание выражены умеренно, имеют место диспепсические расстройства. Печень увеличена (выступает из-под края реберной дуги на 3 — 5 см), плотная, болезненная при пальпации. В сыворотке крови содержание общего билирубина повышено до 170 — 200 мкмоль/л, конъюгированного — до 50 мкмоль/л, АлАТ превышает норму в 16 — 30 раз; протромбиновый индекс снижен до 60 — 70 %, показатели тимоловой пробы значительно повышены.

Тяжелая форма. Характерны короткий преджелтушный период, выраженные симптомы интоксикации, яркая желтуха. Типичны вялость, головная боль, рвота, боль в области печени. Часто возникают носовые кровотечения, появляются геморрагии на коже.

Печень значительно увеличена в размерах, плотная, при ощупывании резко болезненна. Отмечается увеличение селезенки. Выражено потемнение мочи, ахолия кала. Содержание общего билирубина в сыворотке крови превышает 200 мкмоль/л, концентрация конъюгированного билирубина более 50 мкмоль/л. Протромбиновый индекс снижен до 50 %, концентрация АлАТ превышает норму в 30 раз и более. Показатели тимоловой пробы резко повышены.

Злокачественная (молниеносная) форма. Такая форма заболевания встречается преимущественно у детей 1-го года жизни. Преджелтушный период короткий. Желтуха быстро прогрессирует, сопровождается уменьшением размеров печени и изменением ее консистенции (край становится мягким). Характерны гипертермия, тахикардия, одышка, кровоточивость из мест инъекций, кровоизлияния в кожу, кишечное кровотечение, рвота «кофейной гущей». Появляется «печеночный» запах изо рта. Нарастают симптомы интоксикации и нарушения сознания. Возникает олигурия и анурия.

Печеночная кома. Тяжелые формы сопровождаются развитием печеночной комы. В гепатологии принято выделять четыре стадии нарушения сознания: предвестников, прекома, кома I и кома 2.

Стадия предвестников характеризуется психомоторным возбуждением, эйфорией, агрессивностью, инверсией сна, появлением тремора конечностей.

Прекома характеризуется периодически появляющимися приступами адинамии на фоне психомоторного возбуждения. Ребенок перестает узнавать мать, фиксировать взгляд. Появляются судорожные подергивания конечностей, иногда возникают тонико-клонические судороги. Брюшные рефлексы снижены или отсутствуют. Нарушается ориентация во времени и пространстве. В состоянии прекомы усиливается поражение печени: увеличиваются желтушность, болезненность печени, уменьшаются ее размеры, появляется геморрагический синдром. Помимо этого имеют место анорексия, повторная рвота, нарастающая глухость сердечных тонов, смена брадикардии на тахикардию, снижение диуреза.

Кома I сопровождается стойким отсутствием сознания с сохранением реакции на болевые раздражения. Зрачки сужены с вялой реакцией на свет; наблюдаются постоянный тремор, положительный симптом Бабинского, тонико-клонические судороги. Тоны сердца глухие, возникает тахикардия. Желтушное окрашивание кожи, слизистых оболочек, склер усиливается. Нарастает геморрагический синдром, изо рта появляется «печеночный запах». Печень резко сокращается в размерах. Может возникнуть анурия.

Кома 2 характеризуется исчезновением реакции на боль, резкой мышечной атонией, арефлексией. Зрачки расширены, реакция на свет отсутствует. Глотание нарушено. Появляется дыхание Куссмауля или Чейна—Стокса. Пульс слабого наполнения, тахикардия, глухие тоны сердца.

Возникает недержание мочи и кала. Биохимические показатели сыворотки крови свидетельствуют о билирубин-ферментной и билирубин-белковой диссоциации: при высоком уровне билирубина (в основном за счет не конъюгированной фракции) в сыворотке крови снижается концентрация белка и печеночных ферментов.

Патоморфология. Морфологические изменения при гепатите выявляются во всех тканевых структурах печени: паренхиме, соединительнотканной строме, ретикулоэндотелии, желчных путях.

Поражения варьируют от незначительно выраженных дистрофических до распространенных некротических. Некротические изменения в печени обнаруживаются при среднетяжелых и тяжелых формах.

9.3.3. Отдельные формы острых вирусных гепатитов

Вирусные гепатиты представляют собой полиэтиологическую группу самостоятельных вирусных заболеваний человека, которые характеризуются преимущественным поражением печени и проявляются развитием желтухи. Этиологическая роль в развитии вирусных гепатитов установлена в отношении пяти разновидностей вирусов: А, В, С, D, Е.

Гепатит А

Вирусный гепатит А (болезнь Боткина) — антропонозное острое циклически протекающее заболевание, характеризующееся кратковременными симптомами интоксикации, быстро проходящими нарушениями функций печени и доброкачественным циклическим течением.

Этиология

Вирус гепатита А — мелкий (диаметр 27 — 30 нм), с одноцепочечной РНК, без оболочки, принадлежит семейству Picornaviridae рода *Enterovirus* (порядковый номер 72). Вирус устойчив во внешней среде. При температуре 60 °С сохраняется в течение нескольких часов; под воздействием раствора формальдегида (в разведении 1:4 000) при температуре 37 °С сохраняет жизнеспособность в течение 72 ч. Вирус чувствителен к ультрафиолетовым лучам и активированному хлору.

Эпидемиология

Заболевание распространено повсеместно. Наибольшая заболеваемость наблюдается в странах Азии, Африки, Латинской Америки. По числу регистрируемых заболеваний гепатит А у детей занимает третье место после ОРВИ и острых кишечных инфекций. В России в 1995 г. гепатит А встречался с частотой 235,9 случаев на 100 000 чел. В общей структуре заболеваемости на долю детей приходится более 60 %. Чаще болеют дети в возрасте 3 — 7 лет.

Источником инфекции является человек — больной или вирусно-носитель. Механизм передачи фекально-оральный; путь передачи — контактно-бытовой, пищевой, водный. Факторами передачи являются питьевая вода, продукты питания, грязные руки. Восприимчивость человека к вирусу гепатита А чрезвычайно высокая. У больных вирус содержится в крови, фекалиях, моче. Ви-

рус появляется в испражнениях задолго до клинических проявлений. Наибольшая концентрация вируса в фекалиях отмечается в преджелтушном периоде. После 5-х суток от начала появления желтухи в испражнениях вирус определяется лишь у единичных больных. После перенесенного гепатита А формируется стойкий (пожизненный) иммунитет.

Наибольшая заболеваемость регистрируется в период с сентября по январь, наименьшая — в летний период (июль — август). Характерны периодические подъемы заболеваемости с интервалами в 4 — 6 лет.

Патогенез и патоморфология

До недавнего времени патогенез вирусного гепатита А считался вполне изученным, но начиная с 1990 г. стали появляться данные о том, что предполагаемые патогенетические механизмы, лежащие в основе клинических проявлений гепатита А, не объясняют некоторых особенностей данной нозологической формы. Так, было выявлено отсутствие прямого цитопатического действия вируса на гепатоциты. В соответствии с современными представлениями патогенез вирусного гепатита А выглядит следующим образом.

Входными воротами для вируса гепатита А являются слизистые оболочки ротоглотки и тонкой кишки. Попадая в организм человека, вирус первоначально накапливается в эпителиальных клетках ЖКТ, затем проникает в лимфоидные образования входных ворот (лимфоидное глоточное кольцо и мезентериальные лимфатические узлы кишечника), где и происходит первичная презентация вируса иммунокомпетентным клеткам.

Затем вирус проникает в кровь (первичная вирусемия) и накапливается в гепатоцитах. Здесь он реплицируется и высвобождается в желчь без разрушения печеночных клеток, после чего вновь поступает в кровоток (вторичная вирусемия). Вторичное попадание вируса в кровоток приводит к взаимодействию его антигенов с иммунокомпетентными клетками в месте входных ворот, где в результате предшествующей сенсибилизации развивается ГЗТ. Клинически это проявляется катаральными изменениями в ротоглотке и слизистой оболочке ЖКТ, температурной реакцией и диспепсическими расстройствами и знаменует окончание инкубационного периода.

Вирус прямого цитопатического действия не оказывает. Разрушение гепатоцита с высвобождением АлАТ и АсАТ происходит в результате развития Т-клеточного иммунного ответа. При разрушении 70 % (и более) гепатоцитов возникает гипербилирубинемия, что соответствует появлению у больного желтушного синдрома.

рома. АНТН-НАV IgM появляются в крови больных гепатитом А уже в конце инкубационного периода, в результате чего вирус быстро исчезает из крови. Тем не менее возбудитель некоторое время еще может выделяться с фекалиями. Исчезновение вируса из сыворотки крови и появление в ней анти-НАУ практически соответствует завершению преджелтушного периода и разгару заболевания с последующей регенерацией гепатоцитов и восстановлению функции печени. Хронического носительства вируса гепатита А не выявлено.

Морфологически выявляется большое количество гепатоцитов, находящихся на разных стадиях дегенеративных и некротических изменений. Дегенерировавшие печеночные клетки через межклеточные пространства мигрируют в синусоиды, где поглощаются клетками Купфера. Наблюдаются повреждение и отек желчных канальцев, что ведет к застою желчи. Определяются воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов с незначительной примесью плазматических клеток, а также нейтрофилов, эозинофилов. В тяжелых случаях возникают обширные сливные некрозы с нарушением структуры печеночных долек на фоне минимально выраженных регенеративных процессов.

В фазе реконвалесценции усиливаются репаративные процессы и восстанавливается функциональное состояние печени.

Клиническая картина

Типичная форма. При типичном гепатите А отчетливо выражена цикличность процесса с последовательной сменой периодов: инкубационного, начального (продромального или преджелтушного), разгара (желтушного), послежелтушного, реконвалесценции.

Инкубационный период колеблется от 10 до 45 сут, чаще составляя 3 недели.

Преджелтушный период продолжается от 2 до 15 сут (чаще 3 — 5 сут) и характеризуется разнообразием симптомов, которые можно сгруппировать в несколько вариантов: гриппоподобный, диспепсический, астенический.

1. При гриппоподобном варианте процесс протекает под маской ОРЗ, сочетающегося у большинства детей с диспепсическими проявлениями.

2. При диспепсическом варианте катаральные явления в верхних дыхательных путях отсутствуют, но отмечаются снижение аппетита (вплоть до анорексии), дискомфорт в эпигастральной области, тошнота (иногда рвота). Дети старшего возраста в ряде случаев предъявляют жалобы на тупую боль в правом подреберье, отрыжку, горечь во рту, нарушение стула (запор или послабление стула).

3. Астенический (или астеновегетативный) вариант сопровождается общей слабостью, раздражительностью (или безразличием).

Может наблюдаться сочетание указанных вариантов.

При объективном исследовании, как правило, выявляются увеличение печени, ее чувствительность и болезненность при пальпации. К концу преджелтушного периода у $2/3$ детей наблюдается частичное обесцвечивание кала (приобретает цвет глины). При легких и легчайших формах болезни все указанные проявления могут отсутствовать.

К началу *желтушного периода* температура тела обычно нормализуется, исчезают катаральные и диспепсические явления, однако симптомы интоксикации сохраняются. Началом желтушного периода считается появление темной мочи. Желтуха нарастает в течение 1 — 2 сут. При гепатите А у большинства больных желтуха бывает легкой или умеренно выраженной; лишь у 5 % детей она бывает интенсивной. Желтушное окрашивание длится 7 — 14 сут, дольше всего она сохраняется в складках кожи.

На высоте желтухи печень наиболее сильно увеличена, ее край уплотняется, становится закругленным и болезнен при пальпации. Примерно у 13 % больных наблюдается увеличение размеров селезенки. В этот период моча максимально насыщена, кал обесцвечен. Изменения других органов при гепатите А мало выражены. К 7 — 14-м суткам признаки интоксикации исчезают, улучшается аппетит, значительно увеличивается диурез.

В *послежелтушном периоде* дети чувствуют себя вполне здоровыми, но у них сохраняются увеличенные размеры печени (а иногда и селезенки) и нарушенные функциональные печеночные пробы.

Период реконвалесценции длится 2 — 3 мес. Он характеризуется нормализацией размеров печени и восстановлением ее функций.

Атипичные формы. К числу атипичных относятся стертая, субклиническая и бессимптомная формы.

Течение. У 95 % заболевших гепатит А протекает остро, у 5 % детей он имеет затяжное течение. Основное различие в течении возникает в послежелтушном периоде. При остром течении заболевания через 1 — 3 мес от начала болезни исчезают клинические симптомы и изменения биохимических показателей. При затяжном течении обратная динамика клинических симптомов, биохимических показателей и морфологических изменений происходит в течение 3 — 6 мес.

Затяжное течение может иметь волнообразный характер с периодическим развитием обострений. Предполагают, что такое течение возникает у детей с недостаточностью Т-клеточного иммунитета, при которой возможна неполная элиминация вирусов из

инфицированных гепатоцитов, их активация, повторный прорыв в свободную циркуляцию и последующее поражение новых клеток.

Течение с поражением желчных путей клинически может характеризоваться всеми симптомами, свойственными холестатической форме болезни, однако встречаются варианты течения без отчетливых клинических проявлений, которые диагностируются только по результатам лабораторных исследований. У больных детей дискинетические явления желчных путей подвергаются обратному развитию без лечения по мере ликвидации симптомов гепатита А.

Осложнения. К числу неспецифических осложнений гепатита А относятся пневмония, отит, ангина и другие интеркуррентные инфекции. Интеркуррентные заболевания не оказывают существенного влияния на выраженность клинических проявлений, степень функциональных нарушений, характер течения, ближайшие и отдаленные исходы гепатита А.

Исходы. Заболевание в большинстве случаев заканчивается полным выздоровлением. Однако могут наблюдаться и другие исходы: поражение желчного пузыря и желчевыводящих путей, постгепатитная гипербилирубинемия, постгепатитный синдром.

Постгепатитная гипербилирубинемия — это изолированное повышенное содержание в сыворотке крови реконвалесцентов вирусного гепатита А билирубина, превышающего норму в 2 — 3 раза. Других отклонений в биохимических показателях не наблюдается. В клинической картине могут выявляться легкая желтушность кожи, повышенная утомляемость, незначительное увеличение размеров печени.

Постгепатитный синдром клинически проявляется повышенной возбудимостью, быстрой утомляемостью, раздражительностью, ослаблением внимания. Дети предъявляют жалобы на тяжесть, распирающие и другие неприятные ощущения в области желудка и печени, боли в животе разной локализации, дискомфорт в ЖКТ, изжогу, тошноту.

Гепатит В

Вирусный гепатит В — инфекционное заболевание, вызываемое ДНК-содержащим вирусом, протекающее в разных клинико-морфологических вариантах с возможным развитием хронических форм, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Этиология

Возбудитель — ДНК-содержащий вирус из семейства гепаднавирусов (от греч. *hepar* — печень). Вирус гепатита В (частицы Дей-

на) — сферическое образование размером 42 нм, состоящее из электронно-плотной сердцевины (нуклеокапсид) и внешней оболочки. В центре нуклеокапсида находится геном вируса. В составе вируса находятся три антигена, имеющих большое значение для лабораторной диагностики заболевания: НВеАg (ядерный сердцевинный антиген белковой природы), НВеАg (трансформированный НВеАg — антиген инфекционности) и НВsАg (поверхностный австралийский антиген, расположенный на оболочке).

Вирус гепатита В обладает высокой устойчивостью к высоким и низким температурам. В условиях комнатной температуры он сохраняет жизнеспособность 3 — 6 мес, в холодильнике — 6 — 12 мес, в замороженном виде — 20 лет, в высушенном состоянии — 25 лет. Вирус устойчив к воздействию химических факторов: 1 — 2 % раствор хлорамина убивает вирус через 2 ч, 1,5 % раствор формалина — через 7 сут. При автоклавировании (120 °С) активность вируса полностью подавляется через 5 мин, при воздействии сухого жара (160 °С) — через 2 ч. При кипячении при температуре 60 °С он инактивируется в течение 10 ч, при температуре 100 °С — через 2 — 10 мин. Вирус разрушается в щелочной среде, на него губительно действует перекись водорода.

Эпидемиология

Вирусный гепатит В относится к числу повсеместно распространенных инфекционных болезней. Есть данные, что в мире вирусом инфицировано около 2 млрд чел., около 2 млн больных ежегодно умирают. В эпидемический процесс интенсивно вовлекается молодое трудоспособное население: среди заболевших преобладают лица от 15 до 30 лет. На их долю приходится 90 % заболевших. Группу риска составляют медицинские работники (в силу профессиональной деятельности) и наркоманы (при пользовании единым шприцем и заражении друг друга половым путем).

Резервуаром и источником инфекции являются лица с манифестными или атипичными формами болезни. В крови заболевшего вирус появляется задолго до клинического проявления болезни (не менее чем за 2 — 8 недель) и циркулирует в течение всего острого периода болезни и при хроническом носительстве. Механизм передачи гемоконтактный, пути передачи: трансплацентарный, интранатальный, через молоко больной матери при кормлении ребенка грудью, путем прямого контакта. Из естественных механизмов передачи наибольшую угрозу представляет половой путь, что в современных условиях может реализовываться у подростков. Определенную опасность представляют контаминированные предметы обихода — зубные щетки, полотенца, бритвы и др. Заражение может произойти при нанесении татуировки, прокола

мочек ушей и других манипуляциях. Опасность представляют носители гепатита В при тесном общении в организованных коллективах детей и взрослых. Однако главным образом заболевание передается парентеральным путем при переливании крови, использовании медицинских инструментов без достаточно эффективной стерилизации. Естественная восприимчивость высокая.

Патогенез и патоморфология

Вирус проникает в организм человека через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки, затем гематогенным путем поступает в печень, где фиксируется на гепатоцитах благодаря поверхностным рецепторам HBsAg. Тропизм вируса гепатита В к ткани печени определяется наличием в составе HBsAg специального рецептора, обладающего альбуминсвязывающей активностью.

Вслед за внедрением возбудителя в гепатоцит происходит высвобождение вирусной ДНК, которая затем проникает в ядро печеночной клетки и выполняет роль матрицы для синтеза нуклеиновых кислот. После целого ряда последовательных биохимических реакций происходит синтез нуклеокапсида с последующим образованием вируса (частицы Дейна). Репликация вируса, как правило, происходит в гепатоцитах, однако она возможна в стволовых клетках костного мозга, макрофагах, Т-хелперах. Установлено, что вирус, размножаясь в клетках, может не оказывать цитопатического действия. Полагают, что взаимодействие вирусной ДНК и гепатоцитов генетически детерминировано системой HLA.

При инфицировании организма вирусом гепатита В развитие патологического процесса возможно по одному из двух путей: репликативному и интегративному. Репликативный путь обуславливает развитие острого или хронического гепатита, интегративный формирует вирусносительство. Процесс репродукции в гепатоцитах обусловлен активностью ДНК-полимеразы, участвующей в «достройке» неполноценной цепочки вирусной ДНК за счет антигенов гистосовместимости клеток организма хозяина. Дочерние популяции накапливаются в поверхностной мембране гепатоцитов.

Важную роль в патогенезе вирусного гепатита В играют иммунные механизмы. Разрушение гепатоцитов, содержащих вирус гепатита В, происходит за счет иммунокомпетентных клеток: Т-цитотоксических клеток, естественных киллеров, макрофагов. Повреждение мембраны гепатоцитов сопровождается выходом лизосомальных ферментов, разрушающих печеночные клетки. В целом разрушение гепатоцитов происходит за счет трех механизмов: иммунокомпетентных клеток, лизосомальных ферментов и противопеченочных гуморальных аутоантител.

При гепатите В в разгар болезни наряду с патофизиологическими синдромами, свойственными вирусному гепатиту А, выражен синдром печеночно-клеточной недостаточности. Важным моментом патогенеза является способность антител к HBsAg оседать на эндотелии сосудов разных органов, что способствует формированию таких заболеваний, как гломерулонефрит, узелковый полиартериит.

Клиническая картина

Постнатальный вирусный гепатит В. При типичном течении выделяют периоды, аналогичные вирусному гепатиту А.

Инкубационный период продолжается 60—180 сут, чаще 2—4 мес. При массивном инфицировании продолжительность инкубационного периода укорачивается до 1,5—2,0 мес. В конце этого периода возникает высокая активность печеночных ферментов.

Преджелтушный период продолжается от 1 сут до 2—3 недель. Начало чаще постепенное. К числу особенностей преджелтушного периода гепатита В относятся отсутствие катаральных явлений в верхних дыхательных путях, возможное появление артралгий и высыпаний на коже в виде яркой пятнисто-папулезной сыпи, располагающейся симметрично на конечностях, ягодицах, туловище (синдром Джанотти—Крости). Сыпь встречается примерно у 8 % детей, больных вирусным гепатитом В.

Желтушный период продолжается 3—4 недели, но может удлиняться до 2 мес. Желтуха нарастает постепенно в течение 5—7 сут, иногда дольше. По степени выраженности цвет варьирует от бледно-желтого, лимонного, до зеленовато-желтого или охряно-желтого, шафранового. Степень выраженности желтухи связана с тяжестью заболевания и развитием холестаза. Достигнув пика, желтуха в течение 5—10 сут стабилизируется и после этого начинает уменьшаться. При тяжелых формах в разгар заболевания появляется геморрагический синдром.

Появление желтухи при вирусном гепатите В сопровождается усилением интоксикации, угнетением ЦНС вплоть до тяжелых нарушений сознания. К числу особенностей вирусного гепатита В относится снижение липопротеидов и показателей сулемовой пробы, происходящее параллельно с уменьшением тяжести болезни. Показатели тимоловой пробы, как правило, остаются в пределах нормальных значений. При вирусном гепатите В у ряда детей (преимущественно 1-го года жизни) встречается фульминантная форма заболевания.

В *послежелтушный период* состояние детей становится удовлетворительным. У них исчезают жалобы, восстанавливается аппетит, появляется активность, однако увеличение печени (при-

мерно у половины пациентов) и умеренная гиперферментемия (реже — диспротеинемия) продолжают сохраняться. Часто регистрируется дискинезия желчевыводящих путей.

Период реконвалесценции протекает обычно. У большинства детей гепатит В заканчивается полным выздоровлением, лишь у некоторых сохраняются умеренные признаки астеновегетативного и диспепсического синдромов и небольшое увеличение печени.

Течение. У 90 % больных гепатитом В наблюдается острое течение, при котором острая фаза болезни заканчивается к 25 — 30-м суткам. У 30 % детей уже к этому периоду наблюдается полное выздоровление. На 6-м месяце от начала заболевания полное выздоровление отмечается у 93 % больных.

Затяжное течение отмечается у 7 — 8 % больных, что расценивается как манифестный затяжной гепатит с длительно сохраняющимися клинико-биохимическими признаками. Возможно возникновение персистирующего затяжного гепатита с длительным обратным развитием клинико-биохимических показателей; желтуха при этом обычно отсутствует, а гиперферментемия носит монотонный характер. Встречается и волнообразный затяжной гепатит, проявляющийся повторными обострениями.

Особенности вирусного гепатита В у детей грудного и раннего возраста. В ряде случаев ребенок заражается сразу после рождения. Заражение может произойти через микротравмы кожи и слизистых оболочек, а также во время кормления грудью (при этом вероятнее всего заражение возникает путем попадания крови инфицированной матери ребенку из трещин сосков). Однако наиболее часто заражение в неонатальный и постнеонатальный период происходит при переливании инфицированной крови и ее препаратов.

Преджелтушный период составляет 1 — 5 сут, желтушный — 25 — 35 сут. Начало болезни часто постепенное. Характерны кашель, отказ от груди, срыгивания, рвота, метеоризм, иногда понос. Затем увеличиваются печень и селезенка, появляется желтушное окрашивание кожи, моча становится темной, кал обесцвечивается. Печень становится болезненной.

В *желтушном периоде* обращает на себя внимание несоответствие степени выраженности желтухи и концентрации билирубина: концентрация билирубина всегда выше, чем выраженность желтухи. У детей 1-го года жизни более длительно, чем у старших детей, сохраняются интоксикация и гепатомегалия. Самочувствие не всегда отражает состояние ребенка.

Гепатит В у детей раннего возраста протекает в среднетяжелой и тяжелой форме. Часто развиваются осложнения, обусловленные наслоением бактериальной микрофлоры и респираторной вирусной инфекции. Послежелтушный период характеризуется медленной обратной динамикой.

Врожденный вирусный гепатит В. При внутриутробном инфицировании ребенок может родиться с признаками острого вирусного гепатита. Однако врожденный гепатит чаще протекает как Персистирующая малосимптомная инфекция с частым развитием хронического процесса.

При манифестном врожденном гепатите В у новорожденных преджелтушный период отсутствует. Желтуха появляется в первые сутки жизни, прогрессивно нарастает и сохраняется от 2 недель до 2 мес. С первых суток жизни выявляются субфебрилитет, увеличение размеров печени и селезенки, темное окрашивание мочи, обесцвеченный кал; нередок геморрагический синдром. Дети вялы или беспокойны, плохо сосут, часты срыгивания. При врожденном гепатите В нередко выявляются гидро- или микроцефалия, слепота, глухота, деформация костей черепа. Заболевание протекает тяжело и часто имеет летальный исход.

При интранатальном инфицировании первые признаки вирусного гепатита В появляются на 2 — 3-м месяце жизни. Заболевание протекает тяжело, нередко в злокачественной форме, и заканчивается летальным исходом.

Гепатит С

Гепатит С — инфекционное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом, протекающее преимущественно как хроническая инфекция с частым развитием цирроза печени и гепатокарциномы.

Этиология

Возбудитель гепатита С — РНК-содержащий вирус семейства *Flaviviridae*. В настоящее время выделяют 10 генотипов этого вируса, каждый из которых имеет несколько подтипов. Вирус чувствителен к хлороформу, формалину; при температуре 60 °С сохраняется 10 ч, при кипячении инактивируется в течение 2 мин.

Эпидемиология

Вирусом гепатита С в мире инфицировано около 1 % населения. Резервуаром и источником инфекции является больной острой или хронической формой заболевания. Механизм передачи — гемоконтактный; пути передачи — через медицинские инструменты, приборы, аппараты, загрязненные инфицированной кровью и ее препаратами. В меньшей степени передача инфекция может осуществляться через другие биологические жидкости (мочу, слю-

ну, сперму). Факторами риска являются внутривенное введение лекарств, наркотиков, переливание крови, трансплантация органов от доноров-носителей вируса гепатита С. Однако у 50 % больных не удастся выявить факторы риска передачи инфекции. Возможна вертикальная передача и инфицирование контактных лиц при пользовании одними с инфицированным человеком предметами гигиены: расческами, ножницами, бритвами, зубными щетками.

Патогенез

Входными воротами являются поврежденная кожа или слизистые оболочки. В патогенезе вирусного гепатита С ведущую роль играет иммунный цитолиз, индуцируемый Т-клеточной цитотоксичностью, которая направлена против вируса гепатита С в инфицированных гепатоцитах. Не исключена возможность прямого цитопатогенного действия вируса на печеночные клетки. Большое значение придается также циркулирующим иммунным комплексам.

Хронизация патологического процесса при гепатите С связана со снижением способности мононуклеаров крови продуцировать ИФН-а, а также с дисбалансом соотношения CD4⁺- и СВ8⁺-лимфоцитов. Хронический процесс в печени при гепатите С верифицируется в большинстве случаев как хронический активный гепатит, реже — как хронический Персистирующий гепатит.

Клиническая картина

Клиническая картина гепатита С характеризуется теми же проявлениями, которые наблюдаются у больных, страдающих другими вирусными гепатитами. Инкубационный период колеблется от нескольких суток до 26 недель. В среднем он продолжается 6 — 8 недель.

Течение заболевания в основном затяжное и хроническое, часто выявляются внепеченочные проявления: гипо- и апластическая анемия, транзиторный агранулоцитоз, артралгии, васкулиты.

Гепатит D

Вирусный гепатит D — высокоактивный воспалительно-дистрофический процесс в печени, вызываемый вирусом гепатита D по типу коинфекции или суперинфекции с вирусом гепатита В, нередко с развитием молниеносной формы, хронического активного гепатита и цирроза печени.

Этиология

Вирус гепатита D (дельта-вирус) содержит РНК. Его размер составляет 35 — 37 нм. Внешней оболочкой вируса является поверхностный активный антиген вируса гепатита В (HBsAg). В связи с отсутствием собственной наружной оболочки возбудитель получил название «дефектного» вируса (вирус-паразит). Репликация вируса гепатита D происходит только в присутствии вируса гепатита В. Вирус устойчив к нагреванию, действию кислот, ультрафиолетовому облучению; инактивируется щелочами и протеазами.

Эпидемиология

Резервуаром и источником инфекции являются больные острой и хронической D-инфекцией, здоровые носители вируса. Механизм передачи — гемоконтактный, пути передачи — такие же, как при гепатите В. Возможна вертикальная передача инфекции от матери плоду, но чаще новорожденные заражаются в родах или сразу после рождения от инфицированной матери. Наиболее восприимчивы к дельта-вирусной инфекции больные хроническим гепатитом Вив особенно дети раннего возраста.

Патогенез

В организм человека вирус проникает через поврежденную кожу, слизистые оболочки и гематогенным путем, заносится в печень и локализуется преимущественно в ядрах гепатоцитов. Возбудитель поражает генетический аппарат печеночной клетки. При этой инфекции наблюдаются все синдромы, встречающиеся при острых вирусных гепатитах. Присоединение дельта-инфекции к вирусному гепатиту В или одномоментное инфицирование вирусами гепатита В и D приводит к развитию фульминантной формы, циррозу печени, первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Летальность очень высокая.

Клиническая картина

Дельта-вирусная инфекция может протекать как коинфекция, развивающаяся при одновременном заражении вирусами гепатита В и D, и как суперинфекция, которая возникает при наложении вируса гепатита D на хронический вирусный гепатит В.

Дельта-коинфекция. Такая инфекция имеет те же патофизиологические синдромы и те же клинические проявления болезни, как и другие вирусные гепатиты. Особенностью дельта-коинфек-

ции является значительная длительность *инкубационного периода* (1,5 — 6,0 мес), появление уртикарных, пятнистых и пятнисто-папулезных высыпаний и мигрирующих артралгий в преджелтушном периоде, двуфазность течения *желтушного периода* с полными (клинико-ферментативными) обострениями. Предполагается, что первая волна болезни обусловлена действием вируса гепатита В, а вторая связана с репликацией вируса гепатита D. Нормализация клинико-биохимических показателей происходит медленно. *Послежелтушный период* и *период реконвалесценции* при коинфекции более продолжительны, чем при гепатите В. У детей 1-го года жизни коинфекция часто приводит к развитию фульминантной формы. Она нередко заканчивается летальным исходом в первые сутки болезни.

Дельта-суперинфекция. *Инкубационный период* составляет 1 — 2 мес. В *преджелтушном периоде* нередко отмечаются артралгии преимущественно в крупных суставах, иногда появляется отечность голеней. В *желтушном периоде* появляется отечность голеней, суставов, может быть асцит. У ряда больных спленомегалия превалирует над гепатомегалией. Часто встречаются клинико-биохимические обострения. В *послежелтушном периоде* и *периоде реконвалесценции* характерны клинико-биохимические обострения, сочетающиеся с кратковременной лихорадочной реакцией.

Гепатит Е

Вирусный гепатит Е — инфекционное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом, характеризующееся синдромом интоксикации и нарушением функции печени.

Этиология

Вирус гепатита Е имеет сферическую форму диаметром 32 — 34 нм. Он относится к семейству *Caliciviridae*. Вирус содержит РНК.

Эпидемиология

Заболевание широко распространено в странах с жарким климатом. Вирусный гепатит Е чаще встречается в виде спорадических случаев, вспышек, редко — в виде эпидемий. Источником инфекции является человек, больной типичной или атипичной формой вирусного гепатита Е. Механизм передачи — фекально-оральный, путь передачи — преимущественно водный; пищевой и контактно-бытовой пути имеют меньшее значение. Восприимчивость к гепатиту Е всеобщая.

Повышение заболеваемости отмечается весной и осенью (период дождей и паводков).

Среди заболевших 30 % составляют дети, 70 % взрослые (преимущественно в возрасте до 30 лет). После перенесенного заболевания остается стойкий иммунитет. Во время вспышек летальность колеблется от 1 до 5 %, а среди беременных и родильниц достигает 10 — 20 %.

Патогенез

Патогенез аналогичен патогенезу вирусного гепатита А.

Клиническая картина

Постнатальный гепатит Е. *Инкубационный период* длится от 10 до 50 сут. *Преджелтушный период* продолжается 1 — 10 сут. Начало постепенное с появления астеновегетивного синдрома и диспепсических расстройств. Повышение температуры наблюдается не более чем у 15 % заболевших.

Желтушный период продолжается 2 — 3 недели. В отличие от гепатита А, при котором с появлением желтухи у больных нормализуется температура тела и исчезают симптомы интоксикации, при гепатите Е симптомы интоксикации с появлением желтухи не исчезают. Размеры печени увеличены у всех больных, в то время как увеличение селезенки наблюдается лишь у единиц. Концентрация билирубина в сыворотке крови за счет конъюгированной фракции повышается в 2—10 раз, содержание печеночно-клеточных ферментов увеличивается в 2 — 5 раз, показатели тимоловой пробы остаются в пределах нормы (или незначительно повышаются), а показатели сулемовой пробы снижаются.

Послежелтушный период и *период реконвалесценции* при гепатите Е по проявлениям не отличаются от гепатита А.

По *тяжести* различают легкие, среднетяжелые, тяжелые и фульминантные формы. Подавляющее большинство детей гепатит Е переносят в легкой и среднетяжелой формах.

Течение гепатита Е чаще острое, реже — затяжное.

Врожденный гепатит Е. Врожденный гепатит Е возникает у детей, рожденных от матерей, заразившихся гепатитом Е в III триместре беременности. Роды у больных женщин сопровождаются массивными кровотечениями (носовыми, маточными, желудочными, кишечными, легочными), возникающими в результате развития ДВС-синдрома. Характерна гемоглобинурия, возникающая в результате массивного гемолиза эритроцитов, приводящая к ОПН. Отмечается повышенная частота выкидышей и внутриутробной гибели плода. Смерть новорожденных детей происходит на 1-й неде-

ле жизни из-за тяжелых метаболических нарушений. Вместе с тем у части детей врожденный гепатит Е протекает в безжелтушной форме.

9.3.4. Диагностика и дифференциальная диагностика острых вирусных гепатитов

Диагноз вирусного гепатита, как и других инфекционных заболеваний, верифицируют на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследований. Характерными для всех гепатитов клиническими признаками являются желтушное окрашивание кожных покровов и видимых слизистых оболочек, потемнение мочи, обесцвечивание кала, повышение уровня конъюгированного билирубина, гиперферментемия.

Наибольшее значение в диагностике имеют молекулярно-генетический метод (ПЦР), с помощью которого определяют фрагмент генома вируса, и иммунологический метод ИФА, выявляющий антитела к различным антигенам возбудителя. Серологические маркеры вирусных гепатитов разной этиологии в зависимости от периода болезни приведены в табл. 9.2.

Вирусный гепатит дифференцируют с гемолитическими анемиями, синдромами Криглера — Найяра, Жильбера, Дабина — Джонсона, механической и каротиновой желтухами и рядом других заболеваний, сопровождающихся желтушным окрашиванием кожи.

Гемолитические анемии имеют целый ряд симптомов, характерных для вирусных гепатитов. К их числу относятся желтушная окраска кожи, слизистых оболочек и склер, увеличение размеров печени и селезенки. Более того, в момент гемолитического криза у больных нередко поднимается температура тела до субфебрильной) и фебрильного уровня. Однако при гепатите в большей степени увеличена и болезненна при пальпации печень; при гемолитических анемиях в большей степени увеличена селезенка, а печень, несмотря на некоторое увеличение, при ощупывании безболезненна. При проведении дифференциальной диагностики гепатита с гемолитической анемией необходимо установить (или исключить) факт существования анемии и обратить внимание на преимущественное увеличение той или иной фракции билирубина: при гепатитах увеличивается конъюгированный билирубин, при гемолитических анемиях — неконъюгированный.

Наиболее трудно по клиническим признакам дифференцировать вирусный гепатит с гемолитическими анемиями, обусловленными внутрисосудистым гемолизом эритроцитов, поскольку при массивном внутрисосудистом гемолизе за счет возникнове-

**Маркеры острых вирусных гепатитов разной этиологии
(по Э.Н.Симованьян, 2007)**

Маркер	Период болезни		Период реконвалесценции		Профиль после выздоровления
	Конец инкубации	Период разгара	2-4-я неделя	1 — 3-й месяц	
Анти-НАУ IgM	+	+	+	+	-
Анти-НАУ IgG	-	+/-	+/-	+	+
РНК НАУ	+	+/-	-	-	-
HBsAg	+	+	+/-	-	-
Анти-HBs	-	-	+/-	+	+
HBeAg	+	+	+/-	-	-
Анти-HBe	-	-	+/<	+	+/"
Анти-HBe IgM	+/"	+	+	+/"	-
Анти-HBe IgG	-	+/-	+	+	+
ДНК HBV	+	+	-	-	-
Анти-НСУс IgM	-	-	+	+/"	-
Анти-НСУс IgG	-	-	+/-	+	+
Анти-НСУNS	-	-	-	+	+
РНК НСУ	+	+	+/-	-	-
Анти-HDY IgM	-	+	+	+/"	-
Анти-HDY IgG	-	-	+	+	+
РНК HDY	+	+	+/-	-	-
Анти-HEY IgM	+	+	+/-	-	-
Анти-HEY IgG	-	-	+/-	+	+
РНК HEY	+	+/-	-	-	-

ния гемоглобинурии у больных появляется темная моча. В детском возрасте наиболее часто к развитию внутрисосудистого гемолиза эритроцитов приводят следующие факторы: переливание больному крови или эритроцитной массы, не совместимых по группе крови системы АВО или резус-фактору; малярия; врожденная недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В последнем слу-

чае внутрисосудистый гемолиз провоцируется приемом некоторых медикаментов (например, сульфаниламидных препаратов) или употреблением конских бобов. При внутриклеточном гемолизе (характерного для аутоиммунной гемолитической анемии, врожденного сфероцитоза, овалоцитоза и ряда других гемолитических анемий) цвет мочи не изменяется, а кал не обесцвечивается при всех видах гемолитических анемий.

При дифференциации вирусного гепатита с гемолитическими анемиями необходимо уточнить данные эпидемиологического анамнеза (возможность контакта с больным гепатитом) и провести ряд исследований: определение уровня гемоглобина и количества эритроцитов, фракций билирубина в крови, желчных пигментов в моче, стеркобилина в кале. При исключении у больного гемолитической анемии и сохраняющемся подозрении на вирусный гепатит показано определение маркеров острых вирусных гепатитов (см. табл. 9.2).

Синдром Криглера — Найяра, впервые описанный в 1952 г., относится к числу редких патологических состояний. Это наследственная ферментодефицитная желтуха, сопровождающаяся высоким уровнем неконъюгированного билирубина и частым поражением ЦНС.

Желтуха обнаруживается в первые часы и дни после рождения. Она быстро нарастает, сочетаясь вначале со светлой мочой и сероватым калом. Через некоторое время моча и кал принимают нормальную окраску. Признаки анемии и повышенного гемолиза эритроцитов отсутствуют; печень и селезенка не увеличены; уровень неконъюгированного билирубина высокий (достигает 371 — 513 мкмоль/л).

В основе гипербилирубинемии лежит полное отсутствие или значительная недостаточность глюкуронилтрансферазы, т.е. отсутствие способности гепатоцитов конъюгировать свободный билирубин с глюкуроновой кислотой.

Выделяют два варианта синдрома Криглера — Найяра: наследуемый по аутосомно-рецессивному типу и аутосомно-доминантному.

При первом варианте активность глюкуронилтрансферазы в гомогенате печени не определяется. У больных развиваются тяжелые нарушения функции нервной системы (ядерная желтуха), клинически выражающиеся в тонических и клонических, судорогах, опистотонусе, глазодвигательных расстройствах. При втором варианте активность глюкуронилтрансферазы не превышает 15 — 20 % нормы. Этот вариант характеризуется почти нормальным содержанием билирубина в желчи и повышенным количеством в ней конъюгатов глюкуроновой кислоты. Концентрация билирубина в крови находится в пределах 140 — 330 мкмоль/л. Ядерная желтуха при этом варианте возникает чрезвычайно редко.

Синдром Жильбера относится к числу наследственных гипербилирубинемий. Генез этого синдрома связывают с дефектом синусоидальной мембраны гепатоцита, результатом чего являются недостаточность адсорбции билирубина из плазмы и, возможно, нарушение его внутриклеточного транспорта. Не исключается существование у таких больных частичного дефицита активности глюкуронилтрансферазы (до 10 — 30 % нормы). Тип наследования аутосомно-доминантный.

Наиболее часто синдром Жильбера выявляется в препубертатном и пубертатном возрасте. У мальчиков этот синдром встречается в 2—4 раза чаще, чем у девочек. Основными клиническими проявлениями являются иктеричность склер и непостоянная светло-желтая окраска кожи. Из других проявлений имеются указания на возникновение у части больных диспепсических явлений и астеновегетативных нарушений. У 10 — 20 % больных печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 — 3,0 см, селезенка не прощупывается, анемия отсутствует. Уровень билирубина в крови находится в пределах 18 — 68 мкмоль/л и представлен преимущественно конъюгированной фракцией.

Синдром Дабина—Джонсона (Дубина—Джонсона) — это семейная доброкачественная хроническая идиопатическая желтуха. Первые описания состояния, позже названного синдромом Дабина—Джонсона, появились в 1954 г. Данный синдром характеризуется накоплением в печеночных клетках особого пигмента. Желтуха обычно возникает в возрасте до 2 лет. Начало заболевания нередко напоминает вирусный гепатит: у больных возникают лихорадочная реакция и желтуха, которая сохраняется и после снижения температуры. При биохимическом исследовании крови выявляется гипербилирубинемия (40 — 220 мкмоль/л) смешанного типа с преобладанием конъюгированного билирубина; функциональные пробы печени находятся в пределах референтных значений. Признаки воспаления и гипергемолиза отсутствуют.

В диагностике данного синдрома помогают четыре исследования:

1) кривая очищения плазмы бромсульфалеином (у больных с синдромом Дабина—Джонсона эта кривая имеет характерный вид: после начального (нормального) снижения кривая очищения проходит минимум и, начиная с 30 — 45-й минуты, претерпевает вторичный подъем, который соответствует возврату в кровь бромсульфалеина из печеночных клеток после его конъюгации с глютатионом);

2) пероральная или внутривенная холецистография (это исследование, проводимое обычным способом, не выявляет контрастированного желчного пузыря);

3) лапароскопия (выявляет необычный насыщенный черный цвет печени с участками, окрашенными в синий и аспидный цвет);

4) гистологическое исследование биоптата (выявляет накопление в печеночных клетках, преимущественно в центре дольки, коричнево-черного пигмента в виде больших аморфных гранул; этот пигмент в небольших количествах содержится также в звездчатых ретикулоэндотелиоцитах; эта гистохимическая особенность отличают его от билирубина, железосодержащих пигментов и мезобилфуцина).

Механическая желтуха требует проведения дифференциального диагноза с вирусными гепатитами чаще всего у новорожденных детей и детей грудного возраста. В этом возрасте ее наиболее частой причиной является атрезия желчных путей, клинически характеризующаяся появлением желтухи (либо с первых суток, либо в течение первых 2 — 3 недель жизни), ахоличного стула, интенсивной окраски мочи, ксантом. У больных может наблюдаться зуд кожи.

К 2 мес жизни возникают нарушение общего состояния, значительное увеличение печени, селезенки, а в последующем появляются признаки портальной гипертензии. Через неделю после появления ахоличного стула возможно развитие витамин К-дефицитного геморрагического синдрома, а после появления признаков портальной гипертензии — кровавой рвоты. Атрезия внутрипеченочных желчных протоков часто сочетается с аномалиями развития лица, сердца, позвоночника и др. При биохимическом исследовании крови при атрезии желчных путей обнаруживают высокой уровень конъюгированного билирубина, высокую активность щелочной фосфатазы, низкий уровень протромбинового комплекса, гипопротейнемию, гипоальбуминемию). Диагностике помогает УЗИ печени, холангиография.

Каротиновая желтуха (от лат. *carota* — морковь) также относится к числу состояний, требующих дифференциации с вирусными гепатитами. Как известно, каротин — желто-оранжевый растительный пигмент, превращающийся в организме человека и ряда животных (коровы, свиньи, кролика, крысы, морской свинки, кур и рыб) в процессе ферментного преобразования в витамин А (ретинол).

Каротином наиболее богаты овощи и фрукты желтого и оранжевого цвета (апельсины, мандарины, морковь, тыква). При избыточном употреблении таких продуктов (особенно детьми грудного и раннего возраста) кожа может окрашиваться в желтый цвет. В отличие от вирусных гепатитов при каротиновой желтухе общее состояние детей не нарушается, склеры сохраняют обычную окраску, увеличения печени и селезенки не наблюдается, маркеры вирусного гепатита не выявляются.

В преджелтушный период вирусный гепатит А дифференцируют с *ОРВИ, кишечной инфекцией*. В ряде случаев проводится дифференциальный диагноз с хирургическими заболеваниями.

9.3.5. Лечение, профилактика и прогноз острых вирусных гепатитов

В целом *лечение* больных острыми вирусными гепатитами однотипное. В остром периоде заболевания дети нуждаются в покое и правильном питании. Больные с легкими и среднетяжелыми формами могут лечиться в домашних условиях, дети с тяжелыми формами и осложненным течением подлежат госпитализации.

На период выраженного интоксикационного синдрома больным назначают постельный режим, затем полупостельный, в последующем — щадящий (на 2 — 4 недели). Критериями для расширения режима являются улучшение самочувствия, нормализация аппетита, уменьшение интенсивности желтухи, снижение содержания билирубина и печеночно-клеточных ферментов.

Диета должна быть полноценной и щадящей. Соотношение белков, жиров и углеводов должно составлять 1 : 1 : 4(5).

Белки вводятся в виде творога, молока, кефира, нежирных сортов мяса и рыбы, нежирных сортов сыра. В качестве источника жиров дают сливочное и растительное масло. Источниками углеводов являются каши (рисовая, манная, гречневая, овсяная), хлеб, макаронные изделия, сахар, картофель. В суточном рационе предусматриваются свежие и отварные овощи (морковь, капуста, томаты, зеленый горошек, кабачки), соки, фрукты.

Разрешаются мед, варенье, пастила, несдобное печенье, муссы, желе, кисели, винегрет, вымоченная сельдь.

Из диеты исключаются экстрактивные вещества, тугоплавкие жиры (сало, маргарин), жирные колбасы, свинина, жирная птица, жирные виды рыб, острые подливы, бобовые, острые сыры, чеснок, редька, редис, шоколад, торты, пирожные, копчености, грибы, орехи, хрен.

Ограничения в диете у больных гепатитом патогенетически оправданы только на протяжении первых 2 — 3 мес от начала заболевания. Однако снимать ограничения в диете нужно с учетом не только функционального состояния печени, но и наличия возможных нарушений со стороны желчевыводящих путей и ЖКТ. При затяжном течении гепатита ограничения в диете должны сохраняться на протяжении всего периода патологического процесса в печени.

При наличии симптомов интоксикации показано обильное питье некрепко заваренного чая с лимоном, молоком, медом, вареньем, питье отвара шиповника, фруктовых и ягодных соков, компотов, минеральной воды, 5 % раствора глюкозы.

Больные легкими формами вирусных гепатитов А и Е обычно не нуждаются в назначении медикаментозных средств. При среднетяжелых формах детям раннего возраста назначают инфузионную дезинтоксикационную терапию (5 % раствор глюкозы,

10 % раствор альбумина, реополиглокин), сорбенты (полифепан), внутрь — 5 % раствор магния сульфата, по показаниям — ферментные препараты. В период реконвалесценции при наличии дискинезии желчевыводящих путей можно применять желчегонные препараты.

Больным с прогредиентными формами гепатита В, а также больным с вирусными гепатитами С и D проводят терапию препаратами и индукторами интерферона. Больным с этими видами вирусных гепатитов назначают дезинтоксикационную терапию (внутривенно вводят 5 % раствор глюкозы, реополиглокин, альбумин), ингибиторы протеолиза, мочегонные лекарственные средства, антикоагулянты (под контролем коагулограммы и пробы Ли — Уайта); при наличии метаболического ацидоза показано введение щелочных растворов, при метаболическом алкалозе — 5 % раствор аскорбиновой кислоты. В комплексной терапии фульминантного вирусного гепатита используют плазмаферез, гемосорбцию, гипербарическую оксигенацию, хотя их эффективность не доказана.

Лечение молниеносного гепатита направлено на поддержание жизненно важных функций: водного баланса, дыхания и кровообращения, на борьбу с кровоточивостью, гипогликемией и печеночной энцефалопатией. Больным с молниеносной (фульминантно-^ формой гепатита ограничивают потребление белка, назначают лактулозу.

Профилактические мероприятия по предупреждению распространения гепатитов А и Е строятся с учетом трех звеньев эпидемической цепи: источника инфекции, путей ее передачи и восприимчивости организма. Однако существующий в настоящее время уровень диагностики гепатита А и Е не позволяет существенно влиять на первое звено эпидемической цепи данных заболеваний. Тем не менее после изоляции заболевшего все дети, имевшие контакт с больным, должны находиться под тщательным клиническим наблюдением в течение 35 сут со дня изоляции последнего больного. Прием новых детей в эти учреждения допускается с разрешения эпидемиолога при условии предварительного введения им иммуноглобулина.

В очаге гепатита А для выявления атипичных форм рекомендуется проводить определение в сыворотке крови (взятой из пальца) активности АлАТ и IgM-антител к вирусу гепатита А. Для прерывания путей передачи инфекции проводится строгий контроль за общественным питанием, качеством питьевой воды, соблюдением общественной и личной гигиены. При выявлении больного в очаге инфекции проводится текущая и заключительная дезинфекция.

Среди мероприятий, направленных на повышение невосприимчивости к инфекции, определенное значение имеет введение

нормального иммуноглобулина с высоким содержанием антител к вирусу гепатита А (1: 10 000 и выше). Против гепатита А разработаны культуральные вакцины. В России зарегистрирована инактивированная вакцина аваксим («Пастер Мерье Коннот», Франция). Препарат выпускается в виде индивидуальных шприц-доз (0,5 мл). Схема прививок состоит из двух инъекций с интервалом 6—18 мес независимо от возраста.

В комплексе профилактических мероприятий гепатитов В, С и D важнейшее значение имеют меры, направленные на предупреждение заражения вирусом гепатита при переливаниях крови и проведении лечебно-диагностических парентеральных манипуляций. Все доноры обследуются на наличие антигенов гепатита В. От донорства отстраняются лица, перенесшие гепатит вне зависимости от срока давности. Неспецифическую профилактику гепатита В проводят с применением одноразовых инструментов при манипуляциях.

Прерывание естественных путей передачи вируса гепатита В обеспечивают санитарно-гигиенические меры: индивидуализация всех предметов личной гигиены (мочалки, расчески, зубные щетки и др.) и их раздельное хранение, выполнение правил личной гигиены, предупреждение микротравм в быту. В целях профилактики гепатита В проводится вакцинация (см. гл. 4).

Прогноз при гепатите А, возникшем на фоне полного здоровья, почти всегда благоприятный. Заболевание заканчивается выздоровлением. При остром гепатите В полное выздоровление наблюдается у 95 % больных. Тем не менее при инфицировании детей до 1 года хроническое носительство вируса гепатита В регистрируется в 70—90 % случаев, при инфицировании в 4—6 лет — в 10—40 %, старше 7 лет — в 8 %. Носители HBsAg являются группой высокого риска по возникновению вирусного гепатита D. Летальность при остром гепатите В составляет 0,2—0,4 %. Прогноз при гепатите С и D серьезен. Почти у 80 % больных острым гепатитом С он трансформируется в хроническую форму, а у 15 % формируется цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома. При дельта-суперинфекции часто формируются хронический агрессивный гепатит и цирроз печени. При вспышках острого гепатита Е риск перехода в хроническую форму повышен у новорожденных и детей 1-го года жизни. Летальность при остром гепатите Е в Индии и Юго-Восточной Азии у детей составляет 0,1—2,0 %, повышаясь у беременных женщин до 20 %.

9.4. Герпесвирусные инфекции

Герпесвирусные инфекции — группа антропонозных инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами герпеса человека 1 —

8-го типов, характеризующихся способностью к персистенции, латенции, разнообразным цитопатическим эффектам и протекающих в виде инаппарантных, субклинических и клинически манифестных форм с полиорганными поражениями.

Персистенция — это способность возбудителей непрерывно или циклично размножаться в инфицированных клетках тропных тканей (нервных клетках регионарных ганглиев чувствительных нервов, системе мононуклеарных фагоцитов, в клетках слюнных желез, почек и других органов), что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Латенция — это одна из фаз персистенции. В латентной фазе экспрессируется ограниченное число вирусных генов, продукты которых поддерживают вирус в неактивном состоянии.

Этиология

Возбудителями герпесвирусных инфекций являются ДНК-содержащие вирусы, входящие в семейство *Herpesviridae*. Из более чем 80 известных представителей данного семейства для человека патогенны восемь. Эти вирусы получили название «герпесвирусы человека». Все они имеют ряд общих признаков, главными из которых являются строение вириона, структура геномной молекулы (ДНК) и ее стратегия в зараженных клетках.

Вирионы герпесвирусов представляют собой довольно крупные для вирусов частицы (150 — 250 нм), которые состоят из нуклеокапсида (кор) кубической симметрии и наружной оболочки (суперкапсид). Между ними находится аморфный слой — тегамент (от англ. *tegament* — оболочка, покров), содержащий белки, необходимые для инициации репликативного процесса. Герпесвирусы практически неотличимы друг от друга даже под электронным микроскопом, но различаются по антигенным свойствам.

Герпесвирусы человека на основании строения генома и по особенностям поведения в клеточных культурах разделены на три подсемейства: *a* (*Alphaherpesviruses*), *β* (*Betaherpesviruses*), *γ* (*Gammaherpesviruses*). Вирусы, входящие в подсемейство, обладают высокой степенью гомологии генома друг с другом и стимулируют перекрестные серологические реакции (табл. 9.3).

Альфа-вирусы (вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (род *Simplex virus*) и ветряной оспы/опоясывающего лишая, или вирус герпеса человека 3-го типа (род *Varicella virus*)) характеризуются коротким циклом развития, размножаются в эпителиальных клетках и фибробластах, персистируют в нейронах паравертебральных сенсорных ганглиев и лейкоцитах. Основное цитопатическое действие, оказываемое α-вирусами, — цитолитическое.

Бета-вирусы имеют длинный репликативный цикл, вызывают образование крупных клеток. К числу (3-вирусов относятся вирусы герпеса человека 5-го, 6-го и 7-го типов.

Вирус герпеса 5-го типа, или ЦМВ, обладает цитомегалическим цитопатическим эффектом. Он хорошо культивируется в фибробластах человека. Цикл развития составляет 48 ч, но его цитопатическое действие проявляется лишь через 30 — 50 сут. Процесс репликации вируса условно разделяют на три стадии, конечным итогом каждой из которых является синтез специфических белков, чья идентификация используется в диагностике инфекции. Цитомегаловирус тропен к широкому спектру клеток (моноцитам, макрофагам, клеткам слюнных желез, нейрцитам, гепатоцитам). В латентном состоянии ЦМВ находится в эндотелиоцитах сосудов микроциркуляторного русла и Т-лимфоцитах.

Вирус герпеса человека 6-го типа — это панлимфотропный вирус (род *Roseolovirus*), инфицирующий несколько типов иммунных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, моноциты, макрофаги, а также мегакариоциты, клетки ЦНС.

Таблица 9.3

Герпесвирусы человека (по А.Н.Маянскому, 2006)

Подсемейство	Род	Официальное название	Общепотребительное название
Alpha-herpesvirus	Simplex virus	Вирус герпеса человека 1 (ВГЧ-1)	Вирус простого герпеса 1-го типа
		Вирус герпеса человека 2 (ВГЧ-2)	Вирус простого герпеса 2-го типа
	Varicello Beta-herpesvirus	Вирус герпеса человека 3 (ВГЧ-3)	Varicella/Zoster-virus (вирус ветряной оспы/ опоясывающего лишая)
Beta-herpesvirus	Cytomegalovirus	Вирус герпеса человека 5 (ВГЧ-5)	Цитомегаловирус
	Roseolovirus	Вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6)	Вирус герпеса человека 6-го типа
		Вирус герпеса человека 7 (ВГЧ-7)	Вирус герпеса человека 7-го типа
Gamma-herpesvirus	Lymphocryptovirus	Вирус герпеса человека 4 (ВГЧ-4)	Вирус Эпштейна — Барр
	Rhadinovirus	Вирус герпеса человека 8 (ВГЧ-8)	Вирус герпеса человека 8-го типа

Первичной мишенью ВГЧ-6 являются СВ4⁺-клетки, что сближает его с ВИЧ. В латентной форме ВГЧ-6 сохраняется в моноцитах/макрофагах. По антигенности и биологическим свойствам ВГЧ-6 подразделяется на субтипы А и В. Субтип А обладает более выраженным цитолитическим действием. Он присутствует в моноцитах периферической крови у 44 % детей Центральной Африки, а у пациентов Северной Америки его чаще обнаруживают в ткани легкого. Субтип А чаще вызывает лимфомы, субтип В — внезапную экзантему.

Вирус герпеса человека 7-го типа (род *Roseolovirus*) обладает тропизмом к Т-лимфоцитам. Высокая степень его гомологии с ВГЧ-6 затрудняет серодиагностику из-за перекрестно реагирующих антител.

Гамма-вирусы имеют вариабельный цикл репродукции, обладают лимфотропностью, лимфопролиферативным и онкогенным действием. В группу у-вирусов включены ВГЧ-4 и ВГЧ-8.

Вирус герпеса человека 4-го типа (род *Lymphocryptovirus*) — это вирус Эпштейна—Барр, выделенный в 1964 г. из биоптата пациентов с лимфомой Беркитта английским вирусологом М. Эпштейном и канадским вирусологом И. Барр. В процессе репликации вируса экспрессируется свыше 70 различных вирусспецифических белков. К настоящему времени выделены группы иммуногенных белков, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию и форму инфекции. К этим белкам относятся: ЕА (early antigen) — ранний антиген, включает белки p54, p138; EBNA (Epstein — Barr nuclear antigen) — ядерный антиген, белок p72; УСА (Viral capsid antigen) — капсидный антиген, включает комплекс белков — p150, p18, p23.

Вирус герпеса человека 8-го типа (род *Rhadinovirus*) выделен в 1994 г. из пораженной кожи больного саркомой Капоши, страдающего СПИДом. Этот вирус характеризуется высокой вариабельностью. Вирус герпеса человека 8-го типа тропен к В-лимфоцитам и способен поражать эндотелиальные клетки.

Герпесвирусы относительно нестабильны при комнатной температуре, термолабильны и быстро инактивируются растворителями и детергентами.

Эпидемиология

Герпесвирусные инфекции — самые распространенные инфекции человека. Их резервуаром и источником могут быть вирусоносители и больные манифестными, стертыми и латентными формами заболевания. Механизмы передачи многочисленны: капельный, контактный, гемоконтактный. Вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая потоком воздуха может переноситься на боль-

шие расстояния. Заражение другими герпесвирусами (ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) происходит при тесном контакте. Заболевания, вызываемые вирусом Эпштейна—Барр и ЦМВ, даже получили название «болезнь поцелуев».

Цитомегаловирусная инфекция может иметь фекально-оральный механизм передачи, а герпетическая инфекция, вызываемая ВПГ-2 типа, ЦМВ-инфекция, инфекция вируса Эпштейна—Барр и инфекция, вызываемая ВГЧ-8, — половой. Цитомегаловирус может передаваться через грудное молоко. Заражение ЦМВ и ВЭБ может произойти при гемотрансфузиях и трансплантации органов.

Вирус простого герпеса 2-го типа, вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая, ЦМВ передаются и вертикально. В таких случаях плод чаще инфицируется во время прохождения по родовым путям. При этом входными воротами для вируса являются носоглотка, кожа, глаза плода. Риск заражения плода зависит от уровня материнских нейтрализующих антител, длительности безводного периода, применения инструментов во время родов. При генитальном герпесе у беременных вирус может проникать в полость матки восходящим путем через цервикальный канал с последующим инфицированием последа и плода. Цитомегаловирус и вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая передаются трансплацентарно.

Заражение человека герпесвирусами происходит в детстве, и к зрелому возрасту до 90—95 % людей оказываются инфицированы вирусами этой группы. Интенсивность инфицирования зависит от возраста, страны, условий проживания, климатических условий. Дети из бедных семей заражаются герпесвирусами раньше, чем дети из обеспеченных, равно как и дети в развивающихся странах раньше, чем в развитых. Возможно, это обусловлено более тесным контактом с больными в условиях скученного проживания. С более тесным контактом может быть связана также большая распространенность герпесвирусных инфекций в зимнее время. В тропических странах сезонного распределения не наблюдается.

Первичная инфекция, вызываемая ВПГ-1, обычно развивается в детстве, а вызываемая ВПГ-2 — с началом половой жизни. Вирусом герпеса человека 6-го типа к 2—3 годам заражаются практически все дети независимо от социально-экономических факторов. Заражение ВГЧ-7 происходит также повсеместно, но обычно позднее, чем ВГЧ-6. Инфекция, вызываемая ВГЧ-8, широко распространенная среди ВИЧ-инфицированных, передается почти исключительно при гомосексуальных половых контактах.

Некоторые герпесвирусные инфекции относятся к группе эндемических болезней (лимфома Беркитта в Африке; рак носоглотки, ассоциированный с ВЭБ — в Китае).

К числу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с ВЭБ, но не имеющих эндемического распространения, относится лимфогранулематоз, который в значительной степени ассоциируется с возрастом: у детей до 9 лет, больных гранулематозом, инфицированность достигается 100%.

Патогенез и патоморфология

При герпесвирусных инфекциях входными воротами являются слизистые оболочки респираторного тракта, реже — другие слизистые оболочки. Из первичного очага вирус проникает в кровь. Начинается вирусемия с поражением различных органов и систем вследствие реализации различных цитопатических эффектов герпесвирусов. Развитие иммунитета, прежде всего клеточного, ограничивает первичную инфекцию, после чего в силу биологических особенностей вирус переходит в латентное состояние. Этому способствуют различные механизмы, с помощью которых герпесвирусы индуцируют вторичный иммунодефицит, ускользая от действия защитных механизмов организма хозяина (см. гл. 3). Первичная герпесвирусная инфекция чаще протекает в бессимптомной, иннапарантной форме.

Для закрепления в организме герпесвирусы пользуются «излюбленными» типами клеток, сохраняясь в них в виде копий кольцевидных ДНК автономно от хромосом. Сущностью патогенеза герпесвирусных инфекций является реактивация вируса, т.е. переход от персистенции к репликации. Вследствие реактивации, отражающей срыв контролирующих инфекцию иммунных механизмов хозяина, возникает вторичная инфекция, основным отличием которой от первичной инфекции является ее развитие у серопозитивных лиц.

Факторами, способствующими реактивации герпесвирусов, являются:

- прием цитостатиков, ГКС;
- переохлаждение;
- инсоляция;
- нахождение в условиях резких колебаний температуры воздуха и(или) воды;
- эмоциональный стресс;
- психические расстройства;
- физическое перенапряжение;
- резкая смена климатических поясов;
- голодание;
- операции;
- травмы;
- тяжелые инфекции другой этиологии.

Герпесвирусные инфекции относятся к оппортунистическим. В манифестной форме они проявляются у лиц с иммунодефицитом. Схема взаимодействия вирусов герпеса с организмом человека показана на рис. 9.2.

Как при первичной инфекции, так и при реактивации разные герпесвирусы вызывают идентичные цитопатические эффекты:

- 1) цитолитический;
- 2) цитомегалический;
- 3) лимфопролиферативных
- 4) онкогенный.

Реализация цитопатических эффектов герпесвирусов определяет клиническое своеобразие вызываемых ими инфекций.

Цитолитический эффект, приводящий к образованию везикул при инфекциях, вызываемых ВГЧ-1 и ВГЧ-2, ветряной оспе и опоясывающем герпесе (ВГЧ-3), морфологически проявляется некрозом эпителиоцитов кожи, слизистых оболочек. Вирус по аксонам выходит из нервных ганглиев, поражая участки кожи и слизистых оболочек, иннервируемых соответствующим нервом.

Клетками, в которых происходит латенция ВПГ-1, являются нейроны чувствительных ганглиев тройничного нерва, поэтому высыпания локализуются на лице. Вирус простого герпеса 2-го типа отличается повышенным тропизмом к эпителию гениталий. При этом ДНК вируса в латентной форме определяется в регионарных (сакральных) ганглиях задних корешков спинного мозга. Латенция вируса ветряной оспы/опоясывающего лишая происходит в межпозвоночных ганглиях, а также в ганглиях тройничного и лицевого нервов, в связи с чем вирус получает возможность для распространения по всему телу. При ветряной оспе поражению нейронов предшествует первичная вирусемия с поражением системы мононуклеарных фагоцитов, из которых вирус вновь поступает в кровь (вторичная вирусемия), поражая нейроны.

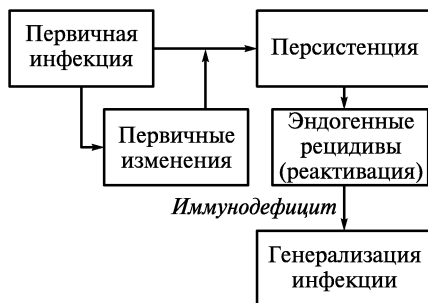


Рис. 9.2. Взаимодействие вирусов герпеса с организмом человека (по А.Н.Маянскому, 2006)

Цитомегалический метаморфоз клеток заключается в образовании в очагах поражения цитомегалов — клеток больших размеров (в 4 — 8 раз превышающих нормальные) с крупными внутриядерными включениями, отграниченными от ядерной мембраны бледным, не воспринимающим окраску ободком. Цитомегаловирус проявляет выраженную тропность к эпителиальным клеткам. Это подтверждается обнаружением цитомегалов в эпителии выводных протоков слюнных желез и проксимальных извитых канальцев почек, эпителии желчных протоков, выводных протоков поджелудочной железы, слизистой оболочки подвздошной и слепой кишки, бронхов и альвеол, щитовидной железы, эпендимы желудочков головного мозга, а также в клетках пучковой зоны коры надпочечников. Помимо этого вирус обнаруживают в гепатоцитах, нейронах, гладких мышцах сосудистой стенки. В ответ на инфицирование ЦМВ развивается моноклеарная и лимфоцитарная инфильтрация, окружающая очаги метаморфоза, возникают гранулемы с исходом в интерстициальный и кистозный фиброз, кальцификаты.

Наиболее выраженным морфологическим признаком инфицирования ВГЧ-6 является образование больших шарообразных клеток в инфицированных тканях.

Лимфопрролиферативный эффект лежит в основе развития инфекционного моноклеоза. Классическая форма данного заболевания свойственна ВЭБ. Вместе с тем инфекционный моноклеоз может развиваться у детей при инфицировании ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7. В патогенезе классического Эпштейна—Барр-вирусного инфекционного моноклеоза условно можно выделить три стадии:

- I стадия — проникновение вируса в лимфатические элементы носоглотки. Вирус Эпштейна —Барр — лимфотропный вирус, рецептором для него является молекула CD21, которая находится на В-лимфоцитах и фолликулярных дендритных клетках. Поражение вирусом лимфоидного глоточного кольца обуславливает возникновение нарушения носового дыхания без явлений ринита и выраженный тонзиллит;

- II стадия — пролиферация вируса и поликлональная иммуностимуляция. Вирус Эпштейна—Барр копирует свой геном в ядрах В-лимфоцитов, при этом под влиянием этого вируса происходит реактивация эндогенного ретровируса, продуктом которого является суперантиген. Синтез последнего приводит к антигеннеспецифической поликлональной стимуляции В-клеток, которая и лежит в основе клинических проявлений заболевания. Результатом пролиферации является появление таких клинических симптомов, как лимфаденопатия и спленомегалия. Индикаторами поликлональной стимуляции являются: 1) лимфоцитоз (представленный в начале заболевания активированными В-лимфоцитами), лимфаденопатия и спленомегалия; 2) появление в сыворотке крови

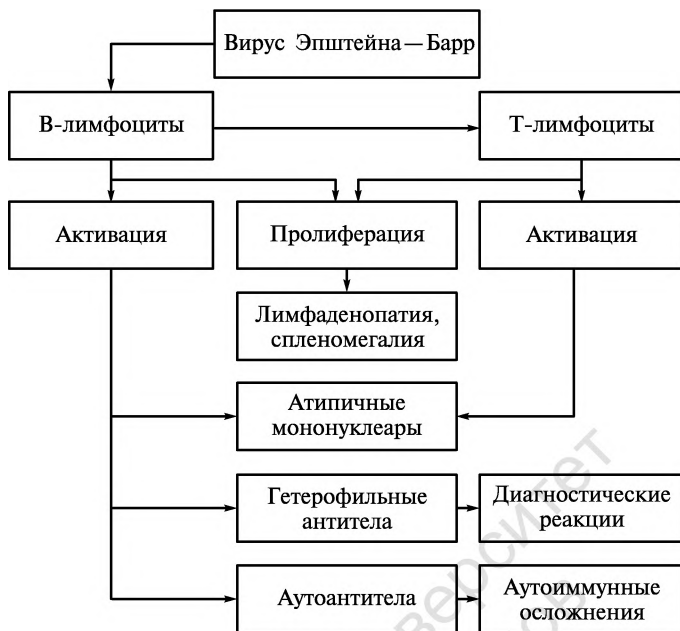


Рис. 9.3. Патогенез инфекционного мононуклеоза, обусловленного вирусом Эпштейна—Барр

гетерофильных антител, представляющих собой антитела к эритроцитам различных животных (лошади, барана, быка), что используют для диагностики заболевания; 3) появление аутоантител к различным органам и тканям, что определяет возможность аутоиммунных осложнений заболевания (гломерулонефрит, кардит, гемолитическая анемия, Тромбоцитопения, нейтропения);

- III стадия — развитие иммунного ответа на вирусную инфекцию. Реакцией на инфекцию является цитотоксический или клеточный иммунный ответ, при котором в ответ на появление зараженных клонов В-лимфоцитов происходит пролиферация и выход в кровь НК- и СБ8⁺-клеток. Это сопровождается увеличением в крови количества атипичных мононуклеаров, поскольку к атипичным мононуклеарам, представленным в начале заболевания активированными В-лимфоцитами, на III стадии добавляются НК- и СБ8⁺-клетки. За счет клеток-киллеров происходит цитоллиз инфицированных В-лимфоцитов и освобождение организма хозяина от инфекции. Схема патогенеза инфекционного мононуклеоза показана на рис. 9.3.

Инфекционный мононуклеоз, обусловленный ЦМВ и ВГЧ-6 и ВГЧ-7, по сравнению с Эпштейна—Барр-вирусным инфекционным мононуклеозом сопровождается меньшим числом атипич-

ных мононуклеаров, что связано с поражением только Т-лимфоцитов. Кроме того, для инфекционного мононуклеоза, связанного с ЦМВ и ВГЧ-6 и ВГЧ-7, не характерно образование гетерофильных антител, что также связано с биологией возбудителей.

Крайним выражением лимфопролиферативного цитопатического эффекта при ВЭБ-инфекции, является возникновение лимфопролиферативных заболеваний: лимфомы Беркитта и др. Вследствие действия продуктов генов ВЭБ в клетке индуцируется экспрессия блокатора апоптоза, гена *bcl-2*, и в результате клеточный клон, в который интегрировался вирусом, становится потенциально бессмертным. Претерпевая дальнейшую многошаговую экспрессию, данный клон становится злокачественным.

Онкогенным потенциалом помимо ВЭБ обладают также ВПГ-2, геном которого обнаруживают в трансформированных клетках карцином шейки матки, и ВГЧ-8. Вирус герпеса человека 8-го типа кодирует несколько генов, гомологичных генам человека, вовлеченных в процессы клеточной пролиферации, антиапоптоза, ангиогенеза, чем и определяется участие данного вируса в развитии саркомы Капоши.

Отмеченные цитопатические эффекты могут реализовываться как при постнатальных, так и при врожденных герпесвирусных инфекциях. Врожденные инфекции могут вызывать ВПГ-2, вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая, ЦМВ. Поражения, возникающие у эмбриона и плода под действием как герпесвирусов, так и других инфекционных агентов, зависят от сроков инфицирования и могут проявляться в виде гибели эмбриона (плода), возникновения эмбрио- или фетопатий, преждевременных родов.

Помимо цитопатических эффектов важная роль в патогенезе герпесвирусных инфекций отводится иммунопатологическим реакциям и механизмам. Данные реакции могут проявляться не только при различных формах инфекционных заболеваний, вызываемых герпесвирусами, но лежать в основе развития иммунопатологических осложнений и хронических неинфекционных заболеваний.

Цитомегаловирус, являясь слабым интерференогеном, способен вызывать поляризацию $Th0$ в сторону $Th2$, что сопровождается увеличением уровня общего и специфических IgE. Этот механизм лежит в основе возникновения бронхобструкции при цитомегаловирусных поражениях респираторного тракта, а возможно, и в основе тяжелых форм атопического дерматита. Обсуждают вклад данного вируса в развитие бронхиальной астмы у некоторых больных.

Аутоиммунные осложнения с поражением различных органов описаны при инфекциях, вызываемых ВЭБ. Цитомегаловирус — один из инфекционных агентов, вызывающих синдром Гийена—Барре. С ВГЧ-6 связывают развитие рассеянного склероза и других форм демиелинизирующих энцефалитов, тромбоцитопенической

пурпуры, саркоидоза, синдрома Шегрена. В последние годы появились данные о способности хронической вирусной инфекции, вызываемой ВГЧ-1, ВГЧ-2 и ЦМВ, стимулировать локальный и системный воспалительный ответ, который индуцирует и поддерживает повреждение сосудистого эндотелия, играя важную роль в атерогенезе.

В основе неспецифических бактериальных осложнений герпесвирусных инфекций лежит вторичный иммунодефицит, индуцированный указанными вирусами. Дети с персистирующими герпесвирусными инфекциями почти всегда включаются в группы часто и длительно болеющих детей.

Клиническая картина

Герпесвирусная инфекция, обусловленная ВГЧ-1 и ВГЧ-2. Это группа антропонозных заболеваний, известных как простой герпес.

Приобретенная герпетическая инфекция. У детей герпес чаще протекает в нетяжелых формах или бессимптомно; рецидивы протекают легче, чем первичная инфекция. Вирус простого герпеса 1-го типа поражает кожу лица и слизистые оболочки ротовой полости, ВПГ-2 — гениталии.

Инкубационный период длится 2—14 сут.

Самыми частыми формами герпеса у детей являются острый герпетический стоматит и гингивостоматит. Пик заболеваемости приходится на первые 5 лет жизни. Заболевание начинается остро с появления симптомов интоксикации, повышения температуры тела (вплоть до 40 °С). Одновременно с общими симптомами на слизистой оболочке щек, десен, языка, внутренней поверхности губ, мягкого и твердого нёба, нёбных дужках и миндалинах появляются типичные герпетические высыпания — сгруппированные везикулы (пузырьки) с серозным содержимым, окруженные венчиком гиперемии. Вследствие болезненности слизистых оболочек дети отказываются от еды и питья, что в тяжелых случаях может привести к обезвоживанию. Характерны гиперсаливация, неприятный запах изо рта. Пузырьки быстро вскрываются, образуя болезненные эрозии с остатками отслоившегося эпителия (афты). Увеличиваются в размерах и становятся болезненными регионарные лимфатические узлы. Болезнь длится 1—2 недели. Первичная герпетическая инфекция у детей нередко протекает с поражением респираторного тракта (ринофарингит, ларинготрахеит). Вирус простого герпеса 1-го типа обуславливает до 16% всех ОРВИ.

Поражение кожи в типичных случаях сопровождается появлением везикулезных элементов в области красной каймы губ (рис. 16, а

цв. вклейки), крыльев носа, ушных раковин. Реже в процесс вовлекаются другие области (кожа лба, шеи, туловища, конечностей). Появлению высыпаний часто предшествует ощущение зуда, жжения или боли. Прозрачное содержимое пузырьков постепенно мутнеет, а через несколько дней пузырьки вскрываются или подсыхают с образованием корочек. После отхождения корочек остается неярко выраженная пигментация. Образование везикул может сопровождаться увеличением регионарных лимфатических узлов.

Атипичные формы кожных проявлений простого герпеса многообразны. У некоторых больных основным симптомом становится резкий отек подкожной клетчатки и гиперемия (отечная форма). В ряде случаев высыпания локализуются по ходу нервных стволов, напоминая опоясывающий герпес, однако болевой синдром, характерный для последнего, отсутствует или выражен незначительно. Это зостероформный простой герпес.

Герпетиформная экзема (Капоши) встречается преимущественно у детей грудного и раннего возраста, страдающих атопическим дерматитом. Элементы герпетической сыпи при этой форме возникают на пораженных атопическим дерматитом участках кожи, поврежденной от расчесов и инфицированной бактериями (рис. 16, б цв. вклейки). Это обуславливает клиническое своеобразие заболевания.

Обычно экзема Капоши начинается остро и сопровождается повышением температуры тела до 40 °С, выраженной интоксикацией, нейротоксикозом. На фоне резкого подъема температуры появляется выраженный отек и нарастает эритема участков атопического дерматита. В последующие 6—12 ч появляются, последовательно подвергаясь эволюции, папулы, везикулы, пустулы. Содержимое везикул серозное или серозно-геморрагическое. Везикулы и пустулы при герпетиформной экземе имеют характерный вид: это высыпания 1—3 мм в диаметре куполообразной формы с пупкообразным западением в центре и воспалительным валиком на периферии. Обильные высыпания сгруппированы. Плотные расположенные элементы могут сливаться. По краям таких очагов располагаются изолированные пустулы. В процессе эволюции полостные элементы вскрываются, эрозии сливаются между собой, образуя большие по площади участки, лишенные эпидермиса.

Далее элементы подсыхают, покрываясь буровато-коричневыми геморрагическими корочками. При появлении герпетических элементов проявления атопического дерматита угасают и вновь усиливаются по мере исчезновения везикул и пустул. Прогноз при данной форме герпетической инфекции серьезен; летальность вследствие развития сепсиса достигает 10—20 %.

Язвенно-некротическая форма простого герпеса характеризуется образованием язв, достигающих 2 см в диаметре.

При геморрагической форме, свойственной больным с геморрагическими диатезами, содержимое пузырьков геморрагическое. При геморрагически-некротической форме возникают некрозы. Данные атипичные формы простого герпеса являются маркерами тяжелой иммуносупрессии.

При вторичной рецидивирующей инфекции у 90 % больных развивается герпетическое поражение глаз — офтальмогерпес. Он может быть изолированным или сочетаться с поражением кожи и слизистых оболочек. Обычно поражаются передние отделы глаза (поверхностный и глубокий кератит, кератоиридоциклит, иридоциклит), реже задние (хореоретинит, увеит). При кератоконъюнктивите на конъюнктиве, склере, роговице появляются типичные герпетические высыпания. Отмечают слезотечение, светобоязнь, блефароспазм, инъекцию сосудов склер. У детей при покраснении глаз с выраженной болью и светобоязнью без явлений бактериального конъюнктивита следует предполагать герпесвирусную инфекцию, если не выявлено других причин. Герпетическое поражение глаз прогностически опасно в связи с возможностью развития слепоты.

Генитальный герпес обычно развивается у сексуально активных подростков. Высыпания локализуются на слизистых оболочках половых органов, коже мошонки, промежности, внутренней поверхности бедер, реже на слизистой оболочке мочеиспускательного канала и мочевого пузыря. Появление высыпаний сопровождается умеренным повышением температуры тела, сильной болью, зудом, жжением, увеличением регионарных (паховых) лимфатических узлов. Рецидивы протекают легче первичной инфекции.

Поражение нервной системы может протекать по типу менингита, энцефалита, миелита, радикулита и сочетанных форм. Из них чаще встречается герпетический энцефалит, сопровождающийся некрозом коркового вещества головного мозга, кровоизлияниями. Летальность при этой форме достигает 20 — 50 %. Клиническая картина характеризуется высоким фебрилитетом, судорогами, симптомами отека-набухания головного мозга, нарушением сознания. У 70 % заболевших герпетический энцефалит протекает изолированно (без одновременного поражения кожи и слизистых оболочек), что затрудняет своевременную диагностику заболевания.

Висцеральный герпес чаще ассоциируется с иммунодефицитными состояниями и может проявляться развитием пневмонии, эзофагита, гепатита, панкреатита, энтероколита, нефрита как в сочетании с кожно-слизистыми поражениями, так и без них. Генерализованные формы герпетической инфекции характеризуются полиорганными поражениями.

Постнатальную герпетическую инфекцию дифференцируют с опоясывающим герпесом и ветряной оспой. Герпетический сто-

матит следует дифференцировать с герпетической ангиной энтеровирусной этиологии, грибковым стоматитом, герпетический кератит — с аденовирусным кератоконъюнктивитом. Генитальный герпес необходимо дифференцировать с первичным сифилисом (твердым шанкром). Твердый шанкр в отличие от герпетических высыпаний обычно одиночный, безболезненный и не сопровождается общими симптомами.

Врожденная герпетическая инфекция. Врожденная герпетическая инфекция чаще вызывается ВГЧ-2 при интранатальном (75 — 80 %) и антенатальном (5 %) инфицировании плода. Помимо этого у новорожденных детей в неонатальном периоде может возникнуть постнатально приобретенная герпетическая инфекция. При внутриутробном заражении у новорожденных отмечается триада симптомов:

- высыпания или рубцы на коже;
- поражения глаз;
- микроцефалия или гидроцефалия.

Выделяют три клинические формы неонатального герпеса:

1) локализованную форму (с поражением кожи, слизистых оболочек ротовой полости, глаз); 2) генерализованную форму; 3) герпетическое поражение ЦНС (энцефалит).

Локализованная форма с поражением кожи и слизистых оболочек рта и глаз встречается у 20 — 40 % больных неонатальным герпесом и характеризуется наличием единичных или множественных везикулярных элементов на разных участках тела при отсутствии признаков системной воспалительной реакции.

Элементы чаще появляются на 5 — 14-е сутки жизни. Герпетические поражения глаз проявляются в виде кератоконъюнктивита, увеита, хореоретинита, дисплазии сетчатки. При локализованной кожной форме герпес у детей 1-го года жизни часто имеет рецидивирующее течение.

Генерализованная форма возникает в 20 — 50 % случаев неонатального герпеса. Болезнь начинается обычно на 5 — 10-е сутки после рождения. Клиническая картина напоминает проявления неонатального сепсиса. Отмечаются вялое сосание, срыгивания, гипо- или гипертермия, апноэ, нарушения микроциркуляции. Клиническое состояние ребенка прогрессивно ухудшается. Характерно вовлечение в патологический процесс легких, печени и надпочечников (кровоизлияние в надпочечники). Регистрируются спленомегалия, гипогликемия, гипербилирубинемия, ДВС-синдром. У 50 — 65 % больных отмечаются симптомы герпетического менингоэнцефалита. Специфические высыпания на коже и слизистых оболочках появляются на 2 — 8-е сутки заболевания, однако у 20 % новорожденных с генерализованной формой кожные элементы отсутствуют.

Герпетическое поражение ЦНС (энцефалит) выявляется примерно в 30 % случаев заболевания. Клинические признаки появляются на 2 — 3-й неделе жизни. Начало заболевания характеризуется подъемом температуры, появлением вялости, чередующейся с эпизодами повышенной возбудимости, снижением аппетита. Вслед за этим быстро развиваются плохо купирующиеся фокальные или генерализованные судороги. При герпетическом поражении ЦНС у 40 — 60 % больных специфические высыпания на коже отсутствуют. Ликвор вначале может быть нормальным, затем увеличиваются содержание белка и плеоцитоз. Последний может быть как лимфоцитарным, так и смешанным.

Герпесвирусная инфекция, обусловленная ВГЧ-3. Источником инфекции является человек, больной ветряной оспой или опоясывающим герпесом.

Ветряная оспа. Приобретенная ветряная оспа. Это острое высококонтагиозное антропонозное инфекционное заболевание с доброкачественным течением. Больной заразен, начиная с последних 2 сут инкубационного периода и до 5 сут с момента появления последней везикулы. Заболевание протекает в типичной и атипичной формах.

При типичной форме инкубационный период продолжается 11 — 21 сут. Прдромальный период кратковременный (от нескольких часов до 1 — 2 сут). Он характеризуется появлением субфебрильной температуры тела, ухудшением общего состояния; иногда перед появлением специфических ветряночных элементов может возникнуть прдромальная сыпь (реш) скарлатиноподобного или кореподобного характера.

Начало заболевания обычно острое. Температура тела повышается до 37,5 — 38,5 °С, и почти одновременно возникает разгар болезни: появляются высыпания (рис. 17, а цв. вклейки). Особенностью является отсутствие какой-либо последовательности появления элементов: сыпь возникает на лице, волосистой части головы, туловище, конечностях, часто сопровождается зудом. У ряда детей высыпания появляются на слизистых оболочках. Первичный элемент ветряночной сыпи — мелкая макула розового цвета, быстро превращающаяся в папулу, а затем в везикулу с гиперемией вокруг нее. Ветряночные пузырьки располагаются на неинфильтрированной коже. Они имеют разную величину (от 1 до 5 мм в диаметре). Через 1 — 2 сут пузырьки подсыхают, на их месте образуются корочки, после отпадения которых рубцов не образуется.

Поскольку ветряночные элементы высыпают не одновременно, а с промежутками в 1 — 2 сут, на коже одновременно можно видеть элементы, находящиеся на разных стадиях развития: пятно, папулу, везикулу, корочку. Этот так называемый ложный полиморфизм сыпи является характерным признаком ветряной оспы. Каждое новое подсыпание сопровождается очередным повыше -

нием температуры тела. По мере подсыхания элементов сыпи нормализуются температура тела и общее состояние ребенка.

Существует несколько атипичных форм ветряной оспы.

Рудиментарная форма характеризуется малым количеством элементов сыпи, часто недостаточно развитых, на фоне нормальной или субфебрильной температуры. Эта форма болезни наблюдается у лиц, которым в инкубационном периоде ветряной оспы вводились препараты, содержащие специфические антитела (плазма, иммуноглобулин).

Пустулезная форма развивается при наслоении вторичной бактериальной инфекции. У больных возникают симптомы интоксикации, «вторая волна» лихорадки, мутнеет содержимое пузырьков. При этой форме на месте бывших высыпаний остаются рубчики. Разновидностью пустулезной формы является буллезная форма. При этой форме в результате развития бактериального импетиго наряду с обычными везикулами возникают большие пузыри с мутноватым содержимым. На рис. 17, б, в цв. вклейки показаны осложненные формы ветряной оспы.

Геморрагическая форма возникает у больных, имеющих выраженную тромбоцитопению. При этой форме содержимое пузырьков имеет геморрагический характер, появляются кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки. Могут возникнуть кровотечения.

Гангренозная форма развивается следующим образом: вначале в окружении геморрагических пузырьков появляется воспалительная реакция. На месте пузырьков впоследствии возникают участки некроза, покрытые кровянистыми корочками. После отпадения корочек обнажаются глубокие язвы с «грязным» дном и подрытыми краями. Язвы увеличиваются в размерах, сливаются между собой. Течение гангренозной формы длительное. Эта форма может осложниться развитием сепсиса. Гангренозная форма возникает у резко ослабленных, истощенных больных, при плохом уходе за ребенком.

Генерализованная (висцеральная) форма возникает у детей с выраженными иммунодефицитами. Она сопровождается развитием нейротоксикоза, ДВС-синдрома и часто заканчивается летальным исходом. При этой форме элементы ветряночной сыпи и очаги некроза появляются во внутренних органах (печени, легких, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, головном мозге) с соответствующими клиническими проявлениями.

Тяжесть ветряной оспы определяется выраженностью синдрома интоксикации и местными изменениями на коже и слизистых оболочках.

Легкая форма характеризуется повышением температуры до 38,5 °С, необильными высыпаниями. Сыпь держится 2 — 3 сут и исчезает бесследно. При среднетяжелой форме температура тела повышается до 38,6 — 39,5 °С, держится в течение 3 — 5 сут, высы-

пания обильные, в том числе на слизистых оболочках. Новые элементы сыпи продолжают появляться в течение 5 — 7 сут. После отпадения корочек остается кратковременная пигментация. Тяжелая форма сопровождается развитием нейротоксикоза (чаще в виде гипертермического синдрома). Высыпания обильные, крупные, «застывшие» на везикулезной стадии развития. Они располагаются как на коже, так и на слизистых оболочках. После исчезновения высыпаний могут оставаться рубчики.

При ветряной оспе различают неспецифические и специфические осложнения. Самые частые неспецифические осложнения ветряной оспы — заболевания, обусловленные *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. К числу неспецифических вторичных бактериальных осложнений относятся импетиго, в том числе буллезное, флегмона, стрептококковый некротический фасциит (часто развивается при использовании при ветряной оспе в качестве жаропонижающего средства ибупрофена), абсцессы, остеомиелит, гнойный артрит, пневмония, сепсис.

К специфическим осложнениям ветряной оспы относятся поражения внутренних органов (острый стенозирующий ларинготрахеит и ларинготрахеобронхит, пневмония, миокардит, нефрит, гепатит), нервной системы (энцефалит, церебеллит, серозный менингит, поперечный миелит, синдром Рея, синдром Гийена—Барре), Тромбоцитопения. Мозжечковая атаксия, являющаяся проявлением церебеллита (поражения мозжечка), — самое частое и характерное поражение ЦНС при ветряной оспе. Обычно она проходит без лечения, появляясь как после высыпаний, так и предшествуя им. Энцефалит может протекать по-разному. Синдром Рея развивается при использовании при ветряной оспе в качестве жаропонижающего средства ацетилсалициловой кислоты. Тромбоцитопения проявляется кровоизлияниями в везикулы, носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, гематурией; возможно возникновение кровоизлияния в мозг.

Ветряную оспу дифференцируют с разными формами стрептодермии (импетиго), энтеровирусной инфекцией (герпангина, вирусная пузырьчатка полости рта и конечностей), строфулюсом, простым герпесом, укусами насекомых. Отличить ветряночные элементы от укусов комаров иногда бывает сложно. В таких случаях дифференциации помогают данные эпидемиологического анамнеза, указания на возможность укусов, отсутствие лихорадки, интоксикации, характерной эволюции элементов.

Врожденная ветряная оспа. Проявления врожденной ветряной оспы зависят от срока инфицирования беременной. При ее заражении в первой половине беременности риск развития фетального синдрома ветряной оспы составляет в среднем 2 %. Поражение плода проявляется рубцами и другими дефектами кожи, гипоплазией конечностей, микроцефалией, атрофией коры го-

ловного мозга, судорогами, хориоретинитом, микрофтальмией. Могут появиться синдром Горнера и другие нарушения функции черепных нервов.

Если ветряная оспа развивается у беременной за 4 сут и менее перед родами или в течение 2 сут после родов, у новорожденного может появиться тяжелая форма ветряной оспы, в том числе генерализованная.

Если мать заболела более чем за 4 сут до родов, у нее успевают образоваться специфические антитела IgG, которые, проникнув через плаценту, хотя и не защитят ребенка от инфекции, но предотвратят ее тяжелое течение. Дети матерей, перенесших ветряную оспу во время беременности, или дети, заболевшие ею в первые месяцы жизни, могут уже в первые годы жизни заболеть опоясывающим лишаем.

Опоясывающий лишай. Опоясывающий лишай (опоясывающий герпес, herpes zoster) — инфекционное заболевание, развивающееся в результате реактивации ВГЧ-3. Болезнь характеризуется лихорадкой, интоксикацией, выраженным болевым синдромом и появлением везикулезных высыпаний, сгруппированных по ходу нервных стволов.

У детей опоясывающий лишай встречается относительно редко. Риск его возникновения повышен у детей со злокачественными новообразованиями и больных СПИДом. В первые 2 года жизни заболевание обычно обусловлено перенесенной в первые месяцы жизни ветряной оспой или ветряной оспой у матери во время беременности.

Клинические проявления типичной формы заболевания обусловлены поражением нервных ганглиев (шейных, грудных, пояснично-крестцовых и др.).

Заболевание начинается остро с лихорадки, симптомов интоксикации и выраженных жгучих болей в местах будущих высыпаний. Через 3 — 4 сут появляется характерная сыпь — группы тесно расположенных пузырьков величиной 3 — 5 мм, наполненных прозрачным содержимым, со склонностью к сливанию (рис. 18 цв. вклейки). Высыпания при опоясывающем лишае строго односторонние на гиперемизированной инфильтрированной коже, локализуются по ходу пораженного нервного ствола, нарастают с 1-х по 9-е сутки. С появлением сыпи боль постепенно уменьшается. Через несколько суток содержимое пузырьков мутнеет, эритематозный фон бледнеет. После подсыхания пузырьков образуются корочки. Иногда наблюдаются повторные высыпания пузырьков, регионарный лимфаденит.

При поражении тройничного (гассерова) узла высыпания локализуются по ходу ветвей тройничного нерва (на слизистых оболочках глаза, носа, коже лица). Поражения глаз включают в себя вирусный кератит, иридоциклит, эписклерит, язву роговицы.

Поражение коленчатого узла (синдром Рамзая — Ханта) сопровождается высыпанием пузырьков в наружном слуховом проходе, на ушной раковине и вокруг нее. Отмечаются неврит ушного и лицевого нервов, сильные невралгические боли в области уха, паралич лицевого нерва.

Атипичные формы опоясывающего лишая включают в себя: стертую (местные признаки не выражены), abortивную (с папулезной сыпью), гангренозную, буллезную, геморрагическую (высыпания сходны с таковыми при атипичных формах ветряной оспы) и генерализованную формы (высыпания располагаются не только по ходу нервных стволов, но и на других участках тела). При всех формах опоясывающего лишая могут поражаться вегетативные ганглии, следствием чего является возникновение вазомоторных и вегетативных расстройств (задержка мочеиспускания, запоры и др.).

Дифференциальная диагностика в начале заболевания (до появления высыпаний) проводится с такими заболеваниями, как энтеровирусная миалгия, плеврит, инфаркт легкого, острый холецистит, острый аппендицит. В периоде высыпаний опоясывающий лишай дифференцируют с простым герпесом, экземой, ветряной оспой.

Эпштейна — Барр-вирусная инфекция. Заболевания, ассоциированные с вирусом Эпштейна—Барр, могут быть как первичными, так и вторичными. К вариантам первичной инфекции относятся инфекционный мононуклеоз и редко встречающийся X-сцепленный лимфопролиферативный синдром. У большинства детей первичная Эпштейна—Барр-вирусная инфекция протекает бессимптомно.

Вариантами вторичной инфекции являются онкологические и онкогематологические заболевания. Вторичная Эпштейна —Барр-вирусная инфекция возникает в результате реактивации вируса у предрасположенных лиц.

Инфекционный мононуклеоз. Это антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна—Барр, характеризуется лихорадкой, интоксикацией, лимфаденопатией, поражением ротоглотки, гепато- и спленомегалией, появлением в крови атипичных мононуклеаров и гетерофильных антител. Развитие инфекционного мононуклеоза при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр, определяется такими конституциональными факторами, как возраст и раса.

В раннем детстве инфекционный мононуклеоз переносят менее 10 % инфицированных детей, в возрасте 15 — 24 лет инфекционный мононуклеоз клинически проявляется у 50 — 75 % инфицированных. Частота клинических проявлений инфекционного мононуклеоза среди белого населения по сравнению с другими расами в 30 раз выше.

Инкубационный период варьирует от 5 — 21 сут до 1 — 2 мес. Начало заболевания чаще острое, сопровождается высоким подъемом температуры тела до высоких цифр, однако весь клинический симптомокомплекс развивается лишь к концу 1-й недели. Реже заболевание начинается постепенно: у больных в течение 2 — 5 сут наблюдаются общее недомогание, головная боль, боль в животе, субфебрильная температура, небольшие катаральный явления в верхних дыхательных путях.

Разгар болезни характеризуется высокой температурой тела (38 — 40 °С, сопровождающейся у некоторых детей ознобами), поражением ротоглотки, увеличением лимфатических узлов, печени, селезенки. Какой-либо специфичной температурной кривой при этом заболевании нет. Температура тела иногда снижается критически, но чаще — литически; нормализация температуры обычно совпадает с улучшением общего состояния больного и исчезновением других проявлений заболевания.

Важным клиническим симптомом является увеличение лимфатических узлов, особенно позади грудино-ключично-сосцевидной мышцы, располагающихся «цепочкой». Они могут увеличиваться до такой степени, что становятся видимыми. Цвет кожи над ними не изменен, однако вокруг может выявляться пастозность тканей (см. рис. 19, б цв. вклейки). На ощупь узлы плотноватые, эластической консистенции, слабо болезненны, не спаяны между собой и окружающими тканями; их нагноения не происходит. При Эпштейна—Барр-вирусной инфекции лимфатические узлы сохраняются увеличенными до 3 недель и более. Параллелизма в увеличении шейных лимфатических узлов и характере изменений в ротоглотке не отмечается: нередко наблюдается значительное увеличение узлов при слабовыраженной ангине, в то время как при выраженных изменениях в ротоглотке их увеличение может быть весьма умеренным. Лимфатические узлы других групп при инфекционном мононуклеозе увеличиваются редко.

К постоянным проявлениям инфекционного мононуклеоза относится поражение ротоглотки и глотки. У 90 % больных наблюдается увеличение и отечность небных миндалин, язычка (uvula). Иногда миндалины бывают настолько отечны, что соприкасаются между собой, затрудняя глотание. В связи с поражением носоглоточной миндалины появляются заложенность носа, затруднение носового дыхания, сдавленность голоса, храпящее дыхание полуоткрытым ртом. При всем этом выделения из носа отсутствуют. Задняя стенка глотки отечна, гиперемирована, зерниста (за счет гиперплазии лимфоидной ткани), покрыта густой слизью. Гиперемия зева (миндалин, язычка (uvula), дужек) обычно выражена умеренно, боль в горле незначительна.

У детей при инфекционном мононуклеозе нередко с 1-х суток болезни (реже 3 — 4-х суток) на небных и носоглоточной минда-

линах появляются разные по величине и характеру наложения в виде островков и полосок (рис. 19, *а* цв. вклейки). Иногда они сплошь покрывают нёбные миндалины. Наложения чаще бывают беловато-желтого или грязно-серого цвета. Они рыхлые, бугристые, шероховатые, легко снимаются. Ткань миндалин после их снятия не кровоточит. При попытке снять пинцетом наложения могут крошиться и рваться; они легко растираются между предметными стеклами. Ангина при инфекционном мононуклеозе чаще фолликулярная, реже — некротическая.

Патогномичным проявлением инфекционного мононуклеоза является гепатолиенальный синдром (рис. 19, *б* цв. вклейки). Гепатомегалия наблюдается практически у всех заболевших. Размеры печени увеличиваются с 1-х суток и достигают максимума к 4—10-м суткам. Край печени плотный, острый; при пальпации она слегка болезненна. В последующем печень уменьшается до нормальных размеров, но более медленно, чем протекает обратная инволюция других симптомов заболевания. У большинства детей нормализация размеров печени происходит только к концу 1-го — началу 2-го месяца от момента заболевания.

Увеличение селезенки — один из ранних симптомов инфекционного мононуклеоза, обусловленного ВЭБ. Максимальная величина органа наблюдается на 4—10-е сутки болезни. У половины детей селезенка перестает прощупываться к концу 3-й недели, но у некоторых она остается увеличенной в течение нескольких месяцев.

К числу других проявлений инфекционного мононуклеоза относятся боль в животе (нередко сочетающаяся с диареей) и полиморфная экзантема. Последняя часто возникает после включения в комплекс терапии антибиотиков — ампициллина, цефалоспоринов. Механизм развития сыпи неизвестен; аллергия к антибиотикам в последующем у таких пациентов отсутствует.

Критериями тяжести инфекционного мононуклеоза являются: выраженность синдрома интоксикации; степень увеличения лимфатических узлов, печени и селезенки; выраженность местных изменений в ротоглотке; количество атипичных мононуклеаров.

Осложнения инфекционного мононуклеоза возникают относительно редко. Неспецифические осложнения обусловлены присоединением вторичной бактериальной инфекции (стрептококковый тонзиллит, пневмония, отит и др.).

Специфические осложнения инфекционного мононуклеоза развиваются за счет нескольких механизмов.

1. Гиперплазия лимфоидной ткани, вызываемая вирусом Эпштейна-Барр, может приводить к механическим последствиям в виде обструкции верхних дыхательных путей (гортани), сопровождающейся тяжелой дыхательной недостаточностью. В очень редких случаях на 2—3-й неделе заболевания может произойти

разрыв резко увеличенной селезенки, который провоцируют неосторожная пальпация, травмы.

2. Вирус Эпштейна—Барр у лиц с иммунодефицитом может вызывать поражение внутренних органов, в результате чего возникают миокардит, пневмония, плеврит, гломерулонефрит, панкреатит, гепатит, орхит, энцефалит, миелит, менингит.

3. Вирус Эпштейна—Барр способен индуцировать выработку перекрестно реагирующих с тканями организма антител. Данный механизм лежит в основе таких состояний, как иммунные цитопении (аутоиммунная гемолитическая анемия, Тромбоцитопения, нейтропения), апластическая анемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ГУС, а также синдром Гийена —Барре, параличи черепных нервов, периферические нейропатии, неврит зрительного нерва.

Дифференциальная диагностика инфекционного мононуклеоза Эпштейна —Барр-вирусной этиологии проводится с мононуклеозом другой этиологии, а также ОРВИ, дифтерией ротоглотки, стрептококковым фарингитом, эпидемическим паротитом, туберкулезом, сепсисом, лейкозами.

Лимфома Беркитта. Эта злокачественная лимфоидная опухоль локализуется, как правило, вне лимфатических узлов в разных органах и тканях (верхняя челюсть, почки, яичники, печень, нервная система).

Заболевание начинается остро с подъема температуры и общинфекционных симптомов. На этом фоне в области нижней челюсти появляется опухолевидный узел, который быстро увеличивается в размерах, инфильтрирует мягкие ткани, разрушает кости, вызывая выпадение зубов, деформацию носа, челюсти, нарушения глотания и дыхания. Процесс склонен к быстрой генерализации с поражением костей, появлением вторичных неврологических расстройств.

Нозофарингеальная карцинома. Эта злокачественная опухоль с локализацией на латеральной стороне полости носа прорастает в носоглотку и метастазирует в подчелюстные лимфатические узлы. С ростом опухоли у больных снижается слух, появляются боли с иррадиацией в височную область, общетоксические симптомы, невралгия ветви тройничного нерва.

X-сцепленный лимфопролиферативный синдром. Это редкое наследственное заболевание относится к группе первичных иммунодефицитов. В его основе лежит нарушение нормальной кооперации Т- и В-лимфоцитов в ходе иммунного ответа на вирус Эпштейна—Барр. Заболевание встречается только у мальчиков. Описано четыре варианта данного синдрома:

1) тяжелый фульминантный гепатит (у 60 % больных заканчивается летальным исходом в связи с развитием некроза печени и печеночной недостаточности);

- 2) злокачественные лимфомы, В-клеточные лейкозы;
- 3) парциальная красноклеточная анемия;
- 4) дисгаммаглобулинемии с дефицитом иммуноглобулинов различных классов.

Хроническая Эпштейна—Барр-вирусная инфекция. У детей это заболевание возникает крайне редко. Оно проявляется лихорадкой, фарингитом, головной болью, утомляемостью, панцитопенией, лимфаденопатией, паренхиматозным поражением легких, неврологической патологией и стойким нарушением функции печени.

У детей раннего возраста клиническими симптомами хронической ВЭБ-инфекции чаще являются сыпь, увеличение размеров печени и селезенки, отставание в росте, средний отит и рецидивирующий фарингит. Иногда единственными проявлениями инфекции могут быть длительная лихорадка, поражение ЦНС, гематологические изменения.

Цитомегаловирусная инфекция. Эта антропонозная оппортунистическая инфекция с многочисленными путями передачи вызывается ЦМВ (ВГЧ-5), сопровождается цитомегалическим клеточным метаморфозом и характеризуется полиморфными полиорганными клиническими проявлениями, возникающими ante- или постнатально.

Приобретенная ЦМВ-инфекция. Инкубационный период длится от 15 сут до 3 мес. Клинические проявления определяются состоянием иммунитета.

Цитомегаловирусная инфекция у иммунокомпетентных лиц. У этой группы пациентов ЦМВ-инфекция протекает в трех формах: латентной (инаппарантной), локализованной (сиалоаденит) и генерализованной (цитомегаловирусный мононуклеоз). Наиболее частой формой приобретенной ЦМВ-инфекции у иммунокомпетентных лиц является латентная, о чем свидетельствует почти полное инфицирование ЦМВ к подростковому возрасту без отчетливых анамнестических указаний на перенесенную острую ЦМВ-инфекцию со специфическими клиническими проявлениями.

Цитомегаловирусный сиалоаденит характеризуется изолированным увеличением размеров слюнных желез (чаще околоушных) и умеренно выраженным синдромом интоксикации. Дифференциальный диагноз проводится с эпидемическим паротитом.

Цитомегаловирусный мононуклеоз развивается чаще в подростковом возрасте при контактном пути передачи либо после трансплантации внутренних органов, переливания крови. Переливание крови может явиться источником инфицирования и новорожденных детей. Инфекционный мононуклеоз, вызванный ЦМВ, чаще по сравнению с Эпштейна—Барр-вирусным инфекционным мононуклеозом сопровождается выраженной интоксикацией, озно-

бом с проливноными потоами, болями в животе, сыпью, в том числе после приема (3-лактаамных антибиотиков. В то же время фарингит, шейная лимфаденопатия, спленомегалия и гепатомегалия встречаются реже.

Цитомегаловирусная инфекция у лиц с иммунодефицитами. У лиц с первичным иммунодефицитом, вторичной иммунологической недостаточностью, а также у детей с конституциональным иммунодефицитом (период новорожденности и грудной возраст) проявления ЦМВ-инфекции разнообразны. У лиц с первичными иммунодефицитами эта инфекция отличается полиморфностью и полиорганностью поражений. Диссеминация возбудителя приводит к поражению различных органов. По образному выражению ЦМВ-инфекция уподобляется некоему мифическому чудовищу с безграничными возможностями изменять свой облик. Выделяют шесть форм ЦМВ-инфекции у лиц с иммунодефицитами:

- 1) легочную;
- 2) церебральную;
- 3) глазную;
- 4) печеночную;
- 5) желудочно-кишечную;
- 6) почечную.

У одного ребенка может возникать комбинация поражений (комбинированная форма).

Легочными проявлениями ЦМВ-инфекции являются интерстициальная пневмония, бронхиолит, в том числе с исходом в хронический Облитерирующий бронхиолит, фиброз легких. Дифференциальная диагностика проводится с пневмониями и бронхиолитами другой этиологии.

Энцефалит при ЦМВ-инфекции встречается редко, но из-за тяжести течения должен рассматриваться в качестве дифференциального диагноза при любом энцефалите неясной этиологии. Наиболее часто цитомегаловирусный энцефалит встречается у больных СПИДом. Он ассоциируется с деменцией или поражением черепных нервов. Помимо энцефалита ЦМВ может явиться причиной синдрома Гийена—Барре.

Цитомегаловирусный ретинит — распространенная форма потери зрения у больных с ослабленным иммунитетом. Процесс начинается с появления мелких мутных очагов некроза сетчатки, позже возникают кровоизлияния, периваскулярные инфильтраты, отек сетчатки. Заболевание дифференцируют с поражением глаз, обусловленным *Toxoplasma gondii*, вирусами герпеса человека других типов, грибами.

Печеночная форма проявляется клиническими симптомами подостро протекающего холестатического гепатита. Холестатический характер поражения печени обусловлен тропностью ЦМВ к эпите-

лию желчных протоков, в которых образуются клетки-цитомегалы, механически нарушающие отток желчи. Клиническая картина характеризуется желтухой с кожным зудом, гепатомегалией. При обследовании выявляются гипербилирубинемия, повышенное содержание в крови маркеров холестаза (щелочная фосфатаза) при незначительном увеличении содержания маркеров цитолитического поражения печени. Цитомегаловирусный гепатит дифференцируют с гепатитами другой этиологии и билиарной атрезией.

Цитомегаловирус способен поражать ЖКТ на разных уровнях. В связи с этим у больных могут развиваться эзофагит, гастрит, дуоденит, колит, проктит, панкреатит. Типичными клиническими проявлениями у детей являются тошнота, рвота, резкое снижение аппетита, болезненность в эпигастральной области, замедленное опорожнение желудка, жидкий стул с положительной пробой на скрытую кровь, а также нарушение толерантности к углеводам и жирам. В тяжелых случаях часто наступает дегидратация.

Дифференциальный диагноз проводится с кишечными инфекциями другой этиологии.

При цитомегаловирусном поражении почек развивается гломерулонефрит или тубулоинтерстициальный нефрит. У больных отмечаются непостоянные протеин- и лейкоцитурия. На ранних стадиях поражение почек диагностируется редко.

Цитомегаловирус у лиц с иммунодефицитом поражает также надпочечники, щитовидную железу, яички.

Врожденная ЦМВ-инфекция. Характер клинических проявлений и течение болезни определяются состоянием иммунитета матери и сроками заражения плода. Риск тяжелой врожденной ЦМВ-инфекции высок у детей, чьи матери впервые заразились этим возбудителем во время данной беременности. Врожденная ЦМВ-инфекция может протекать в манифестной (острой и хронической) и латентной форме.

Манифестная хроническая форма формируется при инфицировании плода на ранних сроках гестации или в середине периода внутриутробного развития. Исходами являются гибель плода, самопроизвольный выкидыш или рождение недоношенного ребенка с пороками развития.

Манифестная острая форма развивается при заражении в позднем внутриутробном, интранатальном или раннем неонатальном периодах. Она протекает с преимущественным поражением ЦНС. Выявляются симптомы поражения черепных нервов (нистагм, косоглазие, асимметрия мимической мускулатуры), гидроцефалия, мышечный гипертонус. Могут возникать кратковременные судороги. При исследовании методами нейросонографии, компьютерной томографии у детей, имеющих проявления манифестной острой формы ЦМВ-инфекции, обнаруживаются внут-

римозговые кальцинаты, вентрикуломегалия, перивентрикулярные деформирующие кисты, лейкомаляция.

При этой форме ЦМВ-инфекции часто диагностируются фетальный гепатит, врожденный цирроз печени, атрезии желчевыводящих путей. В клинической картине наблюдаются затяжная желтуха, увеличение печени и часто — селезенки; характерна Тромбоцитопения.

При перинатальном инфицировании ЦМВ может возникнуть интерстициальная пневмония, которая часто осложняется бронхолегочной дисплазией у недоношенных детей, нуждающихся в проведении ИВЛ.

Манифестную острую форму ЦМВ дифференцируют с врожденными инфекциями другой этиологии, сепсисом, генетическими болезнями, болезнями обмена веществ.

Латентная форма врожденной ЦМВ-инфекции клинических проявлений в неонатальном периоде и первом полугодии жизни не имеет. В последующем у детей с латентной формой ЦМВ-инфекции возникают отставание в росте, нарушение психомоторного развития, речи, появляются признаки церебрального паралича, эпилепсия. У 15 — 20 % детей развивается нейросенсорная тугоухость.

В целом у 90 % детей с врожденной ЦМВ-инфекцией наблюдаются стойкие неврологические дефекты и нарушения психомоторного развития. Среди причин возникновения умственной отсталости врожденная ЦМВ-инфекция уступает только синдрому Дауна.

Болезни, обусловленные ВГЧ-6. Вирус герпеса человека 6-го типа вызывает широкий спектр заболеваний.

Внезапная экзантема (детская розеола, «шестая болезнь», «ложная краснуха»). Это вирусное инфекционное заболевание характеризуется фебрилитетом и внезапным появлением мелкопятнистой краснухоподобной сыпи после нормализации температуры. Чаще болеют дети от 4 мес до 3 лет.

Инкубационный период длится от 3 — 7 до 17 сут. Болезнь начинается внезапно с повышения температуры тела до 39 — 40 °С, беспокойства, нарушения сна, снижения аппетита. В разгаре заболевания сохраняется высокая температура, могут увеличиться заушные и шейные лимфатические узлы, появиться кашель, диарея. На 4-е сутки критически снижается температура. Одновременно с этим (или через несколько часов после снижения температуры) на туловище и разгибательных поверхностях конечностей появляется бледно-розовая пятнистая, пятнисто-папулезная или папулезная сыпь, которая на фоне уже стойко нормальной температуры тела сохраняется 3 — 4 сут и исчезает, не оставляя пигментации. Сыпь никогда не возникает на лице и ладонях. У некоторых детей на слизистой оболочке нёба появляется папулезная энантема — пятна Нагаяма.

Диагностировать болезнь в первые 3 сут трудно. Заболевание дифференцируют с инфекцией мочевых путей и краснухой. В отличие от краснухи при внезапной экзантеме сыпь появляется после нормализации температуры.

Другие болезни. Нередко первичное инфицирование ВГЧ-6 протекает без появления сыпи с моносимптоматической фебрильной лихорадкой. У 10 % детей, госпитализированных с острой лихорадкой неизвестного происхождения, обнаруживали сероконверсию к ВГЧ-6. На этом фоне у части детей развиваются фебрильные судороги. Они могут сопровождаться и внезапной экзантемой, что значительно упрощает диагностику заболевания. Более опасным проявлением инфекции, вызываемой ВГЧ-6, является энцефалит. С ВГЧ-6 связывают также часть случаев инфекционного мононуклеоза, протекающего без выработки гетерофильных антител. Особенностью мононуклеоза, обусловленного ВГЧ-6, является частое развитие геморрагической сыпи.

Болезни, обусловленные ВГЧ-7. Вирус герпеса человека 7-го типа обуславливает до 10 % внезапной экзантемы и такие проявления, как лихорадка, фебрильные судороги, лимфаденопатия, гепатит, инфекционный мононуклеоз без гетерофильных антител.

Болезни, обусловленные ВГЧ-8. Клиническая картина первичной инфекции, вызываемой ВГЧ-8, не описана. Возможно, она протекает бессимптомно. Эта инфекция служит необходимым, но недостаточным условием для развития саркомы Капоши.

Саркома Капоши — опухолевое заболевание кровеносных сосудов с преимущественным поражением кожи, лимфатических узлов, внутренних органов. Гистологически саркома Капоши состоит из пролиферирующих веретенообразных, активированных эндотелиальных клеток, фибробластов, гладкомышечных и воспалительных клеток.

Описано три варианта саркомы Капоши:

- 1) классическая — вялотекущее медленно прогрессирующее заболевание; встречается у пожилых мужчин — выходцев из Средиземноморья;
- 2) эндемическая — встречается в Африке, у детей младшего возраста;
- 3) эпидемическая — у ВИЧ-инфицированных лиц.

Заболевание проявляется постепенно растущими, распространяющимися в глубь кожи пятнами, бляшками, инфильтратами, локализующимися на конечностях. Цвет опухолевого образования варьирует от бледно-розового до черно-фиолетового. Беспокоят боль, зуд, жжение. Нередко регистрируют висцеральные поражения (плеврит, затяжная диарея, кишечная непроходимость).

При верификации диагноза учитывают данные эпидемиологического анамнеза, клинической картины и лабораторных исследований. В крови при герпесвирусных инфекциях, как и при других вирусных заболеваниях, выявляются лейкопения и лимфоцитоз, хотя в первые 2 — 3 сут болезни может отмечаться нейтрофильный лейкоцитоз. Развитие инфекционного мононуклеоза сопровождается появлением в крови атипичных мононуклеаров (см. рис. 1 цв. вклейки). Их наибольшее число определяется при Эпштейна—Барр-вирусном инфекционном мононуклеозе. Количество атипичных мононуклеаров при этом заболевании является критерием тяжести болезни: при легкой степени их количество колеблется от 6 до 20 %, при среднетяжелой — от 30 до 50 %, при тяжелой — более 50 %. При цитомегаловирусном инфекционном мононуклеозе атипичные мононуклеары обнаруживаются в меньшем количестве (обычно до 10%) на 2 —3-е неделе заболевания. Остальные изменения в общем анализе крови (анемия, Тромбоцитопения, нейтропения) отражают развитие осложнений.

Программа обследования больного инфекционным мононуклеозом включает также определение гетерофильных антител к эритроцитам барана (реакция Пауля —Буннеля—Давидсона), лошади (реакция Гоффа—Бауэра) и быка (реакция Томчика). В зависимости от результатов определения гетерофильных антител инфекционный мононуклеоз подразделяется на гетерофильно-положительный, когда гетерофильные антитела определяются (у 70 — 80% больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна — Барр-вирусной этиологии), и гетерофильно-отрицательный, когда данные антитела отсутствуют (остальные случаи заболевания, вызываемого вирусом Эпштейна—Барр; все случаи заболеваний, вызываемых другими возбудителями — ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7).

Методы специфической этиологической диагностики герпесвирусных инфекций подразделяются на вирусологические, серологические и молекулярно-биологические.

Вирусологические методы являются «золотым стандартом» в диагностике герпесвирусных инфекций. Для выделения вирусов используют культуры клеток. При наличии ВПГ в пораженных тканях обнаруживаются гигантские округлые многоядерные клетки со специфическими внутриядерными включениями, при наличии ЦМВ — клетки-цитомегалы. При ветряной оспе в окрашенных серебром по Морозову мазках жидкости везикул выявляют тельца Арагана (скопления вируса). Антигены ВПГ, ВГЧ-3 и ЦМВ определяют с помощью иммунофлюоресценции, иммуноферментного анализа.

Для *серологической диагностики* герпесвирусных инфекций используют разные методы: ИФА, РСК, РНГА, РИФ. Определяют как общие антитела в парных сыворотках (диагноз устанавли-

вается на основании четырехкратного увеличения титра антител через 10—14 сут), так и специфические антитела разных классов (IgM, IgG). Обнаружение IgM-антител свидетельствует об острой первичной инфекции или реактивации, а выявление IgG-антител — о хронической или перенесенной инфекции.

Вместе с тем инфекции ВПГ, вируса Эпштейна—Барр и ЦМВ относятся к инфекциям с нетипичной динамикой антителообразования, в связи с чем наличие IgM-антител не является достоверным и достаточным признаком для дифференциации стадий заболевания. При этих инфекциях IgM-антитела выявляются как при острой первичной инфекции, так и при реактивации. Поэтому для дифференциальной диагностики первичной инфекции и реактивации предлагают определять так называемый индекс авидности специфических антител. Под авидностью антител понимают прочность связи между антигеном и антителом. В процессе иммунного ответа происходит созревание антител, сопровождающееся повышением авидности. Низкоавидные антитела синтезируются при острой инфекции, когда содержание антигена высокое.

Наряду с определением антител к вирусу в диагностике инфекций, вызываемых вирусом Эпштейна—Барр, используют определение антител к отдельным белкам вируса. При Эпштейна—Барр-вирусной инфекции IgM-антитела к капсидному антигену (УСА), появляющиеся одновременно с симптомами инфекционного мононуклеоза, являются индикаторами первичной инфекции. Ретроспективный характер в диагностике несут IgG-антитела к ядерному антигену вируса (ЕВНА). При тяжелом мононуклеозе, карциноме носоглотки выявляются антитела к D-компоненту раннего антигена вируса (ЕА); IgA-антитела помогают предсказать развитие карциномы носоглотки в популяциях с высокой степенью риска. Высокий титр антител к О-компоненту ЕА регистрируют у больных с ослабленным иммунитетом.

К *молекулярно-биологическим методам* экспресс-диагностики относится ПЦР, с помощью которой определяют ДНК вирусов. Так как ряд герпесвирусов персистирует в лейкоцитах, эти клетки являются предпочтительным субстратом для исследования.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика описана при рассмотрении клинической картины конкретных заболеваний.

Лечение

Герпетическая инфекция. Больных с распространенными формами заболевания, поражением ЦНС, внутренних органов, экзе-

мой Капоши госпитализируют. При локализованных формах местно применяют мази, в состав которых входят ацикловир, оксолин, бонафтон. Для профилактики бактериальных осложнений используют 1 % раствор бриллиантовой зелени, 3 % раствор перекиси водорода. При герпетическом стоматите важны гигиена полости рта и щадящая диета. В целях уменьшения болевого синдрома можно использовать аппликации растворов анестезина, лидокаина. При распространенных висцеральных формах, поражении ЦНС, врожденной герпетической инфекции и у больных с иммунодефицитами используют противовирусные препараты: ацикловир, виферон, индукторы интерферона, человеческий иммуноглобулин.

Ветряная оспа и опоясывающий лишай. Больному устанавливают домашний режим, на период лихорадки — постельный. Больных с тяжелыми генерализованными висцеральными формами и врожденной ветряной оспой госпитализируют. Диета щадящая, показано обильное питье. Особое внимание следует уделять соблюдению гигиены: часто менять постельное и нательное белье, коротко остричь ногти, соблюдать чистоту рук больного. Рекомендуются ванны со слабым раствором перманганата калия или обмывание под душем с использованием антибактериального мыла. При обмывании тела нельзя растирать кожу ребенка мочалкой или губкой; сушить после мытья кожу следует путем промокания мягким полотенцем, хорошо впитывающим влагу. Следует периодически полоскать полость рта.

Ослабить зуд помогают препараты оксида цинка (местно), холодные примочки, антигистаминные препараты I поколения (дифенгидрамин, гидроксизин). В соответствии с отечественными рекомендациями элементы сыпи дважды в день обрабатывают 1 % спиртовым раствором анилиновых красителей — метиленового синего или бриллиантового зеленого; можно использовать 1 — 2 % раствор перманганата калия. С жаропонижающей целью назначают парацетамол. Назначения аспирина при ветряной оспе следует избегать из-за риска развития синдрома Рея, ибупрофена — из-за риска вторичных инвазивных инфекций, вызываемых *S. pyogenes*. При тяжелом течении ветряной оспы детям с модифицирующими факторами риска назначают ацикловир, который эффективен в первые 2 сут от начала высыпаний. При опоясывающем лишае используют виферон, индукторы интерферона.

Эпштейна — Барр-вирусная инфекция. Лечение *инфекционного мононуклеоза* проводится на дому за исключением тяжелых форм и заболевания у детей с модифицирующими факторами риска. Диета щадящая. Ацикловир неэффективен. Антибактериальную терапию назначают при бактериальных осложнениях. Назначение ампициллина (амоксициллина) противопоказано из-за высокой вероятности появления экзантемы. При резко выраженном лим-

фолиферативном синдроме, развитии аутоиммунных (миокардит, цитопении) и неврологических осложнений коротким курсом назначается преднизолон внутрь (начальная доза 1 — 2 мг/кг в сутки).

У больных с *лимфопрولیферативными заболеваниями* описано наступление ремиссии при лечении ИФН-а и внутривенными иммуноглобулинами. При лимфомах назначают цитостатики. Эффективная терапия *X-сцепленного лимфопрولیферативного синдрома* не разработана.

Цитомегаловирусная инфекция. Детям с нарушенным иммунитетом при поражении внутренних органов и вирусологическом подтверждении ЦМВ-инфекции показан ганцикловир. Препарат также эффективен у новорожденных с острой ЦМВ-инфекцией. Для профилактики наряду с ганцикловиром используют ацикловир, хотя для лечения активной ЦМВ-инфекции он неэффективен. Опыт применения других противцитомегаловирусных препаратов у детей ограничен. Для лечения клинически выраженных форм ЦМВ-инфекции применяются также внутривенные иммуноглобулины — гипериммунный специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин (цитотект) и нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения. Лечение висцеральных поражений симптоматическое.

Инфекции, вызываемые ВГЧ-6 и ВГЧ-7. Оба вируса *in vitro* чувствительны к ацикловиру. Однако заболевания, вызванные этими типами вирусов, обычно лечения не требуют.

Инфекции, вызываемые ВГЧ-8. При саркоме Капоши назначают антиретровирусную, химио- и лучевую терапию.

Профилактика

Профилактика герпесвирусных инфекций практически не разработана. Исключение составляют ветряная оспа и опоясывающий лишай. Детей, больных ветряной оспой и опоясывающим герпесом, изолируют (в домашних условиях или мельцеровском боксе) до 5 сут с момента появления последнего элемента везикулезной сыпи. Детей в возрасте до 7 лет, не болевших ветряной оспой (опоясывающим герпесом), разобщают с 9-х по 21-е сутки с момента последнего контакта с больным. За контактными устанавливают ежедневное наблюдение с проведением термометрии, осмотра кожи и слизистых оболочек. За рубежом для постэкспозиционной профилактики ветряной оспы применяют специфический анти-У2У-иммуноглобулин, для активной иммунизации — живую вакцину.

Для предупреждения ЦМВ-инфекции заготавливают препараты крови от серонегативных доноров. Снизить риск врожденной

ЦМВ-инфекции помогает ограничение контакта беременных женщин с детьми младшего возраста (в особенности до 1,5 лет и посещающих детские сады).

Прогноз

Большинство герпесвирусных инфекций имеет благоприятный прогноз. В целом при этих инфекциях прогноз определяется вирусом герпеса, вызвавшим то или иное заболевание, и состоянием иммунитета ребенка. При активных формах генитального герпеса у матери для профилактики интранатального инфицирования ребенка при родах показано кесарево сечение.

9.5. Корь

Корь (*morbilli*) — острая высококонтагиозная вирусная инфекционная болезнь с воздушно-капельным путем передачи, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией, катаральным воспалением верхних дыхательных путей, глаз, ротовой полости, этапной пятнисто-папулезной сыпью, висцеральными и неврологическими осложнениями.

Этиология

Вирус кори *Polinosa morbillarum* относится к роду *Morbillivirus* семейства парамиксовирусов. Существует только один серотип вируса. Он представляет собой сферу диаметром 100 — 250 нм, содержит РНК и имеет в составе шесть белков. Три белка образуют вместе с РНК спиральный нуклеокапсид, окруженный внешней оболочкой из матриксного белка, несущего поверхностные гликопротеиды. Вирус кори нестойк, быстро погибает во внешней среде, чувствителен к ультрафиолетовым лучам и солнечному свету. В каплях слюны вирус погибает через 30 мин, при высушивании — мгновенно.

Эпидемиология

Несмотря на успехи борьбы с корью, до настоящего времени в мире ежегодно заболевают около 30 млн чел. На долю кори приходится 4 % общего числа смертей детей первых 4 лет жизни, а смертность в группе лиц с иммунодефицитами достигает 25 %.

Источником инфекции является больной человек, который становится опасным для окружающих в последние 2 сут инкуба-

ционного периода, в течение всего катарального периода и периода высыпаний. С 5-х суток появления сыпи больной становится незаразным. Механизм передачи — капельный, пути передачи — воздушно-капельный, воздушно-пылевой. Индекс контагиозности составляет 95 — 96 %. В странах с массовой вакцинопрофилактикой корью чаще болеют подростки и взрослые.

Патогенез и патоморфология

В патогенезе кори условно можно выделить пять этапов:

- 1) инфицирование и первичная репродукция;
- 2) первичная вирусемия;
- 3) вторичная репродукция в системе мононуклеарных фагоцитов;
- 4) вторичная вирусемия с поражением органов и систем;
- 5) формирование иммунитета и ликвидация патологического процесса.

Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей и конъюнктивы глаз. Вирус проникает в подслизистый слой и регионарные лимфатические узлы, где происходит его фиксация и первичная репродукция. Вирус связывается с клетками, несущими рецептор комплемента CD46. С 3-х суток инкубационного периода вирус проникает в кровь, вызывая первичную вирусемию. Количество вируса в этом периоде невелико и он может быть нейтрализован введенным иммуноглобулином, на чем основана пассивная иммунизация контактных лиц.

В середине инкубационного периода вирус начинает активно размножаться в миндалинах, лимфатических узлах, селезенке, системе мононуклеарных фагоцитов, моноцитах. Это вторичная репродукция. В пораженных тканях вследствие цитопатогенного действия вируса кори появляются характерные гигантские многоядерные клетки двух типов: эпителиальные — в слизистых оболочках дыхательных путей и гигантские многоядерные клетки с включениями в ядрах и цитоплазме — клетки Уортина—Финкельдея (они локализуются в лимфоидной ткани).

Из системы мононуклеарных фагоцитов вирус кори после вторичной репликации попадает в лейкоциты крови всех типов и током крови разносится в кожу, дыхательные пути, ЖКТ, нервную систему (вторичная вирусемия). Вторичная вирусемия совпадает по времени с катаральным периодом и началом периода высыпаний. Репликация вируса кори в Т-лимфоцитах наряду с другими многообразными механизмами иммуносупрессии (см. гл. 3) обуславливает выраженное угнетение клеточного иммунитета и развитие бактериальных осложнений.

Коревая сыпь и патогномичные для кори пятна на слизистой оболочке ротовой полости (Вельского — Филатова—Коплика) в значительной степени обусловлены иммунными реакциями на вирус в эндотелиальных клетках капилляров слизистой оболочки и кожи. Специфические антитела обнаруживаются одновременно с сыпью. Связываясь с антигеном вируса, антитела обуславливают развитие реакции антиген — антитело по типу реакции гиперчувствительности III типа (см. гл. 3). При сниженной иммунной реактивности, несмотря на тяжелое течение процесса, сыпь и пятна на слизистой оболочке могут отсутствовать.

Морфологической основой пятен Вельского —Филатова —Коплика является некроз эпителия с последующим его слущиванием. Поражение кожи проявляется очагами периваскулярной) воспаления с появлением в этих очагах лимфоидных и гистиоцитарных (в том числе многоядерных) клеток. Этапность высыпания при кори связана с максимальной концентрацией вируса на месте входных ворот (верхние дыхательные пути, конъюнктивы) и обилием кровеносных сосудов в этой области, что обуславливает наиболее раннее появление сыпи на лице и слизистых оболочках и позднее — на туловище и конечностях.

Повреждение слизистых оболочек респираторного и пищеварительного трактов при кори связано как с неспецифическими (нарушение лимфо- и кровообращения, ведущее к дистрофии эпителия), так и специфическими (метаплазия цилиндрического эпителия в плоский) изменениями эпителия. В респираторном тракте воспалительный процесс начинается на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, быстро распространяясь в нижние отделы бронхиального дерева и в глубь стенки трахеи, бронхов, бронхиол. Поверхностно отмечаются отек и полнокровие слизистой оболочки, метаплазия эпителия, гиперсекреция слизи, в более тяжелых случаях — некроз слизистой оболочки, которая становится тусклой, как бы посыпанной солью или порошком серовато-желтоватого цвета (аналог пятен Вельского —Филатова—Коплика). Некроз поверхностных слоев слизистой оболочки гортани приводит к осиплости голоса, ларингиту. При поражении вирусом нижних дыхательных путей возникает продуктивно-некротический панбронхобронхиолит с поражением всех слоев стенки бронха (бронхиолы).

На разрезе легочной ткани отчетливо выявляются желтовато-серые узелки, в центре которых обнаруживается просвет бронха, окруженный муфтой перибронхиальной воспалительной лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации. Воспалительный процесс с мелких бронхов и бронхиол переходит в интерстициальную ткань с развитием интерстициальной пневмонии и вторичного поражения альвеол. Прогрессирующий перибронхиоллярный фиброз приводит к констриктивному бронхиолиту, фиброз внутри бронхиол — к обли-

терирующему бронхиолиту. Возможно развитие бронхоэктазов, эмфиземы. Присоединение вторичной бактериальной микрофлоры проявляется гнойным воспалением.

При поражении кишечника возникает катаральный, катарально-некротический или фибринозно-некротический энтероколит. В ЦНС наблюдаются очаговое полнокровие и отек мозговых оболочек, отек и очаговая пролиферация глии, очаговый лизис миелиновых волокон, расстройства крово- и лимфообращения.

На фоне формирующегося специфического иммунного ответа, прежде всего клеточного, происходит нейтрализация вируса уже на 3-й сутки высыпаний, после чего больной перестает быть заразным. Специфические Т-лимфоциты уничтожают пораженные вирусом кори клетки. При дефектах Т-системы пораженные клетки сохраняются, пролиферируют, и из них образуются гигантские многоядерные клетки.

Следствием этого является возникновение таких осложнений, как гигантоклеточная пневмония Гехта, острые очаговые энцефалиты и энцефаломиелиты. При коревых энцефалитах происходит мезенхимальная и глиозная пролиферация, локализованная преимущественно в белом веществе головного мозга. Коревые энцефаломиелиты в большинстве случаев обусловлены не непосредственным воздействием вируса, а аутоиммунной реакцией на белки миелина. Персистенция вируса кори, вероятно, причастна к развитию подострого склерозирующего панэнцефалита, а у некоторых больных — рассеянного склероза, аутизма, хронического гломерулонефрита, неспецифического язвенного колита. Поскольку главную роль в защите от кори играет клеточный иммунитет, его недостаточность является фактором тяжелого течения кори. Риск тяжелого течения заболевания и развития осложнений высок у детей, возраст которых менее 5 лет.

Клиническая картина

Инкубационный период в среднем длится 8—10 сут, но может удлиняться до 17 сут, а при профилактическом введении иммуноглобулина — до 21 сут. В клинической картине типичной кори различают три периода: катаральный (или начальный, продромальный), высыпаний и пигментации.

Начальный период (катаральный, продромальный) продолжается от 3—4 до 5—7 сут. Клиническими проявлениями являются повышение температуры тела до 38,5—39,0 °С, конъюнктивит, ринит, тонзиллит, фарингит, ларингит. Катаральные явления неуклонно прогрессируют. У больных отмечаются обильные выделения из носа, вначале серозные, а затем серозно-гнойные, осиплый или хриплый голос, сухой навязчивый кашель; может возник-

нуть синдром крупа. Наблюдаются отечность век, светобоязнь, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктивы с последующим развитием гнойного процесса. Значительно нарушается общее состояние больных: они вялы, плаксивы, беспокойны; отмечаются снижение аппетита, нарушение сна; нередко возникают рвота, жидкий стул, боль в животе. Резко выражены симптомы общей интоксикации, могут возникнуть судороги, нарушение сознания. С первых суток болезни и в течение нескольких недель наблюдается генерализованная гиперплазия лимфатических узлов и селезенки.

Для катарального периода кори характерно появление энантемы в виде розовато-красных мелких пятен на мягком и твердом нёбе. Она обнаруживается обычно за 1 — 2 сут до высыпаний на коже. У ряда больных в этот период на коже появляется необильная слабовыраженная scarлатиноподобная сыпь (иногда она бывает пятнистой, уртикарной). С появлением коревой сыпи продромальные высыпания исчезают.

Патогномоничным симптомом кори в начальном периоде, появляющимся за 1 — 2 сут до высыпаний на коже, являются пятна Вельского — Филатова — Коплика. Они выявляются на слизистой оболочке щек у коренных зубов или слизистой оболочке губ и десен. Это серовато-белые папулы величиной с маковое зерно, напоминающие крупные кристаллы соли или манную крупу, окруженные венчиком (рис. 20, а цв. вклейки).

Период высыпания начинается на 4 — 5-е сутки болезни и характеризуется появлением розовой пятнисто-папулезной сыпи на неизменном фоне кожи. Специфической особенностью высыпаний при кори является этапность: обычно в 1-е сутки элементы сыпи появляются на лице (рис. 21, а цв. вклейки), на 2-е сутки — на туловище и проксимальных участках рук, на 3-й сутки сыпь распространяется на конечности (рис. 21, б цв. вклейки). Этапность высыпаний при кори показана на рис. 9.4. Период высыпания начинается на фоне максимально выраженных симптомов интоксикации и катаральных явлений.

В 1-е сутки высыпания у детей температура более высокая, чем в катаральном периоде. Иногда за 1 — 2 сут до начала этого периода температура тела понижается, но в 1-е сутки высыпаний снова повышается. Это придает температурной кривой двугорбый характер. В последующем повышенная температура тела сохраняется в течение всего периода высыпаний.

Первые элементы сыпи появляются за ушными раковинами, на спинке носа в виде мелких пятен или папул насыщенно розового цвета. Через несколько часов сыпь увеличивается в размерах, ее элементы сливаются и сыпь становится типичной для кори — пятнисто-папулезной. В течение первых суток сыпь распространяется на лицо, шею и в виде отдельных элементов появляется на груди и верхней части спины. В последующем, как указано ранее,

*а**б**в*

Рис. 9.4. Корь: этапы появления сыпи:

а — 1-е сутки; *б* — 2-е сутки; *в* — 3-й сутки

она последовательно распространяется на все тело. Сыпь может быть очень обильной, сливной, но может быть и скудной в виде отдельных элементов. Иногда она приобретает геморрагический характер. В первые 1 — 2 сут периода высыпаний сохраняются разрыхленность слизистых оболочек щек и пятна Вельского — Филатова — Коплика.

Вид больного корью типичен: одутловатое лицо, утолщенные веки, отечные нос и верхняя губа, обильные выделения из носа, красные гноящиеся глаза. Слизистые оболочки полости рта мацерированы.

В период высыпания общее состояние больных тяжелое, может возникать инфекционный делирий или, наоборот, сонливость. Часты носовые кровотечения.

Элементы сыпи быстро темнеют, буреют. Изменение окраски элементов означает начало периода пигментации. Окраска элементов меняется вследствие диапедеза эритроцитов в элементы сыпи и последующего распада гемосидерина. Пигментация появляется в той же последовательности, в которой происходит высыпание. Пигментированная сыпь держится 1,0 — 1,5 недели и затем исчезает. После исчезновения сыпи может быть мелкое отрубевидное шелушение. У темнокожих детей шелушение может быть грубым (рис. 20, *б цв. вклейки*).

В период пигментации температура тела нормализуется, катаральные явления исчезают. Период реконвалесценции характеризуется длительной астенией и анергией.

Клинические формы. При типичной кори имеют место все симптомы, свойственные данному заболеванию. Корь может быть легкой, среднетяжелой и тяжелой. Тяжесть определяется степенью интоксикации. При легкой форме состояние больного мало нарушено, температура тела не превышает 38,5 °С, сыпь неяркая, необильная. При среднетяжелой форме синдром интоксикации выражен отчетливо, может возникать рвота. Температура тела находится в диапазоне 38,5 — 39,5 °С.

Сыпь яркая, обильная, элементы сыпи имеют склонность к слиянию. Тяжелая форма характеризуется выраженным синдромом интоксикации, наблюдаются гипертермия, судороги, нарушение сознания; возможно возникновение геморрагического синдрома.

Атипичная корь протекает в редко встречающихся стертой, бессимптомной, abortивной, митигированной, агравированной формах.

При *бессимптомной форме* заболевания основные симптомы кори отсутствуют.

Стертая форма характеризуется слабовыраженными и быстропроходящими симптомами.

Abortивная форма, начинаясь типично, как бы обрывается после 1 — 2-х суток от появления сыпи. Сыпь мелкая, необильная, появляется только на лице и туловище, а конечности, особенно нижние, остаются чистыми. Пигментация бледная, держится 1 — 2 дня. Температура тела может быть повышенной только в 1-е сутки высыпания.

Митигированная (ослабленная) форма кори возникает у детей, получавших в инкубационном периоде препараты иммуноглобулина. Она протекает легко на фоне нормальной или субфебрильной температуры. Пятна Вельского —Филатова—Коплика часто отсутствуют, сыпь бледная, мелкая, необильная, этапность высыпания нарушается. Катаральные явления отсутствуют либо выражены слабо. Осложнений при этой форме кори не наблюдается.

Корь с агравированными симптомами (гипертоксическими, геморрагическими) встречается очень редко. Геморрагическая форма кори известна как «черная корь». Она характеризуется тяжелым течением, генерализованной геморрагической сыпью, кровотечениями вследствие развития ДВС-синдрома.

Корь у детей грудного возраста. У детей 1-го года жизни все периоды кори протекают укорочено: катаральный — в течение 1 — 2 сут, высыпаний — 2 сут, пигментации — 5 — 7 сут. Пятна Вельского —Филатова —Коплика могут отсутствовать, интоксикация не характерна. Сыпь необильная, неяркая, пигментация выражена слабо. У детей первого полугодия жизни, матери которых имеют защитный титр антикоревых антител, корь протекает в легкой форме или вообще не развивается.

Течение кори. Течение может быть гладким или негладким. При гладком течении к концу периода высыпания нормализуется температура тела, исчезают другие признаки интоксикации и катаральные явления. Негладкое течение характеризуется развитием осложнений, наложением вторичных инфекций, обострением хронических заболеваний.

Осложнения. Осложнения при кори по срокам возникновения делятся на ранние и поздние. Ранние осложнения появляются в катаральном периоде и в первые дни высыпания, поздние — в периоде пигментации сыпи. Ранние осложнения могут обуславливаться как наложением вторичной бактериальной флоры, так и воздействием самого вируса кори. Наиболее частыми осложнениями являются ларингит, ларинготрахеобронхит, пневмония, отит. Поздние осложнения практически всегда связаны с присоединением вторичной микробной флоры. В таких случаях на присоединение бактериальных осложнений могут указывать новая волна лихорадки и нейтрофильный лейкоцитоз.

Существуют определенные трудности в разграничении осложнений и обычных симптомов кори. Собственно коревые осложнения (ларингит, трахеит, бронхит, пневмония, энтерит, колит и др.) возникают одновременно с развитием интоксикации, проявлениями катарального периода, высыпаниями. Они становятся наиболее выраженными в разгаре болезни и ослабевают по мере обратного развития симптомов катарального периода кори. Исключением является лишь энцефалит, который развивается на фоне снижения интоксикации (на 3 — 5-е сутки после появления сыпи).

Специфическая коревая пневмония относится к числу интерстициальных, гигантоклеточных, однако вариант «чистой» коревой пневмонии встречается крайне редко. Как правило, даже ранняя пневмония при кори бывает вирусно-бактериальной, т.е. в ее генезе большое значение имеет вторичная микробная инфекция. Пневмония такого типа в основном развивается у лиц с иммунодефицитами и часто имеет неблагоприятный исход. Поздняя бактериальная пневмония вызывается обычной микробной флорой (пневмококком, стафилококком, гемофильной палочкой) и сопровождается типичными для этих возбудителей проявлениями и течением.

Отдаленными исходами поражения легких при кори являются Облитерирующий бронхиолит (см. подразд. 6.1), бронхоэктазы, локальный пневмосклероз. Описаны случаи реактивации или обострения туберкулеза, ухудшение состояния больных муковисцидозом.

У детей с тяжелой белково-энергетической недостаточностью, авитаминозами (особенно с авитаминозом А) могут развиваться тяжелые поражения глаз с изъязвлением роговицы, ее последующим рубцеванием и возникновением слепоты.

У части детей, больных корью, развивается стоматит, чаще катаральный, реже афтозный. У крайне ослабленных детей с тяжелым расстройством питания могут возникнуть некротические, язвенные и гангренозные (нома, рис. 21, в цв. вклейки) стоматиты. Поражение кишечника, вызванное вторичной микробной флорой, простейшими, гельминтами, способно привести к развитию вторичного синдрома мальабсорбции. В странах Азии, Африки, Латинской Америки известно посткоревое состояние, характеризующееся длительной диареей и гипотрофией.

Из поражений нервной системы помимо коревых энцефалитов возможно возникновение также гнойных и серозных менингитов, ретробульбарного неврита, тромбофлебита поверхностных мозговых вен, синдрома Гийена—Барре, а также подострого склерозирующего панэнцефалита. Такой энцефалит является очень редкой формой медленно текущей формы коревого энцефалита, которая чаще встречается у детей, перенесших корь до возраста 2 лет. Подострый склерозирующий панэнцефалит развивается обычно через несколько лет после перенесенной кори и за несколько месяцев приводит к деменции.

Первичная вирусемия при кори сопровождается умеренно выраженной тромбоцитопенией вследствие поражения вирусом мегакариоцитов. Однако уровень тромбоцитов у больных редко достигает показателей, наблюдающихся при так называемой «влажной» тромбоцитопении. Через 4—15 сут после появления сыпи с частотой 1:6 000 случаев кори развивается аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, ассоциирующаяся с выраженным кожным геморрагическим синдромом и кровотечениями. Терапевтический эффект в таком случае оказывает лечение ГКС.

К числу редких осложнений кори относят миокардит и гломерулонефрит.

Диагностика

Корь диагностируют на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины заболевания и лабораторных исследований. Характерен такой неспецифический показатель гемограммы, как лейкопения со сниженным количеством лимфоцитов в продромальном периоде и периоде высыпаний. Помощь в диагностике заболевания может оказать серологическое исследование: реакция торможения агглютинации, ИФА и др. Сывороточные антитела к разным коревым антигенам можно обнаружить через 1—2 сут после появления сыпи. Вспомогательное диагностическое значение имеет цитологическое исследование, при проведении которого в продромальном периоде кори можно выявить гигантские многоядерные клетки. Диагностическое значение имеет и ПЦР.

В катаральном периоде дифференциальная диагностика проводится с ОРВИ, в периоде высыпания и пигментации — с краснухой, болезнью Кавасаки, инфекционным мононуклеозом, энтеровирусной и аденовирусной инфекциями, скарлатиной, лекарственной сыпью.

Лечение

Лечение больных корью в легкой и среднетяжелой форме обычно проводят в домашних условиях. Госпитализация показана детям с тяжелой формой кори, ее осложненным течением, а также детям, у которых домашние условия не позволяют организовать соответствующий уход. Обязательной госпитализации подлежат дети грудного возраста и дети из закрытых детских учреждений.

Режим. Постельный режим важно соблюдать в течение всего лихорадочного периода и первые 2 — 3 сут после снижения температуры. Необходимо следить за гигиеной помещения, в котором находится больной: проводить влажную уборку, часто проветривать. В связи с выраженной светобоязнью ребенка следует разместить так, чтобы яркий свет не падал на его лицо (головой к окну). Гигиенический уход за больным включает ежедневную смену постельного и нательного белья, ежедневное умывание лица и мытье рук, промывание глаз кипяченой водой (1 — 2 раза в сутки), ежедневную чистку зубов, полоскание полости рта после приема пищи. Детям грудного и раннего возраста после приема пищи рекомендуется пить кипяченую воду. Сухие потрескавшиеся губы смазывают вазелином или жиром. Нос прочищают ватным фитильком, смоченным маслом.

Диета. Питание зависит от тяжести и периода заболевания. При выраженной интоксикации показаны обильное питье (чай с лимоном, кипяченая вода, минеральная вода без газа, компот), молочно-растительная механически и термически щадящая диета (фруктовые и овощные пюре, каши, протертые супы, кефир, творог, соки) с большим содержанием витаминов. После снижения температуры диета расширяется, в нее включаются отварные или приготовленные на пару мясо и рыба.

Медикаментозная терапия. Лечение неосложненной кори симптоматическое. Назначают жаропонижающие и противокашлевые препараты. При бактериальных осложнениях назначают антибиотики. При энцефалите лечение направлено на поддержание жизненно важных функций.

Имеются данные о благоприятном действии на течение кори высоких доз ретинола. Согласно рекомендациям ВОЗ ребенку до

6 мес, борьному корью, назначают ретинол (витамин А) в дозе 50 000 МЕ, с 6 до 11 мес — 100 000 МЕ, с 1 до 5 лет — 200 000 МЕ. У больных с иммунодефицитами рекомендуют использовать рибавирин, активный по отношению к вирусу кори *in vitro*.

Профилактика

В целях профилактики проводится активная иммунизация живой вакциной кори в возрасте 1 года. Ревакцинация осуществляется в 6 лет (см. гл. 4).

Пассивная иммунизация проводится восприимчивым детям в случае контакта с больным корью. С этой целью используют нормальный человеческий иммуноглобулин. По действующей инструкции пассивная иммунизация проводится не болевшим корью детям в возрасте от 3 мес до 2 лет, а также независимо от возраста ослабленным и больным (реконвалесцентам различных заболеваний, больным хирургического профиля, страдающим соматическими заболеваниями). Пассивная иммунизация наиболее эффективна в первые 5 сут после контакта с больным корью. Однако ее следует проводить только тем детям, у которых в крови отсутствуют противокоревые антитела, т. е. при отрицательных результатах РТГА и ИФА.

Противоэпидемические мероприятия включают изоляцию больного на весь заразный период. Контактных разобщают в течение 17 сут с момента контакта с больным. В течение 1 мес после кори не рекомендуется посещать детские учреждения. Дезинфекция не проводится.

Прогноз

При неосложненной кори прогноз благоприятный.

9.6. Краснуха

Краснуха (*rubeola*) — острая вирусная инфекционная болезнь, характеризующаяся появлением сыпи на коже и увеличением лимфатических узлов.

Этиология

Возбудителем краснухи является РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству тогавирусов, роду *Rubivirus*; РНК вируса окружена капсидом, состоящим из белка С, на который развива-

ется клеточный иммунный ответ. Поверх капсида расположена липопротеидная оболочка диаметром около 60 нм. В нее встроены гликопротеидные комплексы, в состав которых входят два других структурных белка (Е1 и Е2), индуцирующих гуморальный иммунный ответ. За счет гликопротеидов Е1 и Е2 осуществляется адсорбция вируса на поверхности чувствительных клеток. Белок Е1 является гемагглютинином. Вирус нестоек во внешней среде.

Эпидемиология

Источником инфекции являются больной краснухой, ребенок с врожденной краснухой, вирусоносители. Больной становится опасным для окружающих в течение последних суток инкубационного периода и продолжает выделять вирус в течение 3 недель после появления клинических симптомов болезни. Дети с врожденной краснухой выделяют вирус (с мокротой, мочой, калом) в течение 1,5 — 2,0 лет. При приобретенной краснухе механизм передачи капельный, пути передачи — воздушно-капельный и контактно-бытовой; при врожденной путь передачи трансплацентарный.

Восприимчивость детей к краснухе высокая, но ниже, чем к кори и ветряной оспе. Дети первых 6 мес жизни при наличии иммунитета, полученного от матери, краснухой не болеют. Наиболее часто это заболевание возникает у детей 2 — 9 лет. Краснуха встречается круглогодично, но в холодный сезон заболеваемость увеличивается. После краснухи вырабатывается стойкий пожизненный иммунитет.

Патогенез и патоморфология

Входными воротами при приобретенной краснухе являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей. В инкубационном периоде вирус размножается в лимфатических узлах, после чего попадает в кровь и разносится в разные органы и ткани, выделяется со слизистых оболочек дыхательных путей, с мочой и калом. Ответной реакцией макроорганизма является выработка антител. Сыпь при краснухе появляется в результате взаимодействия вируса краснухи, фиксированного в клетках кожи, с антителами. С момента появления сыпи вирусемия заканчивается.

При врожденной краснухе вирус проникает к плоду трансплацентарно, инфицирует эпителий ворсин хориона и эндотелий кровеносных сосудов плаценты, что приводит в дальнейшем к хронической внутриутробной гипоксии и нарушению питания плода. Вирус обладает особой способностью поражать эмбриональные ткани. Он тормозит митотическую активность клеток, оказы-

вает цитодеструктивное действие с задержкой развития тканей и органов эмбриона, вызывает хромосомные изменения, что приводит в конечном итоге к гибели плода или формированию у него тяжелых пороков развития. Вирус в первую очередь поражает органы и системы организма, находящиеся в процессе формирования. Критическими периодами являются: для глаз и сердца — 4—7-я недели, для головного мозга — 3—11-я недели, для органа слуха — 13—16-я недели внутриутробного развития.

Формирование врожденных пороков развития зависит от срока беременности, на котором произошло инфицирование. Средний риск пороков развития при инфицировании в течение первого триместра беременности составляет около 20%, варьируя от 30—50% при инфицировании в первые 4 недели, снижаясь до 35% с 5-й по 8-ю неделю и до 8% с 9-й по 12-ю недели. Цитопатогенное действие краснухи наиболее выражено в хрусталике глаза, улитковом лабиринте внутреннего уха и сердце. Клиническими эквивалентами этого являются катаракта, глухота, врожденные пороки сердца.

Клиническая картина

Приобретенная краснуха. Инкубационный период длится 15—24 сут. Наиболее часто заболевание начинается через 16—18 сут после контакта.

Первым симптомом заболевания обычно является сыпь, так как остальные проявления краснухи слабо выражены. Общее состояние больного страдает незначительно, температура тела редко превышает 38 °С, катаральные явления часто появляются вместе с сыпью в виде незначительного ринита, легкой гиперемии зева, разрыхленности миндалин. На мягком нёбе могут появиться петехиальные высыпания (симптом Форхеймера). Симптом Вельского—Филатова—Коплика отсутствует. Может отмечаться слабовыраженный конъюнктивит.

Сыпь при краснухе вначале появляется на лице, затем быстро (в течение нескольких часов) распространяется по всему телу. Она локализуется преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей, вокруг суставов, на спине, ягодицах. Розовая мелкопятнистая или пятнисто-папулезная сыпь появляется на неизменном фоне кожи. Она значительно мельче коревой, тенденции к слиянию элементов не наблюдается. У отдельных больных, однако, имеются более крупные элементы сыпи, но они в отличие от коревой сыпи имеют примерно одинаковую величину и круглую или овальную форму. Сыпь при краснухе, как правило, не обильная (иногда имеется всего несколько элементов), держится 2—3 сут и быстро исчезает, не оставляя пигментации.

Патогномоничным симптомом краснухи является увеличение периферических лимфатических узлов, особенно затылочных и заднешейных. Лимфатические узлы увеличены до 0,5—1,0 см в диаметре, могут быть чувствительны при пальпации. Лимфатические узлы увеличиваются до высыпания. Они остаются увеличенными и некоторое время после исчезновения сыпи.

Приобретенная краснуха нередко протекает бессимптомно. Течение и исход заболевания благоприятные. Осложнения, в том числе бактериальная суперинфекция, при приобретенной краснухе редки. У отдельных больных могут появиться артриты коленных, лучезапястных суставов, суставов кисти. Хронические артриты для краснухи не характерны.

Энцефалит, во многом напоминающий коревой, встречается с частотой 1:4 000 — 1:20 000 случаев заболевания краснухой. У ряда больных может возникнуть геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией и повышенной проницаемостью сосудов.

Врожденная краснуха. Врожденную краснуху, или краснушную эмбриофетопатию, как особую форму болезни описал в 1941 г. австралийский окулист Н. Грегг. Она включает в себя проявления эмбриопатии, фетопатии и поздних осложнений. Наиболее частые проявления врожденной краснухи показаны на рис. 9.5.

Клиническая картина врожденной краснухи по современным представлениям складывается из проявлений, определяемых в неонатальном периоде, врожденных пороков развития и поздних осложнений.



Рис. 9.5. Врожденная краснуха: полиорганность поражения

Циркулируя в организме плода, вирус краснухи поражает многие органы и системы. В *неонатальном периоде* у детей с врожденной краснухой обращают внимание низкая масса тела при рождении (1 500 — 2 500 г), недоношенность, Тромбоцитопения (рис. 22 цв. вклейки), поражение костей (на рентгенограммах выявляются линейные участки просветления и повышения плотности трубчатых костей по продольной оси метафизов, указывающие на остеит). В этот период у больных выявляются интерстициальная пневмония, врожденный гепатит (клиническими проявлениями которого являются желтуха, гепатомегалия), менингоэнцефалит, иридоциклит и др. При морфологическом исследовании обнаруживают некрозы миокарда.

Врожденные пороки развития при краснухе представлены классической триадой Грегга: пороками развития глаз (катаракта, микрофтальмия, глаукома), сердца (открытый артериальный проток, стенозы легочной артерии, аорты, дефекты перегородок сердца), глухотой. Помимо этих пороков нередко пороки развития ЖКТ, микроцефалия; обнаруживаются множественные стигмы дизэмбриогенеза, дефекты дерматоглифики.

У $\frac{2}{3}$ детей врожденная краснуха проявляется по окончании неонатального периода *поздними осложнениями*, к числу которых относятся соматотропная недостаточность, стеноз бронхиального дерева, гипоплазия тимуса, тиреоидит, прогрессирующий краснушный панэнцефалит, гипогаммаглобулинемия.

Диагностика

Диагностика приобретенной краснухи основывается на данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины заболевания и некоторых данных дополнительного обследования. В гемограммах обращают на себя внимание лейкопения, относительный лимфоцитоз, появление плазматических клеток (до 10 — 30 %). В диагностике используются серологические исследования (РТГА, ИФА).

При диагностике врожденной краснухи используют данные эпидемиологического анамнеза, вирусологических методов исследования и клиническую картину. Вирусологическому исследованию подлежат разные субстраты: кровь, моча, слизь, ликвор.

Для диагностики врожденной краснухи можно использовать критерии Центров по контролю заболеваемости (Centres for Disease Control and Prevention) США. Диагноз «врожденная краснуха» считается подтвержденным при наличии у ребенка типичных поражений и обнаружения IgM-антител или стойкого положительного результата РТГА. При наличии двух из основных симптомов (катаракта, глаукома, порок сердца, глухота, пигментная ретинопатия) или одного из этих симптомов в сочетании хотя бы с одним допол-

нительным (пурпура, спленомегалия, желтуха, менингоэнцефалит, остеит, микроцефалия, отставание в умственном развитии) заболевание считается не противоречащим диагнозу даже при отсутствии лабораторного подтверждения. При отсутствии клинических симптомов выделение вируса или обнаружение IgM-антител расценивается как свидетельство внутриутробного инфицирования.

Дифференциальная диагностика

Приобретенную краснуху дифференцируют с другими экзантемными инфекциями (скарлатиной, внезапной экзантемой, энтеровирусной экзантемой, корью) и лекарственной аллергией.

Врожденную краснуху дифференцируют с органичными поражениями неинфекционного генеза (гипоксического, метаболического) и внутриутробными инфекциями другой этиологии. В настоящее время в педиатрии считается доказанным, что этиологическая диагностика внутриутробных инфекций, основанная только на клинических признаках, невозможна и приводит к диагностическим ошибкам в 90 — 95 % случаев. В 1971 г. А. Намис предложил термин «TORCH-агент» (от T — Toxoplasmosis, R — Rubeola, C — Cytomegalovirus, H — Herpes, O — Other, т.е. другие). Последняя группа включает согласно современным данным абсолютные (сифилис, туберкулез, хламидиоз, энтеровирусные инфекции, гонорею, листериоз, уреа- и микоплазмоз, инфекцию, вызванную стрептококком группы В) и вероятные (корь, эпидемический паротит, ветряную оспу, грипп, лимфоцитарный хориоменингит, папилломавирусную инфекцию) внутриутробные инфекции.

Ряд клинических признаков, входящих в симптомокомплекс TORCH, могут быть вызваны только несколькими возбудителями. Указанные далее симптомы характерны для следующих врожденных инфекций (в порядке убывания частоты наиболее вероятного возбудителя) (по А. Greenough, 1992):

- врожденные пороки сердца — краснуха, ЦМВ;
- катаракта — краснуха, ЦМВ;
- хориоретинит — краснуха, токсоплазмоз, ЦМВ, герпес, ветряная оспа, сифилис;
- микрофтальм — краснуха, токсоплазмоз, ВПГ, ветряная оспа, ЦМВ;
- микроцефалия — ЦМВ, токсоплазмоз, краснуха, ветряная оспа, ВПГ;
- церебральная кальцификация (по данным нейросонографии, компьютерной томографии головного мозга) — токсоплазмоз, ЦМВ, ВПГ, краснуха;
- пурпура с первых суток жизни — ЦМВ, токсоплазмоз, сифилис, краснуха, ВПГ;

- желтуха — ЦМВ, токсоплазмоз, краснуха, ВПГ, сифилис, гепатит В, сепсис;

- гепатоспленомегалия — ЦМВ, краснуха, токсоплазмоз, ВПГ, сифилис, энтеровирусная инфекция, бактериальный сепсис.

Эти данные позволяют уменьшить объем дифференциальной диагностики и, следовательно, приводят к сокращению количества лабораторных исследований.

Лечение

Детей с приобретенной краснухой лечат в домашних условиях. На период лихорадки назначается постельный режим. Диета щадящая, питье теплое, обильное. В другом лечении подавляющее большинство детей не нуждается. При лихорадке, артралгиях и артрите иногда назначают симптоматические средства.

Госпитализации подлежат дети с краснушным менингоэнцефалитом, тромбоцитопенией, дети из закрытых коллективов.

При врожденной краснухе основное внимание уделяется коррекции пороков развития (хирургия сердца, слуховые аппараты) и реабилитационным методам.

Профилактика

Изоляция больного краснухой из детского коллектива в течение 5 — 7 сут после начала высыпаний эпидемиологически мало оправданна, поскольку к началу высыпаний он, как правило, успевает заразить окружающих.

При возникновении случая краснухи в детском коллективе наложение карантина нецелесообразно ввиду легкости инфекции; к тому же желательно (при отсутствии массовой вакцинации), чтобы краснухой переболело как можно больше детей, особенно девочек.

Вакцинация детей против краснухи проводится живой вакциной в возрасте 12—15 мес с ревакцинацией в 6—7 лет (см. гл. 4).

Прогноз

Как правило, прогноз благоприятный.

9.7. Острые респираторные вирусные инфекции

Острые респираторные вирусные инфекции — группа вирусных заболеваний, характеризующихся острым воспалением слизистых оболочек респираторного тракта на разных уровнях.

Основными возбудителями ОРВИ у детей являются различные вирусы, имеющие высокую тропность к определенным отделам дыхательных путей и способствующие их колонизации бактериями. Общее число таких вирусов и их серотипов достигает 300, и на их долю приходится 95 % острых поражений дыхательных путей у детей. Спектр возбудителей ОРВИ включает вирусы гриппа и парагриппа, РС-вирус, адено-, рино-, корона-, энтеровирусы, метапневмовирусы, бокавирусы.

Вирусы, нарушая деятельность цилиарного аппарата, создают условия для попадания персистирующей в верхних дыхательных путях микробной флоры в другие (обычно стерильные) отделы: полость среднего уха, синусы, легкие, вызывая в них развитие воспалительного процесса. Этому способствует и депрессия иммунных реакций, наиболее выраженная в начале вирусной инфекции. Тем не менее большинство вирусных инфекций не осложняются бактериальной инфекцией.

Вирусы гриппа относятся к семейству ортомиксовирусов. Они представлены оболочечными («одетыми») вирусами. Средний диаметр вирионов составляет 80—120 нм. Геном ортомиксовирусов содержит однонитевую сегментированную молекулу РНК. Каждый сегмент кодирует свой вирусный белок. На основании различий специфических антигенов — нуклеопротеида и матричного белка — вирусы гриппа делятся на три типа: А, В и С. Они отличаются по ряду структурных и эпидемиологических признаков. По антигенным вариантам поверхностных гликопротеидов — гемагглютинаина и нейраминидазы — выделяют подтипы вируса гриппа А. В настоящее время известно 16 подтипов гемагглютинаина и 9 подтипов нейраминидазы.

Вирусы, вызывающие грипп у человека, имеют три основных антигенных подтипа гемагглютинаина (Н1, Н2 и Н3) и два подтипа нейраминидазы (N1 и N2). Однако в последние годы зарегистрированы единичные случаи заболевания, вызванные вирусами птичьего гриппа с антигенной формулой Н5 N1, Н7 N7. Посредством гемагглютинаина вирус прикрепляется к рецепторам клеток. Нейраминидаза, напротив, разрушает рецепторы и участвует в освобождении вируса из клетки по окончании цикла размножения. Антитела к гемагглютинину обеспечивают основную иммунитет к возбудителю.

Варьирование структуры гемагглютинаина и нейраминидазы приводит к появлению новых серологических вариантов вируса гриппа. Изменения антигенной структуры могут происходить путем антигенного дрейфа или антигенного шифта. Дрейф — это незначительное изменение структуры антигена, чаще гемагглютинаина, обусловленное точечными мутациями. При антигенном

шифте происходит полная замена подтипа гемагглютинина и(или) нейраминидазы, вероятно, вследствие генетической рекомбинации между штаммами вируса человека и животных.

Вирусы парагриппа принадлежат к семейству параметиксовирусов. Внешняя оболочка содержит два гликопротеида, один из которых обладает гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью, другой является белком слияния. Вирус парагриппа отличается от вирусов гриппа генетической стабильностью.

Респираторно-синцитиальный вирус относится к роду *Pneumovirus* семейства параметиксовирусов. Вирус получил свое название в связи со специфичным цитопатогенным эффектом в виде образования многоядерного синцития. Внешняя липидная оболочка несет два гликопротеида — белок G, с помощью которого вирус прикрепляется к клетке, и белок F, облегчающий проникновение вируса в клетку посредством слияния оболочки вируса с клеточной мембраной.

В 2001 г. был открыт РНК-содержащий *метапневмовирус человека*, относящийся к роду *Metapneumovirus*, семейству параметиксовирусов. Он имеет родство с метапневмовирусом птиц.

Аденовирусы человека принадлежат к роду *Mastadenovirus*, включающему не менее 47 серотипов. В среднем диаметр вириона составляет 60 — 90 нм. Аденовирусы отличаются от других респираторных вирусов наличием в геноме двунитевой ДНК. На основании гомологии ДНК и других свойств аденовирусы человека делят на шесть групп (А—F).

Риновирусы относятся к пикорнавирусам. В настоящее время выделяют более 100 серологических вариантов, вызывающих ОРВИ и известных как простудные вирусы. По способности к репродукции в клетках приматов риновирусы делятся на две большие группы: вирусы группы Н размножаются и вызывают цитопатические изменения в клетках человеческого эмбриона; вирусы группы М размножаются и вызывают цитопатические изменения в клетках почек обезьян и эмбриона человека.

Реовирусы входят в семейство Reoviridae, объединяющее «голые» вирусы. Диаметр реовирусов составляет 78 — 80 нм. Они имеют фрагментарный геном, образованный двухнитевой РНК. Реовирусы получили название от начальных букв «R» (respiratory), «E» (enteric), «O» (orphans), т.е. вирусы-«сиротки». Их так называли, потому что первоначально было неизвестно, какие заболевания они вызывают. Реовирусы достаточно устойчивы во внешней среде.

Коронавирусы — группа оболочечных РНК-содержащих вирусов семейства коронавирусов с округлой или овальной формой диаметром 50 — 220 нм. Зрелые частицы окружены гликолипопротеидной оболочкой толщиной 7 — 8 нм и снаружи покрыты своеобразными булавовидными выступами, делающими вирусы похожими на корону. За счет этого они и получили название.

По антигенным свойствам выделяют три группы коронавирусов: первые две — вирусы млекопитающих (кроме человека, коронавирусы поражают свиней, собак, кошек, кроликов, мышей, крыс, крупный рогатый скот), третья — вирусы птиц (кур, индеек). Коронавирусы поражают как респираторный тракт, так и ЖКТ. Респираторные коронавирусы человека (Human coronavirus 229E и OC43 относятся к первой и второй группе соответственно. Предполагают, что коронавирусы, поражающие кишечник, относятся к третьей группе. Уникальным новым коронавирусом, отличным по геному от известных ранее, является вирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome — SARS), идентифицированный в 2003 г. как «атипичная пневмония».

Помимо указанных вирусов симптомы ОРВИ могут вызывать энтеровирусы, ВПГ и ЦМВ, сведения о которых представлены в соответствующих подразделах учебника.

Эпидемиология

Источником инфекции является человек (больной и вирусоноситель). Продолжительность выделения вируса, как правило, не превышает длительности клинических проявлений заболевания. При птичьей гриппе источником инфекции являются куры, индейки; интродукцию вируса в домашние хозяйства осуществляют дикие водоплавающие птицы.

Пути передачи являются воздушно-капельный и контактный. Второй путь передачи реализуется при уходе за маленьким ребенком (дома, в детских дошкольных и медицинских учреждениях). При аденовирусной, реовирусной и коронавирусной инфекциях возможен фекально-оральный путь передачи. Аденовирусная инфекция может передаваться водным путем. Дети заражаются после посещения общественных бассейнов.

Заболеемость ОРВИ характеризуется отчетливой сезонностью. Она значительно повышается в холодное время года. Группами повышенного риска по возникновению ОРВИ являются медицинский персонал лечебно-профилактических учреждений, сотрудники детских дошкольных учреждений, дети раннего детского, дошкольного и младшего школьного возраста. После заболевания вырабатывается типоспецифический иммунитет.

Патогенез и патоморфология

В патогенезе ОРВИ условно можно выделить пять фаз:

- 1) рецепцию возбудителя и его первичную репликацию;
- 2) вирусемию;

- 3) развитие локального воспалительного процесса в респираторном тракте;
- 4) иммунопатологические реакции и осложнения;
- 5) обратное развитие.

Рецепция вируса и его первичное размножение в клетках верхних дыхательных путей. Инфекция начинается с взаимодействия респираторного вируса со специфическими рецепторами на эпителиальных клетках. Рецептором для риновируса является молекула межклеточного взаимодействия 1-го типа — intracellular adhesion molecule I (ICAM I), для коронавируса — ангиотензинпревращающий фермент, для вируса гриппа типа А — гликофорин А. Данные рецепторы экспрессируются на многих типах клеток. В клинической картине в эту фазу преобладают катаральные явления: кашель, насморк, гиперемия зева. Нарушение взаимодействия вирусов с эпителием вызывают специфические секреторные IgA, которые синтезируются лимфоцитами, ассоциированными со слизистыми оболочками дыхательных путей. Наличие данных антител лежит в основе невосприимчивости макроорганизма к разным ОРВИ.

Вирусемия. Фаза характеризуется стимуляцией эпителиоцитов, клеток системы мононуклеарных фагоцитов (моноцитов, макрофагов), нейтрофилов. Стимуляция данных клеток сопровождается выделением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α), в результате чего развивается ответ острой фазы, который проявляется известными симптомами продромы ОРВИ: слабостью, вялостью, депрессией, анорексией, мышечными и суставными болями, сонливостью, головной болью. По современным представлениям, вирусемия наблюдается не при всех ОРВИ. В частности, она редка при гриппе.

Развитие локального воспалительного процесса. Локальный воспалительный процесс развивается как в результате вирусемии, так и вследствие контактного распространения вируса по эпителиальным клеткам. Воспаление слизистых оболочек респираторного тракта сопровождается гиперпродукцией секрета и активацией других защитных реакций дыхательного эпителия с последующим удалением избытка секрета. Воспаление развивается на разных уровнях респираторного тракта. В основе этого процесса лежат нейтрофильная инфильтрация и цитотоксическая реакция клеточного иммунитета.

К общим морфологическим проявлениям ОРВИ у детей относятся:

- 1) лимфоцитарная, мононуклеарная инфильтрация слизистой оболочки дыхательных путей;
- 2) поражение эпителиоцитов респираторного тракта и выявление в них внутриклеточных вирусных включений;
- 3) развитие при генерализации процесса расстройств кровообращения и дистрофических изменений во внутренних органах и ЦНС.

Для разных вирусов характерна различная топка поражения и разные морфологические проявления. Так, для риновируса характерно первичное поражение слизистой оболочки носа (ее инфильтрация нейтрофилами, лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами; выраженный отек; гиперсекреция слизи). Оптимальной для риновирусов является температура носовых ходов человека (33 — 34 °С), что и определяет топку поражения.

Аденовирус тропен к эпителию глотки, конъюнктиве, лимфоцитам (ассоциированными со слизистыми оболочками), энтероцитам, эпителиоцитам мочевого пузыря, т.е. аденовирусы помимо конъюнктивы и респираторного тракта способны поражать кишечник и мочевой пузырь. Морфологическая картина аденовирусной инфекции характеризуется метаплазией эпителия с образованием гигантских одноядерных «аденовирусных» клеток с внутриядерными включениями, некрозом эпителия с его отслойкой серозным экссудатом, расположенным субэпителиально. Для воспаления характерен выраженный экссудативный компонент. Возможно возникновение фибринозных налетов на конъюнктиве и в ротоглотке. Гигантоклеточное перерождение эпителия отмечается также в кишечнике, почках. Проникнув в клетки, аденовирусы вызывают активную или латентную инфекцию. В латентном состоянии они сохраняются главным образом в лимфоидных клетках.

Вирус гриппа тропен к слизистой оболочке трахеи. Типичны некроз и десквамация эпителия, точечные кровоизлияния (за счет наличия у вируса гемагглютинина и эндотелиотропности), развитие катарального, катарально-геморрагического воспаления.

Респираторно-синцитиальный вирус и метапневмовирус у детей наиболее часто поражают эпителий бронхиол. Они вызывают гиперплазию эпителия, образование симпластов (многоядерных клеток), в результате чего нарушается бронхиальная проходимость.

Вирус парагриппа поражает преимущественно эпителий гортани. Развиваются ларингит с выраженными экссудативно-некротическими изменениями, очаговая гиперплазия эпителия.

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома поражает альвеолоциты, инактивирует сурфактант с развитием острого РДС (взрослого типа), проявляющегося образованием гиалиновых мембран и развитием интерстициального отека.

Фаза иммунопатологических реакций и осложнений. Острые респираторные вирусные инфекции представляют наибольшую опасность для детей грудного возраста, у которых после этих заболеваний нередко развиваются вторичный иммунодефицит, atopические и аутоиммунные реакции. Иммунодефицит при ОРВИ временный, его пик часто совпадает с острым периодом заболевания, но восстановление нормального состояния иммунной системы может затянуться, в результате чего происходит наслаивание бактериальных инфекций. Так как у возбудителей гриппа, адено-

и респираторно-синцитиального вируса есть перекрестные антигены с основным белком миелина, эти патогены могут явиться причиной развития аутоиммунных процессов, в частности энцефалита или синдрома Гийена — Барре.

Респираторные вирусы являются провокаторами (триггерами) обострения аллергических заболеваний (аллергического ринита, бронхиальной астмы). Это происходит как в результате повреждающего действия вирусов на эпителий дыхательных путей, так и вследствие увеличения проницаемости эпителия слизистых оболочек дыхательных путей для аллергенов. Более того, вирусы сами могут быть аллергенами и вызывать образование специфических IgE и увеличивать уровень общего IgE. Наиболее часто это наблюдается при РС-вирусной инфекции, поскольку РС-вирус, являясь слабым интерференогеном, способствует ТЬ2-поляризации.

Фаза обратного развития. Обратное циклическое развитие ОРВИ происходит в результате иммунного ответа. У лиц с дефектами интерферогенеза может быть персистенция респираторных вирусов, причастных к развитию миокардита, хронического гломерулонефрита, тубулоинтерстициального нефрита. Среди респираторных вирусов персистенция наиболее характерна для аденовирусов. Существует мнение о возможном вкладе персистенции аденовирусов в развитие хронических тонзиллитов и аденоидитов. С персистенцией 12-го серотипа аденовируса связывают развитие поражений, сходных с целиакией (глутеновой энтеропатией).

Клиническая картина

Несмотря на различие в этиологии, ОРВИ имеют общие клинические проявления: интоксикационный синдром и симптомы поражения респираторного тракта. Респираторный тракт поражается на разных уровнях, но все существующие локальные нозологические формы можно объединить в две группы: заболевания с поражением верхних и нижних дыхательных путей. Границей между верхними и нижними дыхательными путями служат голосовые складки.

У детей чаще, чем у взрослых, поражаются нижние отделы респираторного тракта, что объясняется как рядом анатомо-физиологических особенностей органов дыхания, так и незрелостью системы иммунитета. Как было указано ранее, поражение разных отделов респираторного тракта обуславливается преимущественно тропностью к ним определенных возбудителей. Так, например, ринит чаще ассоциируется с риновирусом, ларингит — с вирусом парагриппа, трахеит — с вирусом гриппа, бронхиолит — с РС-вирусом. Однако большинство вирусов способно поражать респираторный тракт на разных уровнях.

Клиническая картина ОРВИ в зависимости от уровня поражения респираторного тракта. *Острый ринит* — воспаление слизистой оболочки носа, наблюдающееся при большинстве ОРВИ изолированно или сочетанно. При рините возникают отек слизистой оболочки и гиперсекреция слизи. Характерны заложенность носа, нарушение носового дыхания, появление зуда в носу, чиханья, ночной храп, наличие серозного или гнойного отделяемого из носа. Стеkanie слизи по задней стенке глотки вызывает кашель, который возникает преимущественно в горизонтальном положении. Ринит у грудных детей может быть причиной дыхательной недостаточности, отказа от груди. У детей грудного и раннего возраста он часто осложняется отитом. Ринит иногда сочетается с воспалением конъюнктивы. В таком случае говорят о риноконъюнктивите.

Острый конъюнктивит — острое воспаление конъюнктивы. Заболевание чаще вызывают аденовирусы. Острый аденовирусный конъюнктивит может быть катаральным, фолликулярным, пленчатым. У больных возникают отечность, гиперемия конъюнктивы, инъекция сосудов склер; возможно появление фибринозных наложений. Для бактериального конъюнктивита характерно появление гнойного отделяемого. Предрасполагающим фактором к развитию конъюнктивита у новорожденных детей является нарушение проходимости носослезных каналов.

Острый синусит — воспаление околоносовых пазух. При ОРВИ он возникает у 70 % детей. В зависимости от локализации различают гайморит, этмоидит, фронтит и сочетанное поражение пазух. В связи с особенностями формирования околоносовых пазух некоторые из них в воспалительный процесс до определенного возраста не вовлекаются. Так, у детей первых 6 мес возникает только этмоидит, с возраста 6 мес — гайморит, после 2 лет — фронтит.

К числу клинических проявлений острого синусита относятся боль (часто приступообразная) в области лба и проекции пазух; могут быть рвота, фебрильная температура, кашель, затяжные проявления ринита, болезненность при пальпации в области синусов. При вирусных синуситах эти проявления исчезают на 10 — 20-е сутки болезни самостоятельно. Подозрение на синусит бактериальной этиологии должно возникнуть при обильных гнойных выделениях из носа, легкой припухлости щеки, отеке век и конъюнктивы, длительном сохранении лихорадки, затруднении носового дыхания и лабораторных признаков, свидетельствующих о бактериальной инфекции.

Диагноз «синусит» подтверждается рентгенологическим исследованием или УЗИ. Возникновение отека слизистой оболочки синусов в первые 2 недели от начала ОРВИ относится к проявлениям вирусной инфекции. Критериями бактериального синусита яв-

ляются: наличие гнойного отделяемого из носа, стекание гнойного отделяемого по задней стенке глотки, отсутствие эффекта от назначения интраназальных деконгестантов (без антибактериальной терапии).

Острый фарингит является самым частым проявлением ОРЗ (в том числе и ОРВИ). Это распространенное воспаление задней стенки глотки, передних и задних нёбных дужек. Как правило, фарингит сочетается с ринитом (ринофарингит) или тонзиллитом (тонзиллофарингит). Характерны внезапное возникновение ощущения першения, сухости, жара в глотке, болезненность при глотании пищи или слюны. У детей грудного возраста фарингит может проявиться беспокойством при кормлении. Для фарингита характерны сухой непродуктивный кашель, усиливающийся при смехе, плаче, перемене температуры воздуха. Продолжительность кашля может достигать 2 — 3 недели. При осмотре выявляют гиперемии миндалин, нёбных дужек, задней стенки глотки с выступающими на ней в виде красных зерен отдельными фолликулами.

Острый средний отит — воспаление полости среднего уха. Процесс может быть как односторонним, так и двусторонним. Пик заболеваемости приходится на возраст от 6 до 18 мес. Острый средний отит является следствием заболеваний носа, околоносовых пазух, аденоидных вегетаций. Воспаление слизистой оболочки происходит во всех отделах среднего уха: слуховой трубе (евстахеит), барабанной полости и сосцевидном отростке (мастоидит).

Заболевание протекает в двух формах: катаральной и гнойной. Первая обусловлена вирусной инфекцией, нарушением проходимости слуховой трубы, скоплением транссудата в полости среднего уха. Заболевание протекает легко.

Бактериальный отит — это бактериальное осложнение ОРВИ. Предрасполагающим фактором к развитию острого среднего отита у грудных детей является искусственное вскармливание из бутылочки (нестерильная молочная смесь может затекать через евстахиеву трубу в полость среднего уха).

Острый средний отит характеризуется симптомами интоксикации, отказом от еды и беспокойством во время еды (за счет возникновения боли при движении нижней челюсти), спонтанной болью и гноетечением из уха. Барабанная перепонка у детей грудного возраста отличается большой толщиной и плотностью, поэтому ее прободение происходит в поздние сроки болезни. В начале заболевания на первый план выходят симптомы интоксикации и(или) инфекционного токсикоза. Возможны рвота, диарея, менингеальные симптомы. Отмечается болезненность при надавливании на козелок.

Диагноз подтверждается при ЛОР-осмотре. Диагностическими критериями острого среднего отита до перфорации являются сглаженность опознавательных контуров, гиперемия, «мутность» ба-

рабанной перепонки и нарушение ее подвижности. При гнойном отите выявляется выбухание в задневерхнем квадранте барабанной перепонки и изменение ее цвета (она становится желтой или белой).

Клиническая картина *синдрома крупа и бронхиолита* рассмотрена в подразд. 6.1 и 6.7, клиническая картина *острой пневмонии* разбиралась в предыдущих курсах.

Следует обратить особое внимание на то, что такие проявления, как синдром крупа, простой бронхит, обструктивный бронхит, бронхиолит, рассматриваемые часто как осложнения ОРВИ, согласно современным данным в подавляющем большинстве случаев имеют вирусную этиологию и не требуют назначения антибиотиков.

Клиническая картина ОРВИ в зависимости от этиологии. Этиологическая клиническая диагностика ОРВИ основана на патогномоничных симптомах, характерных для той или иной инфекции, которые в большой степени определяются топикой поражения респираторного тракта.

Грипп (grippus, influenza) — острое инфекционное заболевание, вызываемое разными серотипами вируса гриппа, характеризующееся поражением респираторного тракта, преимущественно трахеи, и проявляющееся выраженной интоксикацией, лихорадкой и умеренным катаральным синдромом.

Инкубационный период продолжается от нескольких часов до 3—4 сут. Начальный период не характерен. Заболевание начинается остро. Дети (или их близкие) могут указать час суток, когда оно началось.

Ведущими клиническими синдромами являются интоксикационный синдром и проявления трахеита. Синдром интоксикации (лихорадка 39 °С и выше, головная боль, миалгии, артралгии) ярко выражен с первых часов заболевания. Нередко наблюдаются явления нейротоксикоза (см. подразд. 6.6.2). Катаральные проявления «запаздывают»: они появляются только со 2—3-х суток заболевания, выражены умеренно в виде трахеита с сухим, мучительным кашлем, болями за грудиной. В зеве выявляются слабо (или умеренно) выраженная гиперемия, «зернистость» задней стенки глотки, инъекция сосудов слизистой оболочки. Болезнь длится до 7—10 сут, высокая лихорадка держится в среднем 2 сут. Встречается гипертоксическая форма гриппа. Она возникает крайне редко и характеризуется молниеносным течением с развитием нейротоксикоза II-III степени и геморрагическим синдромом.

К специфическим осложнениям гриппа относятся:

1) геморрагический синдром, проявляющийся кровотечениями со слизистых оболочек (редко наблюдаются кожный геморрагический синдром и геморрагическая пневмония);



a



б

Рис. 9.6. Сегментарный отек легких при ОРВИ:

a — 1-е сутки болезни; *б* — 3-й сутки болезни

2) поражения нервной системы: нейротоксикоз, энцефалит, нейропатии; при применении аспирина у детей до 12 лет — синдром Рея (см. подразд. 6.6.2, 6.10);

3) сегментарный отек легких: развивается в результате циркуляторных расстройств в пределах сегмента/доли легкого, проходит в течение 3 — 5 сут (рис. 9.6); требует проведения дифференциального диагноза с пневмонией, для которой типична гомоген-

ная инфильтрация с более продолжительной обратной динамикой.

Тяжесть заболевания определяется выраженностью синдрома интоксикации (гипертермия и другие проявления нейротоксикоза), геморрагического синдрома, выраженностью нарушений сердечно-сосудистой системы.

У новорожденных и грудных детей при гриппе редко выявляются лихорадка и значительная интоксикация, слабо выражены катаральные явления (кашель, заложенность носа). Тяжесть определяется частым развитием бактериальных осложнений. У детей в возрасте 1 — 3 лет грипп, напротив, характеризуется высокой частотой тяжелых и гипертоксических форм, часто наблюдают синдром крупа и обструктивный бронхит. Аналогом боли за грудиной при кашле у детей раннего возраста являются плач, беспокойство. Иногда дети показывают рукой болезненный участок за грудиной после приступа кашля.

Заболевание, вызываемое вирусами птичьего гриппа (H5N1, H7N7), отличается тяжелым течением вследствие развития на ранних стадиях вирусной пневмонии, осложняющейся острым РДС. Катаральные проявления умеренные, типичны диспепсические явления. Выраженный синдром интоксикации связан с поражением печени и почек вследствие пантропизма возбудителя; отмечаются лейко-, лимфо- и Тромбоцитопения. У детей раннего возраста развивается менингоэнцефалит.

Парагрипп (paragrippus) — острое инфекционное заболевание, вызываемое разными серотипами вируса парагриппа, характеризующееся поражением респираторного тракта, преимущественно гортани, и проявляющееся умеренно выраженной интоксикацией и катаральным синдромом.

Инкубационный период длится 2 — 7 сут. Начальный период, как правило, отсутствует. Период разгара начинается остро с одновременным развитием умеренно выраженных катарального и интоксикационного синдромов. В зеве определяется слабая или умеренная гиперемия, задняя стенка глотки «зернистая». Температура тела чаще субфебрильная. Ведущим клиническим синдромом является ларингит. Течение заболевания острое, основные симптомы болезни сохраняются в течение 7 — 14 сут.

У детей до 6 мес парагрипп встречается редко. Преобладают катаральные явления, синдром крупа возникает редко.

Аденовирусная инфекция (adenovirus) — острое инфекционное заболевание, вызываемое разными серотипами аденовируса, характеризующееся преимущественным поражением носоглотки, конъюнктив, лимфоидной ткани и проявляющееся умеренной интоксикацией, склонностью к затяжному течению. Заболевание сопровождается лихорадкой, катаральным синдромом с выраженным эксудативным компонентом; возможно поражение ЖКТ.

Инкубационный период длится 2—12 сут. Начальный период, как правило, отсутствует.

Период разгара начинается остро, но симптомы болезни развиваются последовательно. Для этой инфекции свойственен продолжительный фебрилитет (до 2 недель), выраженные местные экссудативные катаральные явления. Типичен внешний вид больного: его лицо одутловато, пастозно, отмечаются обильные слизистые выделения из носа, конъюнктивит (катаральный, фолликулярный, пленчатый или кератоконъюнктивит). Помимо этого у больных выражены явления острого тонзиллита, гранулезного фарингита, лимфаденопатии с увеличением в размерах шейных и подчелюстных лимфатических узлов. Поражение мезентериальных лимфатических узлов (мезаденит) может сопровождаться болями в животе, симулируя клинику острого аппендицита. Отмечается гепатоспленомегалия. Редко бывает пятнисто-папулезная сыпь. Течение инфекции затяжное, волнообразное, иногда латентное.

Для аденовирусной инфекции характерен полиморфизм клинических проявлений, в том числе внереспираторные проявления. Выделяют следующие формы аденовирусной инфекции:

- фарингоконъюнктивальная лихорадка;
- кератоконъюнктивит;
- тонзиллофарингит;
- катар верхних дыхательных путей;
- синдром крупа;
- бронхит;
- бронхиолит, в том числе с исходом в Облитерирующий бронхиолит;
- вирусная пневмония;
- мезентериальный лимфаденит;
- гастроэнтерит;
- геморрагическая генерализованная инфекция с поражением внутренних органов.

Разные формы аденовирусной инфекции ассоциируются с различными серотипами вируса.

Фарингоконъюнктивальная лихорадка — наиболее типичный клинический вариант аденовирусной инфекции. Заболевание характеризуется длительной (1—2 недели) лихорадкой, выраженными катаральными явлениями, поражением слизистой оболочки глаз, тонзиллофарингитом, шейной лимфаденопатией, нередко — гепатоспленомегалией.

Кератоконъюнктивит — относительно редкая форма болезни, характеризующаяся внезапным началом, высокой лихорадкой, интоксикацией, болями, светобоязнью, конъюнктивитом, к которому на 2-й неделе болезни присоединяется помутнение роговицы — вначале в виде мелких, а затем быстро сливающихся пятен. Течение длительное, но доброкачественное.

Тонзиллофарингит — форма аденовирусной инфекции с доминированием в клинической картине заболевания поражения миндалин и ротоглотки. Дети жалуются на боль в горле или беспокойны во время еды. При осмотре ротоглотки на миндалинах определяются налеты в сочетании с фолликулитом, увеличиваются регионарные лимфатические узлы. Ангина при этом нередко имеет вирусно-бактериальную этиологию.

Мезаденит проявляется остро возникающими сильными приступообразными болями в животе (как правило, в правой подвздошной области или вокруг пупка), лихорадкой, нечастой рвотой. У некоторых детей появляются слабовыраженные симптомы раздражения брюшины, симулирующие клиническую картину острого живота. Характерно сочетание мезаденита с другими клиническими проявлениями аденовирусной инфекции. При хирургическом вмешательстве обнаруживают гиперплазированные мезентериальные лимфатические узлы.

Диарея обычно наблюдается у детей 1-го года жизни. Стул учащен до 4 — 5 раз в сутки, иногда до 7 — 8 раз, имеет энтеритный характер. В каловых массах может присутствовать слизь. Через 3 — 4 сут на фоне уменьшения катаральных явлений дыхательных путей стул нормализуется. Увеличение лимфатических узлов и конъюнктивит возникают редко. Интоксикационный синдром не выражен. Однако у детей этого возраста при аденовирусной инфекции относительно часто возникают обструктивный бронхит, пневмония.

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция — острое инфекционное заболевание, вызываемое РС-вирусом и характеризующееся преимущественным поражением нижних отделов дыхательных путей с развитием у детей грудного и раннего возраста бронхиолита. При РС-инфекции интоксикация и катаральные явления в верхних дыхательных путях выражены слабо.

Инкубационный период длится 3 — 7 сут. Начальный период продолжается 1 — 2 сут. Температура тела у большинства детей нормальная или субфебрильная. Катаральный синдром выражен слабо: носовое дыхание немного затруднено, слизистое отделяемое из носа необильно, нёбные дужки и задняя стенка глотки слабо гиперемированы, кашель редкий, сухой.

В период разгара у детей старшего возраста РС-инфекция протекает обычно в форме катара верхних дыхательных путей с сильным кашлем, субфебрилитетом, простым бронхитом. У некоторых больных увеличена печень. Для детей грудного возраста (особенно первых 6 мес жизни) типично тяжелое поражение нижних дыхательных путей с развитием клинической картины бронхиолита, обструктивного бронхита (см. подразд. 6.1). При этом характерно несоответствие тяжести поражения нижних дыхательных путей (выражена дыхательная недостаточность) высоте лихорад-

ки (субфебрилитет) и интоксикации (слабая или умеренная). Отмечается гепатоспленомегалия. Продолжительность заболевания в неосложненных случаях составляет 7 сут. Для детей грудного возраста с РС-вирусной инфекцией характерны апноэ.

Риновирусная инфекция (rhinovirus) — острое инфекционное заболевание, вызываемое разными серотипами риновируса, характеризующееся преимущественным поражением слизистой оболочки полости носа и протекающее с выраженным ринитом и слабой интоксикацией.

Инкубационный период длится 1 — 6 сут. Начальный период не выражен.

Период разгара, как правило, начинается остро с выраженно-го катарального синдрома. Ведущим симптомом является ринит, характеризующийся обильным серозным отделяемым. Он может быть единственным проявлением болезни, но чаще сочетается с конъюнктивитом и обильным слезотечением. Интоксикация отсутствует, температура тела субфебрильная. Клинические проявления у детей всех возрастных групп идентичны, но дети грудного возраста на фоне выраженного ринита отказываются брать грудь матери; у них риновирусная инфекция чаще сопровождается бактериальными осложнениями. Болезнь длится 7—14 сут.

Коронавирусная инфекция — острое инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусами, характеризующееся полиморфной клинической картиной: от слабовыраженной) катара дыхательных путей до тяжелого острого респираторного синдрома с развитием острой дыхательной недостаточности и высокой летальностью.

Для коронавирусных поражений верхних дыхательных путей характерны выраженная ринорея, фарингит, кашель, субфебрильная температура тела, умеренная интоксикация. Часто развивается синдром крупа, в редких случаях возникают рвота, диарея. В настоящее время коронавирус человека рассматривается в качестве возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома.

Инкубационный период длится 2 — 7 сут. Клинические симптомы в начале заболевания неспецифичны: повышение температуры тела, недомогание, озноб, головная боль, миалгии, головокружение, кашель, боль в горле, ринит.

Через 3 — 7 сут развивается следующая стадия, связанная с поражением нижних дыхательных путей и появлением характерного сухого непродуктивного кашля, одышки, дыхательной недостаточности, гипоксемии. На этой стадии больные разделяются на две группы. У большинства заболевших в течение последующих 6 — 7 сут улучшается состояние, исчезает дыхательная недостаточность. У больных второй, меньшей группы, развивается острый РДС взрослого типа, отек легких или многоочаговые поражения, поэтому их переводят на ИВЛ. Рентгенографически выявля-

ются сливающиеся участки уплотнения легочной ткани. Характерны лейко-, лимфопения.

У детей тяжелый острый респираторный синдром встречается относительно редко и протекает легче, чем у взрослых. Его клиническая картина такая же, как у заболеваний, вызванных ранее известными коронавирусами. У подростков старше 13 лет, как и у взрослых, начало заболевания гриппоподобное с выраженной интоксикацией, фебрилитетом. У детей более младшего возраста с первых суток заболевания доминирует развитие катарального синдрома (ринофарингит, ларинготрахеит) на фоне непродолжительного субфебрилитета (3—10 сут) и умеренной интоксикации. У всех заболевших детей обнаруживаются изменения в легких, которые в течение 2 недель на фоне лечения рибавирином (а при необходимости и гормональными препаратами) купируются.

Реоирусная инфекция — острое инфекционное заболевание, вызываемое разными серотипами реовируса, характеризующееся поражением верхних дыхательных путей и ЖКТ, протекающее с катаральными явлениями и нередко гастроэнтеритом.

Инкубационный период длится 1 — 7 сут. Начальный период не выражен.

В период разгара заболевание начинается остро с лихорадки (держится 1 — 3 сут) и назофарингита. Температура тела фебрильная, у детей старшего возраста может быть нормальной. Синдром интоксикации более выражен у детей грудного и раннего возраста. Редко отмечаются конъюнктивит и пятнисто-папулезная сыпь. Типичны шейная лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия. На фоне катарального синдрома развивается поражение кишечника в виде энтерита, реже гастроэнтерита.

У детей грудного и раннего возраста заболевание протекает в среднетяжелой и тяжелой форме. Часто отмечается генерализация инфекции с развитием менингита и миокардита. Течение заболевания негладкое с развитием осложнений (чаще пневмонии).

Тяжесть и осложнения ОРВИ. Критериями тяжести ОРВИ являются выраженность синдромов интоксикации и поражения респираторного тракта. Легкая форма болезни протекает со слабовыраженной интоксикацией, температура тела не превышает 38,0 — 38,5 °С, местные изменения выражены слабо. Среднетяжелая форма характеризуется умеренно выраженной интоксикацией, температура тела находится в пределах 39,0 — 39,5 °С, местные изменения выражены умеренно. При тяжелой (токсической) форме выражены интоксикация и местные изменения, может развиваться нейротоксикоз.

Исходы ОРВИ определяются развитием осложнений, которые подразделяются на специфические, вызываемые самими вируса-

ми, и неспецифические, этиологически связанные с бактериальными возбудителями.

Специфические осложнения ОРВИ. К числу специфических осложнений относят фебрильные судороги, синдром Гийена — Барре, сегментарный отек легких.

Фебрильные судороги — это приступ судорог у детей от 6 мес до 6 лет (чаще в возрасте 12—18 мес) при повышении температуры и отсутствии признаков нейроинфекции, метаболических расстройств, афебрильных пароксизмов в анамнезе. Такие судороги возникают у 2—4% детей с ОРВИ, чаще при быстром подъеме температуры тела до 38 °С и выше, но могут появляться и на фоне ее снижения.

Предрасполагающими факторами к развитию фебрильных судорог являются наследственная предрасположенность, о которой свидетельствуют как определенные генетические маркеры, так и относительно высокая (4—10%) частота эпилепсии у родителей и сисюв; железодефицитные состояния.

Фебрильные судороги необходимо отличать от озноба и непроизвольных движений ребенка. При ознобе дрожь видна во всем теле, но обычно не захватывает лицевые и дыхательные мышцы и не сопровождается потерей сознания. Об электролитных нарушениях можно думать у ребенка с дегидратацией, спазмофилией. У 30—35% детей регистрируются повторные фебрильные судороги. Неврологические последствия фебрильных судорог возникают крайне редко, хотя у детей со сложными приступами в последующем повышен риск развития эпилепсии.

Синдром Гийена—Барре — постиинфекционная демиелинизирующая полиневропатия аутоиммунного генеза. Как правило, через 2 недели после перенесенной вирусной инфекции внезапно развивается слабость мышц дистальных отделов нижних конечностей. Восходящая прогрессирующая мышечная слабость продолжается 2—4 недели, затем в процесс вовлекаются диафрагма и мышцы, иннервируемые черепными нервами. На высоте клинических проявлений в спинномозговой жидкости выявляется повышенное содержание белка при нормальном плеоцитозе. Примерно в течение 4 недель состояние больного остается стабильным; последующее постепенное восстановление функций происходит в течение года. У 10—12% пациентов остается слабость мышц дистальных отделов нижних конечностей, при которой необходимо проводить ортопедическую коррекцию.

Сегментарный отек легких при ОРВИ наиболее часто встречается при гриппе. Он развивается в результате циркуляторных расстройств в пределах одного сегмента (доли) легкого, наиболее часто во II—V сегментах правого легкого. Морфологически сегментарный отек характеризуется скоплением в альвеолах и интерстиции серозного экссудата (см. рис. 9.6). Сегментарный отек лег-

ких, выявляемый на рентгенограмме органов грудной клетки, нередко симулирует сегментарную пневмонию и служит частой причиной необоснованного назначения антибиотиков и задержки больных в стационаре. Однако в отличие от пневмонии он разрешается значительно быстрее (через 3 — 5 сут). Респираторные вирусы могут также быть причиной отека-набухания головного мозга (нейротоксикоз, см. подразд. 6.6.2), менингоэнцефалита, синдрома Рея, миокардита, ГУС.

Неспецифические осложнения при ОРВИ. Основными неспецифическими осложнениями при ОРВИ являются бактериальные инфекции, которые присоединяются на фоне ОРВИ. Они чаще возникают в результате воздействия условно-патогенных пневмотропных возбудителей — представителей обычной флоры дыхательных путей.

При остром тонзиллите наибольшее значение имеет *S. pyogenes*. Инфекции среднего уха и легких чаще обусловлены *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, а также бескапсульной формой *H. influenzae*. Этот же возбудитель является причиной синуситов. *S. aureus* и *M. catarrhalis* в этиологической структуре осложнений ОРВИ играют существенно меньшую роль, но их значение возрастает у больных, лечившихся антибиотиками. Возникновение эпиглоттита, менингита и осложненных плевритом пневмоний связывают с *H. influenzae* типа B.

Представители кишечной флоры редко выделяются из респираторного тракта. Исключение наблюдается у детей первых месяцев жизни, у которых возможен высев *E. coli*. Однако нерациональное использование антибиотиков не только у детей первых лет жизни, но и у детей более старших возрастных групп способно привести к заселению респираторного тракта аутогенной кишечной флорой (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*). Данная микрофлора часто обуславливает возникновение внутрибольничных пневмоний и относится к числу полирезистентных микроорганизмов.

Анаэробы (пептострептококки, бактероиды) вызывают обострение хронического синусита, некротическую ангину, а при инвазивных манипуляциях на дыхательных путях могут явиться причиной пневмонии и плеврита.

Патогенетически бактериальная инфекция респираторного тракта практически всегда представляет собой суперинфекцию. В основе бактериального воспаления лежит лейкоцитарная нейтрофильная инфильтрация, которую стимулирует ИЛ-8. В результате развивается экссудативно-гнойное воспаление. Бактериальные осложнения имеют сходную клиническую картину с вирусными инфекциями.

Одним из опасных осложнений является эпиглоттит — воспаление надгортанника, обусловленное у 95 % детей *H. Influenzae*. Болеют преимущественно дети от 2 до 6 лет. Характерны лихорад-

ка, выраженная интоксикация, нестерпимая боль в горле, усиливающаяся при глотании, дисфагия, удушье, сдавленный голос, вынужденное положение (откинута голова), инспираторная одышка при отсутствии лающего кашля. При осмотре гортани (иногда зева) определяются отек и темно-вишневая инфильтрация надгортанника; может возникнуть абсцесс надгортанника.

У детей, особенно первых лет жизни, помимо поражения респираторного тракта в патологический процесс нередко вовлекаются соседние органы. Так, например, острый гнойный средний отит может осложниться мастоидитом, отоанtritом, лабиринтитом, парезом лицевого нерва, менингитом, абсцессом мозга, шейным гнойным лимфаденитом, паратонзиллярным и заглоточным абсцессами. Конъюнктивит, синуситы осложняются флегмоной орбиты, менингитом, абсцессом мозга. У детей с первичными или вторичными иммунодефицитами, а также на фоне так называемого «физиологического иммунодефицита» у детей первого полугодия жизни любой гнойно-воспалительный процесс нередко осложняется сепсисом.

Врожденные респираторные вирусные инфекции. Респираторные вирусы могут явиться причиной внутриутробного поражения плода. Врожденную инфекцию чаще вызывают вирусы гриппа и аденовирусы, реже — вирусы парагриппа, РС-вирус и реовирусы. Внутриутробные респираторные вирусные инфекции возникают вследствие ante- или интранатального инфицирования. Наибольшее значение имеет гематогенный путь инфицирования, когда в период вирусемии у беременной женщины вирусы проникают из межворсинчатых пространств плаценты в сосудистую систему плода. Инфицирование плода возможно также при аспирации околоплодных вод или через конъюнктивы во время родов.

При инфицировании в период эмбриогенеза могут возникнуть врожденные пороки развития. При внутриутробном инфицировании дети рождаются с внутриутробной гипотрофией, недоношенными, с признаками морфофункциональной незрелости, множественными стигмами дизэмбриогенеза, поражением головного мозга (энцефалит) и внутренних органов (гепатит, интерстициальный нефрит, миокардит). При заражении плода в последние сутки беременности у новорожденного уже в первые часы или сутки после рождения выявляются катаральные явления, клинические симптомы поражения респираторного тракта (ринит, фарингит, конъюнктивит, бронхит, пневмония), интоксикация. Редко отмечаются отечный и геморрагический синдромы. Возможна генерализация процесса. Часто развиваются бактериальные осложнения, являющиеся причиной смерти.

С врожденной инфекцией реовирусом 3-го серотипа связывают развитие врожденных гепатита и внепеченочной атрезии желчных путей.

Диагностика

Диагностика ОРВИ основана на данных эпидемиологического анамнезе, клинической картины заболевания, данных ЛОР-осмотра. Изменения периферической крови неспецифичны: в 1 — 3-е сутки болезни выявляется нейтрофильный лейкоцитоз, в последующие — лейкопения, лимфоцитоз. Идентификация вирусных возбудителей проводится при тяжелом течении болезни. Для определения вирусных антигенов используют РИФ отпечатков со слизистой оболочки носа, в последние годы распространение получила ПЦР. Выявление антител к возбудителям проводят с помощью РТГА, РПГА, РНГА и РСК в парных сыворотках.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводится с аллергическим и вазомоторным ринитами, бронхиальной астмой и рядом инфекционных заболеваний. При аллергических заболеваниях интервал времени от момента появления первых признаков болезни до верификации диагноза иногда занимает несколько лет. Дифференциация ОРВИ с другими инфекционными заболеваниями зависит от возраста ребенка и топика поражения. У новорожденных детей ринит дифференцируют с врожденным сифилитическим ринитом, конъюнктивит — с гонококковым и хламидийным конъюнктивитом. У детей грудного возраста дифференциальный диагноз острого синусита проводится с дакриоциститом. Однако вне зависимости от возраста ринит при ОРВИ требует исключения инородного тела носа, а острый синусит — остеомиелита верхней челюсти. При длительном кашле, сопровождающем фарингит, исключают коклюш, респираторный микоплазмоз, кашлевую форму бронхиальной астмы, гастроэзофагеальный рефлюкс, хронические заболевания ЛОР-органов.

Лечение

Показаниями к госпитализации являются тяжелые и осложненные формы, наличие модифицирующих факторов тяжелого течения заболевания.

Режим. Назначают постельный режим (не менее 3 — 5 сут).

Диета. В начале заболевания диета молочно-растительная, затем по возрасту. Суточный объем жидкости увеличивают в 1,5 — 2,0 раза в связи с возрастающими потерями и необходимостью дезинтоксикации. Рекомендуется обильное питье морсов, чая, настоя шиповника, минеральной воды.

Этиотропная терапия. Данная терапия эффективна только в первые сутки болезни. Противовирусные препараты, применяемые при ОРВИ, можно разделить на две группы: специфического и широкого действия.

Лекарственные средства специфического действия включают препараты, используемые при гриппе А, РС- и коронавирусной инфекции. Для лечения гриппа А2 применяют римантадин (назначается с 4 лет). К противогриппозным препаратам относятся ингибиторы нейраминидазы озельтамивир (в России разрешен для применения с 12 лет) и занамивир (назначается с 5 лет). При РС-бронхиолитах, коронавирусной болезни рекомендуется использовать нуклеотидный аналог гуанозина рибавирин. Из-за высокой стоимости и частых побочных эффектов рибавирин применяют в особых случаях: при осложненном врожденном пороке сердца, у младенцев с бронхолегочной дисплазией, при сопутствующем иммунодефиците, нарушениях обмена веществ, нейромышечных заболеваниях, необходимости ИВЛ, в возрасте до 6 недель.

Группа противовирусных препаратов широкого действия, назначаемых при всех ОРВИ, включает препараты рекомбинантного ИФН-а (лейкоцитарный назальный интерферон, реаферон, виферон) и индукторы интерферона, которые могут назначаться системно (арбидол с 2 лет; метилглюкамина акридо-нацетат (циклоферон) с 3 лет) или местно в глаза при конъюнктивите.

Симптоматическая и патогенетическая терапия и лечение осложнений проводится по правилам лечения соответствующих заболеваний, синдромов, симптомов.

Профилактика

Больного изолируют на срок 7—10 сут. Дезинфекции не требуется, но проводятся влажная уборка и регулярное проветривание помещений, в котором находится больной. Ослабленным детям и детям первых месяцев жизни с целью профилактики вводят человеческий иммуноглобулин, препараты интерферонов и их индукторов.

В качестве медикаментозного профилактического средства рекомендуется арбидол (с 2 лет). В группах высокого риска (дети, страдающие хроническими заболеваниями легких, сердца, получающие иммуносупрессивную терапию, больные сахарным диабетом, иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфекцию), а также у детей из организованных коллективов проводится вакцинопрофилактика гриппа. У детей группы риска тяжелого бронхиолита РС-вирусной этиологии в ряде стран используют моноклональные антитела к РС-вирусам (паливизумаб).

Прогноз определяется этиологией ОРВИ, возрастом больных и наличием модифицирующих факторов риска.

9.8. Парвовирусная инфекция

Парвовирусная инфекция («пятая болезнь», инфекционная эритема) — острая инфекция, вызываемая парвовирусом В19, протекающая в форме инфекционной эритемы, артрита, вызывающая апластический криз у больных с гемолитическими анемиями при постнатальном инфицировании и приводящая к врожденной водянке плода при внутриутробном инфицировании.

Этиология

Среди вирусов, поражающих клетки млекопитающих, парвовирусы — одни из самых мелких (20 — 25 нм в диаметре), что отражено в их названии (от лат. *parvum* — маленький). Они состоят из одной нити ДНК, заключенной в белковую оболочку. Для человека патогенен штамм вируса В19, названный так от номера пробирки с образцом крови (В 19), в которой он был впервые обнаружен. Вирус размножается исключительно в предшественниках эритроцитов человека — эритроблестах. Парвовирус В19 высокоустойчив, сохраняет жизнеспособность при нагревании до 60 °С в течение 16 ч. Кроме парвовируса В19 в последние годы выделен бокавирус человека, вызывающий ОРВИ и относящийся к семейству парвовирусов. В данном подразделе рассматривается инфекция парвовируса В19.

Эпидемиология

Источником инфекции является больной человек. Пути заражения — воздушно-капельный, трансплацентарный, при гемотрансфузиях и при переливании факторов свертывания крови. Дети до 1 года редко болеют парвовирусной инфекцией; заболевание чаще возникает у детей в возрасте 4—10 лет. Антитела класса G к парвовирусу В19 выявляются у 50 % подростков, достигших 15 лет, и более чем у 90 % пожилых людей.

Ежегодно вираж серологических проб происходит у 1,5 % женщин детородного возраста. Повышение заболеваемости носит эпидемический характер и отмечается каждые 3 — 4 года, чаще в конце зимы — начале лета.

При *постнатальном инфицировании* входными воротами являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, проникнув через которые вирус попадает в кровь, затем в костный мозг, где поражает клетки красного ряда (эритробласты, нормобласты), обуславливая их лизис. Это происходит за счет сродства парвовируса с мембранным рецептором эритроцитов — антигеном Р.

У немногих лиц, не имеющих антигена Р, парвовирус инфекцию не вызывает.

Клиническими эквивалентами вирусемии являются лихорадка и зуд, которые появляются примерно через неделю после заражения. На 2-й неделе в крови больного появляются специфические IgM-антитела и регистрируется ретикулоцитопения, отражающая гипоплазию красного ряда кроветворения. Здоровые люди легко переносят прекращение эритропоэза на 7 — 10 сут, в то время как у больных с гемолитической анемией возникает гипопластический криз, являющейся не следствием гипергемолиза, а результатом внезапной остановки эритропоэза. У больных как с врожденным, так и с приобретенным иммунодефицитом развивается хроническая болезнь из-за неспособности выработать достаточное количество нейтрализующих антител.

Инфицирование парвовирусом В19 может привести к развитию острого гепатита. Механизм возникновения гепатита мало изучен. Предполагается, что повреждение гепатоцитов происходит либо путем непосредственного повреждения вирусом клеток печени, либо иммуноопосредовано.

На 3-й неделе от начала заболевания у больных появляются сыпь и артрит (у некоторых), что совпадает с появлением IgG-антител. Это может свидетельствовать об иммунокомплексном механизме данных симптомов.

Внутриутробное заражение происходит при инфицировании беременных женщин. Наиболее опасным является период между 20-й и 28-й неделями гестации. При заражении плода парвовирусом В19 у него из-за поражения клеток-предшественников красного ряда возникает тяжелая анемия, а также повреждаются сердце и печень. Это сопровождается развитием водянки, сердечно-сосудистой недостаточности, и в 5 — 15% случаев заканчивается внутриутробной гибелью плода.

Клиническая картина

Приобретенная парвовирусная инфекция. Инкубационный период длится 4—14 сут, может удлиняться до 20 сут.

Продромальный период у большинства детей отсутствует, а у небольшой части проявляется головной болью, миалгиями, иногда катаральными явлениями, тошнотой, рвотой. В продромальный период больной наиболее опасен для окружающих.

Период разгара начинается с появления сыпи. В 1-е сутки она возникает на лице в виде мелких красных пятен, которые, сливаясь, образуют эритему на щеках («нашлепанные щеки»). Кожа вокруг рта остается бледной. Это придает ребенку такой вид, словно он получил пощечину (рис. 23 цв. вклейки). Благодаря этому болезнь получила еще одно название — «болезнь пощечин». Через 1 — 4 сут сыпь появляется на туловище и конечностях (с преимущественной локализацией на разгибательных поверхностях). В последующем сыпь в середине пятна начинает бледнеть и приобретает вид, похожий на кружево.

Спустя несколько суток на туловище и конечностях появляется вторичная эритематозная пятнисто-папулезная сыпь. Она также претерпевает обратное развитие, образуя «кружевной», сетчатый, напоминающий гирлянды рисунок. Эти вторичные высыпания варьируют по выраженности и продолжительности. У некоторых больных транзиторная рецидивирующая сыпь может сохраняться неделями. У 70 % больных кожные высыпания сопровождаются зудом.

У темнокожих детей сыпь выявить трудно, однако заподозрить это заболевание можно при наличии серповидноклеточной анемии (по развитию апластического криза). Установлению диагноза помогают жалобы на зуд в области подошв, который в таких случаях может оказаться самым важным симптомом заболевания.

Апластические кризы чаще появляются у детей с гемолитическими анемиями: серповидноклеточной, наследственным сфероцитозом, талассемией, обусловленными дефицитом пируваткиназы или глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, аутоиммунными. У некоторых детей указанные заболевания, ранее протекавшие скрыто, могут впервые диагностироваться на фоне апластического криза, обусловленного парвовирусом В19. Помимо этого, как и при многих других вирусных инфекциях, при парвовирусной инфекции часто выявляются разной степени выраженности нейтропения и Тромбоцитопения.

У 10 % больных с инфекционной эритемой возникают артралгии и артрит. Артрит, как правило, появляется после сыпи, иногда развивается изолированно. Поражение суставов обычно симметричное, часто поражаются мелкие суставы кисти, лучезапястные и коленные суставы. Суставной синдром обычно купируется самостоятельно, однако может сохраняться месяцами. Описано формирование в исходе парвовирусной инфекции ювенильного ревматоидного артрита.

У больных с иммунодефицитами развивается хроническая парвовирусная инфекция, следствием которой бывает тяжелая анемия, требующая регулярных гемотрансфузий. Такая анемия описана при ВИЧ-инфекции, первичных иммунодефицитах, у больных лейкозами, получающих химиотерапию, реципиентов костного мозга.

Период реконвалесценции характеризуется исчезновением симптомов заболевания и нормализацией лабораторных показателей.

Осложнения парвовирусной инфекции встречаются редко. Среди них известны: геморрагический васкулит, гемофагоцитарный синдром, гломерулонефрит, миокардит и гепатит.

Врожденная парвовирусная инфекция. Инфекция проявляется водянкой плода, врожденной апластической анемией, внутриутробной гибелью плода (8 — 9 % случаев).

Диагностика

Приобретенную парвовирусную инфекцию диагностируют на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины. Диагноз подтверждается выявлением специфических IgM- и IgG-антител. Диагноз внутриутробной инфекции подтверждает водянка плода при наличии в околоплодных водах или крови плода вирусной ДНК в сочетании с высоким титром специфических IgM-антител у беременной.

Дифференциальная диагностика

Необходимо дифференцировать инфекционную эритему с энтеровирусными экзантемами, краснухой, системной красной волчанкой, атипичными формами кори, лекарственной аллергией.

Лечение

Специфическая терапия отсутствует. При тяжелом и затяжном артрите используют НПВС. При апластических кризах необходимо переливать эритроцитную массу. Введение эритроцитной массы в начале криза обычно позволяет добиться полного купирования анемии у большинства детей. У больных иммунодефицитами используют препараты человеческого иммуноглобулина (для внутривенного введения), содержащие иммуноглобулины против парвовируса В19.

Профилактика

Специфическая профилактика не разработана. Больные с апластическим кризом и хронической парвовирусной инфекцией в отличие от больных инфекционной эритемой являются источни-

ком больничной инфекции, в связи с чем их госпитализируют в отдельные боксы и соблюдают контактную и респираторную изоляцию. Для уменьшения вероятности заражения лицам группы риска следует мыть руки перед едой и после контакта с больным.

Прогноз

У больных, страдающих гемолитическими анемиями, прогноз неблагоприятный. В исходе инфекции у них может развиться застойная сердечная недостаточность и некроз костного мозга, что часто заканчивается летальным исходом.

9.9. Паротитная инфекция

Паротитная инфекция, или эпидемический паротит (от греч. *para* — около, *otos* — ухо; син. заушница, свинка) — острое вирусное заболевание с преимущественным поражением железистых органов (слюнных желез, поджелудочной железы, тестикул и др.).

Этиология

Возбудитель заболевания — полиморфный РНК-содержащий вирус из семейства *Paramyxoviridae* рода *Paramyxovirus*. Вирус обладает гемагглютинирующей, нейраминидазной и гемолитической активностью. Он содержит антигены, способные вызвать образование нейтрализующих и комплементсвязывающих антител. Вирус патогенен только для человека, хотя существуют подтвержденные случаи заболевания собак, заразившихся от хозяев. Возможно заражение вирусом обезьян.

Вирус жизнеспособен при температуре 20 °С в течение 4 — 6 сут, при температуре 4 °С — 1 мес, при 2 °С — до 3 мес. Он чувствителен к ультрафиолетовому облучению. Под воздействием 2 % раствора формалина, 1% раствора лизола вирус гибнет через 2 — 5 мин, инактивируется при высушивании.

Эпидемиология

Резервуаром и источником инфекции является больной человек, который становится опасным для окружающих за 1 — 2 сут до появления клинических симптомов и особенно в первые 3 — 5 сут болезни.

Механизм передачи — аэрозольный, путь передачи — воздушно-капельный. Теоретически возможно заражение через предметы

обихода, игрушки, третьи лица. Есть вероятность трансплацентарной передачи. Передача инфекции на большие расстояния маловероятна. Естественная восприимчивость людей высокая. Индекс контагиозности достигает 85 %. Наибольшая заболеваемость приходится на возраст 3 — 5 лет. После перенесенного заболевания остается длительный и стойкий иммунитет.

Патогенез и патоморфология

Входными воротами являются слизистые оболочки полости носа, рта и глотки, конъюнктивы, где происходит репродукция вируса, после чего он проникает в кровь. Клиническими проявлениями вирусемии служат симптомы интоксикации. Гематогенная диссеминация и тропность вируса к интерстициальной ткани железистых органов приводит к его осаждению в слюнных железах, тестикулах, поджелудочной железе, а также ЦНС. В этих органах вирус также репродуцируется. Морфологические изменения и симптомы болезни раньше всего появляются в слюнных железах — органах, расположенных вблизи входных ворот.

Морфологические изменения при паротитной инфекции выявляются в интерстиции железистых органов в виде отека и гиперемии межуточной ткани желез и их капсул. В случаях смерти от менингоэнцефалита выявляются гиперемия и отек головного мозга, серозно-фибринозный выпот вокруг сосудов, диффузная лимфоцитарная инфильтрация оболочек. Могут быть кровоизлияния в вещество головного мозга.

Клиническая картина

Инкубационный период продолжается в среднем от 11 до 21 сут (иногда удлиняется до 26 сут) от момента заражения. Заболевание, как правило, начинается остро с повышения температуры до 38 — 39 °С, однако у некоторых больных температура тела остается нормальной. Может выявляться продромальный период (в течение 1 — 3 сут) в виде познабливания, сухости во рту, болей в мышцах и суставах, головной боли, неприятных ощущений в области слюнных желез.

Из всех желез наиболее часто поражаются околоушные слюнные железы (паротит). В процесс могут также вовлекаться подчелюстные слюнные железы (субмаксиллит), подъязычная слюнная железа (сублингвит), половые железы (орхит), поджелудочная железа (панкреатит), в редких случаях может возникнуть поражение щитовидной железы (тиреоидит).

Паротит — поражение околоушных слюнных желез — является основным проявлением паротитной инфекции. В проекции этих желез появляется припухлость, имеющая консистенцию теста. При пальпации возникает болезненность. При выраженном увеличении околоушных слюнных желез с двух сторон лицо больного приобретает грушевидную форму, мочка уха приподнимается. В области припухлости кожа натянута, лоснится, с трудом собирается в складки, но ее цвет остается неизменным. Процесс чаще бывает двусторонним, но может быть и односторонним (рис. 24, а цв. вклейки). Больного беспокоит чувство напряжения в околоушной области. Сдавливание опухолевидным образованием евстахиевой трубы может привести к появлению шума и боли в ушах. При надавливании позади мочки уха появляется болезненность (симптом Филатова). Этот симптом относится к числу ранних признаков паротита. Важным симптомом болезни является отечность и гиперемия слизистой оболочки вокруг отверстия протока слюнной железы (рис. 24, б цв. вклейки).

Сублингвит — поражение подъязычных слюнных желез — наблюдается редко и только в комбинации с *субмаксиллитом* и паротитом. Припухлость и болезненность при сублингвите определяются в подбородочной области и под языком.

Орхит — это частое проявление паротитной инфекции у подростков. Поражение обычно бывает односторонним, но может быть и двусторонним. Орхит обычно развивается на 1-й неделе заболевания вслед за поражением слюнных желез. Больные жалуются на озноб, головную боль, сильные боли в мошонке, усиливающиеся при ходьбе и иррадиирующие в паховую область. Мошонка растянута, отечна, гиперемирована. Яичко увеличено в размерах. При пальпации оно плотное, резко болезненное, особенно по ходу семенного канатика. Изменения держатся около недели к концу 2-й недели болезни полностью исчезают. Атрофия яичка возникает редко. При двустороннем поражении возможно развитие азооспермии.

Описаны также поражения предстательной железы (простатит), яичников (оофорит), молочных желез (мастит), больших желез преддверия (бартолинит). Однако указанные проявления встречаются редко. В процесс чаще вовлекается поджелудочная железа.

Панкреатит обычно развивается вслед за поражением слюнных желез, но иногда предшествует другим поражениям. У некоторых больных панкреатит может быть единственным проявлением паротитной инфекции. В таких случаях диагностика причины панкреатита очень сложна.

В типичных случаях панкреатит характеризуется выраженными схваткообразными болями в животе, локализующимися в эпигастриальной области или области пупка; вместе с тем боли могут быть и опоясывающими. У больных появляются снижение аппе-

тита, тошнота, рвота (часто повторная), иногда вздутие живота, понос или запор. Температура тела повышается, появляются озноб, головная боль. При пальпации живота отмечаются болезненность и некоторое напряжение мышц в верхней половине живота.

Типичным для паротитной инфекции является *поражение ЦНС* (паротитный менингит, менингоэнцефалит).

Серозный менингит при паротитной инфекции встречается довольно часто. Он развивается обычно через 3 — 6 сут после появления признаков паротита или субмаксиллита. У ряда больных наблюдается изолированное поражение ЦНС. Начало паротитного менингита всегда острое. Отмечаются резкое повышение температуры, головная боль, повторная рвота, часто наблюдается сонливость, адинамия, иногда возникают галлюцинации, судорожные подергивания, потеря сознания. При объективном исследовании выявляется менингеальный синдром, который максимально выражен в первые сутки менингита, со 2 — 3-х суток уменьшается и исчезает через 5 — 7 сут.

При люмбальной пункции ЦСЖ вытекает под повышенным давлением; она прозрачная или слегка опалесцирует, содержание белка в ней умеренно повышено или нормальное, плеоцитоз лимфоцитарный (от 100 до 700 клеток), содержание сахара и хлоридов нормальное. После клинического выздоровления в течение 2 — 5 мес могут наблюдаться явления постинфекционной астении (вялость, быстрая утомляемость, неустойчивое настроение и др.).

Эпидемический паротит может протекать в типичной и атипичной форме.

Типичными формами паротитной инфекции являются:

- 1) формы заболевания, сопровождающиеся поражением любых железистых органов, как в изолированном виде, так и в разных комбинациях;
- 2) формы заболевания, при которых клинические проявления ограничиваются поражением только ЦНС в виде менингита или менингоэнцефалита;
- 3) формы заболевания, при которых поражение железистых органов комбинируется с поражением ЦНС.

Атипичные формы (стертые и малосимптомные) встречаются у 20 — 40 % больных, т.е. значительно чаще, чем диагностируются. Они характеризуются отсутствием нарушения общего состояния больного, отсутствием интоксикации, нормальной или слегка повышенной температурой, незначительным увеличением слюнных желез. Атипичные формы относятся к легкой степени тяжести заболевания. Они наиболее трудны для диагностики. Эпидемиологическое значение их очень велико. Атипичные формы часто не распознаются, больные не изолируются и являются источником распространения инфекции в коллективе.

Тяжесть заболевания определяется степенью поражения железистых органов и ЦНС. Различают три степени тяжести: легкую, среднетяжелую и тяжелую. Показателями тяжести являются:

- 1) распространенность поражения желез — одной или нескольких;
- 2) выраженность поражения желез — припухлость, отечность, болезненность;
- 3) степень поражения ЦНС — выраженность менингеальных и менингоэнцефалических симптомов;
- 4) степень общей интоксикации — высота температуры, нарушение общего состояния.

Течение эпидемического паротита бывает неосложненным (гладким) и осложненным.

Диагностика

Диагностируют паротитную инфекцию на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины и подтверждают лабораторными методами. Наибольшие трудности представляет изолированное вовлечение в патологический процесс подчелюстных и подъязычной слюнных желез. Данные гемограммы при эпидемическом паротите малоинформативны. Обычно при эпидемическом паротите специфические лабораторные тесты не проводят. В диагностически трудных случаях можно использовать ПЦР, ИФА, РСК, РНГА, РН.

Дифференциальная диагностика

Эпидемический паротит следует дифференцировать с гнойно-воспалительными заболеваниями слюнных желез, их увеличением при obturации стенонового протока слюнным камнем, паратонзиллярным абсцессом, инфекционным мононуклеозом и др. Сиалоаденит, напоминающий эпидемический паротит, может быть при ЦМВ-инфекции.

Паротитный панкреатит дифференцируют с аппендицитом и другими гнойно-воспалительными заболеваниями брюшной полости. Характер болей при указанных заболеваниях обычно бывает постоянным. Диагностике помогает исследование мочи на амилазу, содержание которой при панкреатите значительно увеличивается. В затруднительных случаях необходимо наблюдение хирурга, возможна лапароскопия.

Сложность при диагностике заболевания возникает при изолированном паротитном менингите и менингоэнцефалите. Заболевание дифференцируют с гнойным менингитом, серозными ме-

нингитами другой этиологии (энтеровирусный, туберкулезный, Менингеальная форма полиомиелита).

Лечение

Больные паротитной инфекцией обычно лечатся в домашних условиях. На пораженную слюнную железу рекомендуется наложить сухую теплую повязку. Госпитализации подлежат дети с тяжелой формой заболевания при наличии таких проявлений, как менингит, орхит, панкреатит.

Режим. В остром периоде назначают постельный режим в течение 5 — 7 сут. После нормализации температуры тела, исчезновения болевого синдрома и уменьшения местного воспалительного процесса двигательную активность расширяют.

Диета. В остром периоде рекомендуется механически щадящая диета с нормальным содержанием основных пищевых ингредиентов, обильное питье, уход за полостью рта (полоскание после еды 2 % раствором бикарбоната натрия и др.).

При появлении клинических симптомов панкреатита больной нуждается в более строгой диете: в первые 2 сут назначается пищевая разгрузка (голодные дни), затем диета постепенно расширяется, но ограничивается употребление жиров и углеводов.

Медикаментозная терапия. Если больной в тяжелом состоянии, проводят инфузионную терапию (20 % раствор глюкозы, витамины группы В) с включением в комплекс лечения ингибиторов протеолиза (апротинин). Для снятия болевого синдрома используют спазмолитики и анальгетики (НПВС, папаверин гидрохлорид, дротаверин). В целях улучшения пищеварения рекомендуются ферментные препараты (*панкреатин*). В качестве противовоспалительных средств используют глюкокортикостероидные гормоны в средних дозах в течение 3 — 4 сут с последующим быстрым уменьшением дозы препарата и полной отменой (продолжительность курса не более 7—10 сут). При орхитах с целью устранения давления на паренхиму органа оправдано хирургическое лечение (рассечение белочной оболочки). При подозрении на паротитный менингит показана спинномозговая пункция с диагностической и лечебной целью. Антибиотики назначают только в случае наложения бактериальных инфекций.

Профилактика

Детей, заболевших паротитной инфекцией, изолируют из детского коллектива до исчезновения клинических симптомов (на срок до 9 сут). Непривитые дети в возрасте до 10 лет, находившиеся в контакте с больным паротитом и не болевшие ранее паротитом, подлежат профилактической вакцинации.

титной инфекцией, подлежат разобщению сроком на 21 сут. В случае точного установления даты контакта сроки разобщения сокращают (в таком случае дети подлежат разобщению с 11-е по 21-е сутки инкубационного периода). Заключительная дезинфекция в очаге не проводится, но помещение следует проветрить, провести влажную уборку с использованием дезинфицирующих средств.

Единственным надежным методом профилактики паротитной инфекции является вакцинопрофилактика. Прививке подлежат дети в возрасте до 18 мес (см. гл. 4). По эпидемиологическим показаниям допускается проведение прививки подросткам и взрослым, однако живую паротитную вакцину не рекомендуется вводить беременным женщинам и взрослым, получившим в течение предыдущих 3 мес иммуноглобулиновые препараты и плазму. Ввиду присутствия в паротитной вакцине посторонних компонентов ее не рекомендуется вводить лицам с тяжелыми аллергическими реакциями на неомицин, канамицин, белок сыворотки крупного рогатого скота, перепелиные яйца.

Прогноз

Как правило, прогноз благоприятный, однако у мальчиков, перенесших двусторонний орхит, может развиваться азооспермия, а у ряда предрасположенных лиц — сахарный диабет I типа.

9.10. Ротавирусная инфекция

Ротавирусная инфекция — острая инфекция, вызываемая ротавирусом и характеризующаяся развитием интоксикации, гастроэнтерита и эксикоза.

Этиология

Ротавирусы относятся к семейству Reoviridae, роду *Rotavirus*. Ротавирус человека представляет собой сферическую частицу диаметром 60 — 75 нм, содержащую РНК. Частицы ротавирусов на электронных микрофотографиях напоминают колесо (gota) с короткими спицами и четким наружным ободом. Антигенные свойства определяются вирусными капсидными белками. Выделено семь основных групп ротавируса, обозначаемых буквами от А до G. Для человека опасны вирусы групп А—С, большинство случаев ассоциируются с группой А. Вирусы устойчивы к факторам внешней среды, длительно сохраняются в фекалиях, высокоустойчивы к дезинфицирующим растворам, но погибают при кипячении; температурный оптимум для ротавирусов составляет 4 °С.

Источником и резервуаром инфекции является человек (больной или вирусоноситель). Механизм передачи — фекально-оральный; пути передачи — пищевой (молоко, молочные продукты), водный, контактно-бытовой. Ротавирус — наиболее частый возбудитель диареи у детей. Максимальная заболеваемость приходится на возраст 6 — 24 мес. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, болеют чаще; к группе риска относятся также дети, посещающие детские дошкольные учреждения, что связано с тесным контактом, использованием загрязненных игрушек, инфицированием пищи. Дети первых 2 — 3 мес жизни ротавирусной инфекцией болеют редко вследствие иммунитета, полученного трансплацентарно от матери. В умеренном климате заболеваемость повышается в зимние месяцы, в тропическом инфекция встречается круглый год, но в сезон дождей повышается.

Решающую роль в защите от ротавирусов играют клеточный и местный гуморальный иммунитет. В раннем детстве у большинства детей перенесенная инфекция формирует непродолжительный иммунитет, у взрослых — неполный.

Патогенез и патоморфология

Патогенез диареи при ротавирусной инфекции сложен и включает в себя осмотический и секреторный механизмы. Ротавирусы устойчивы к действию желудочного сока и достаточно легко проникают в кишечник. Они размножаются в энтероцитах тонкого кишечника, находящихся на вершине ворсинок, и вызывают их гибель. Это установлено гистологическим исследованием по исчезновению гликокаликса, нарушению целостности щеточной каймы, герметичности межклеточных соединений, разрушению цитоплазмы.

Погибшие эпителиальные клетки замещаются функционально неполноценными клетками, не способными адсорбировать простые сахара, всасывать углеводы (прежде всего дисахарид лактозу) и аминокислоты. Невсосавшиеся простые сахара и нерасщепленные дисахариды поступают в толстую кишку, повышая осмотическое давление в ее просвете. Внутрикишечное осмотическое давление дополнительно усиливается в результате повышения в толстой кишке концентрации низкомолекулярных жирных кислот за счет расщепления простых сахаров кишечными бактериями. В силу существования в толстой кишке высокой осмотической концентрации в нее поступает большое количество жидкости. Это приводит к развитию осмотической диареи и дегидратации, а ферментация дисахаридов и аминокислот микрофлорой кишеч-

ника сопровождается образованием большого количества органических кислот, водорода, углекислого газа, метана. Следствием является значительное повышение газообразования в кишечнике (метеоризм), что еще более усугубляет состояние больного.

Секреторную диарею, подобно бактериальным энтеротоксинам, вызывает специфический для ротавируса неструктурный белок NSP4. Выделяют две фазы действия данного белка: энтеротоксигенную и энтеронейрогенную. В энтеротоксигенной фазе под действием NSP4 увеличивается кишечная секреция, в основном за счет секреции хлоридов. При этом NSP4 не изменяет уровень цАМФ, цГМФ в энтероцитах. В энтеронейрогенной фазе в результате ишемии ворсинок и активации нервной системы кишечника повышается продукция оксида азота (NO), под действием которого усугубляются сосудистые нарушения и развивается нейрогенное реактивное воспаление. В результате сосудистых нарушений увеличиваются синтез простагландина E2 и цГМФ-зависимая секреция анионов. Участием простагландинов в патогенезе ротавирусной диареи объясняется эффективность НПВС (индометацина).

Факторами, препятствующими развитию ротавирусной инфекции, являются высокая активность трипсина, функциональная зрелость энтероцитов и грудное вскармливание. Защитное действие грудного молока обусловлено связыванием ротавируса присутствующими в нем гликопротеинами.

Ротавирусная инфекция тяжело протекает у детей с иммунодефицитами. Существуют данные, подтверждающие возможность персистенции ротавируса и его определенный вклад в развитие хронических гастроэнтерологических заболеваний (хронический энтерит, панкреатит).

Клиническая картина

Основными клиническими проявлениями заболевания является триада признаков: рвота, диарея и лихорадка.

Инкубационный период длится от 1 до 5 сут.

Начало заболевания острое: возникают рвота, боли в животе, диарея. Температура поднимается до 38 — 39°C. Могут появиться сильная слабость, головная боль. Рвотные массы вначале обильные, с примесью пищи, затем становятся водянистыми, с примесью слизи в виде плавающих хлопьев. У всех больных отмечают тошнота, снижение аппетита. Стул учащается до 5 — 15 раз в сутки. Он водянистый, обильный, желтого или желто-зеленого цвета, пенистый, с резким кислым запахом. У некоторых больных испражнения бывают мутно-белесоватыми или отрубевидными и внешне напоминают испражнения при холере («рисовый отвар»).

Рвота сохраняется 2 — 3 сут. Дети старшего возраста жалуются на боль в животе, преимущественно в эпигастральной области или вокруг пупка. Боль постоянна, однако возможно появление схваткообразной сильной боли, имитирующей приступ кишечной колики. Императивные позывы к дефекации возникают внезапно, сопровождаются урчанием в животе (иногда слышимом на расстоянии), заканчиваются громким отхождением газов и брызжущим стулом, оставляющим пятно обводнения на пеленке. После дефекации больные испытывают облегчение. В среднем дефекация у детей наблюдается 5 — 8 раз в сутки. Характерными признаками являются вздутие живота и урчание при пальпации кишечника.

Наряду с этим у больных выявляются гиперемия слизистой оболочки зева и задней стенки глотки, зернистость задней стенки глотки.

Ротавирусный гастроэнтерит чаще протекает в легкой и средней тяжести форм, редко — в тяжелой. Тяжесть состояния обусловлена развитием дегидратации. Вследствие быстрой потери воды и электролитов развивается изотоническая или гипертоническая дегидратация (см. гл. 6), в тяжелых случаях приводящая к летальному исходу.

У новорожденных детей ротавирусный гастроэнтерит протекает обычно в легкой малосимптомной форме, защищая перенесших его детей от тяжелой инфекции в последующем.

Диагностика

Заболевание диагностируется на основании эпидемиологического анамнеза, клинической картины заболевания и некоторых данных лабораторного исследования. В гемограммах регистрируются неспецифические изменения: в начале заболевания возможен умеренный нейтрофильный лейкоцитоз с последующим возникновением лейкопении и лимфоцитоза. При копрологическом исследовании кала часто выявляют слизь, у 10 — 15 % больных в фекалиях обнаруживают лейкоциты и эритроциты. Диагноз подтверждается обнаружением ротавирусного антигена в фекалиях методом ПЦР или РЛА, а также антител в крови при ИФА, РСК.

Дифференциальная диагностика

Ротавирусный гастроэнтерит дифференцируют с вирусными диареями другой этиологии, в частности с диареями, вызванными группой неклассифицированных РНК-содержащих астровирусов, вирусом Норфолк, гавайским вирусом, вирусом горы Сноу, а также калицивирусами, аденовирусами, энтеровирусами, коро-

навирусами, ЦМВ. Вирусные диареи представляют собой самоограничивающиеся заболевания, клиническая картина которых характеризуется легким, в большинстве случаев непродолжительным (1 — 2 сут) гастроэнтеритом с умеренной интоксикацией.

Среди бактериальных острых кишечных инфекций, с которыми необходимо дифференцировать ротавирусный гастроэнтерит, требуют исключения холера, энтеропатогенный и энтеротоксигенный эшерихиозы. В пользу эшерихиозов будет свидетельствовать развитие заболевания в первом полугодии жизни, его более медленное развитие, более упорная рвота, нормальная или субфебрильная температура тела.

Лечение

Основу лечения ротавирусного гастроэнтерита составляет оральная регидратация. При тяжелой форме заболевания и невозможности проведения оральной регидратации используют парентеральное введение жидкости (см. гл. 6).

Госпитализации подлежат дети с тяжелой дегидратацией, дети, которым неэффективно (или невозможно) проводить на дому оральную регидратацию, дети с модифицирующими факторами риска заболевания, дети из организованных коллективов.

Диета. В связи с важным патогенетическим значением в развитии ротавирусной диареи лактазной недостаточности из питания исключаются цельное коровье молоко, сладкие блюда. Детям, вскармливаемым грудью, назначают фермент лактазу; детям, находящимся на искусственном вскармливании, — низколактозные молочные смеси (кисло-молочная «Агуша», «Нутрилон низколактозный»), а при тяжелой форме ротавирусной инфекции — безлактозные смеси («НАН безлактозный»).

Этиотропная терапия. Как средство этиотропной терапии ротавирусной инфекции в России используют комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) для энтерального введения, включающий иммуноглобулины человека трех классов (М, G, А) с высоким содержанием иммуноглобулинов классов М и А и повышенной концентрацией антител к ротавирусу и энтеропатогенным кишечным бактериям (шигеллам, сальмонеллам, эшерихиям). Наряду с КИП используют его модификации — кипацид (КИП + лактобактерии) и кипферон (КИП + рекомбинантный человеческий ИФН- α_2). Как средство этиотропной терапии предлагают использовать индуктор интерферона — арбидол. Симптоматическая терапия (энтеросорбенты, антидиарейные средства, средства от метеоризма) ротавирусной инфекции аналогична таковой при бактериальных острых кишечных инфекциях.

Антибиотики при ротавирусной инфекции не показаны. Они назначаются только детям раннего возраста при смешанных вирусно-бактериальных инфекциях и наличии сопутствующих заболеваний бактериальной этиологии.

Профилактика

Гигиенические способы профилактики ротавирусной инфекции дают незначительный эффект. Их применяют с комплексом организационных мер (ограничение контактов).

Прогноз

Как правило, прогноз благоприятный, однако при тяжелой степени дегидратации у детей раннего возраста возможен летальный исход.

9.11. Энтеровирусные инфекции

9.11.1. Полиомиелит

Энтеровирусные инфекции (от греч. enteron — кишка) — группа болезней, вызываемых энтеровирусами Коксаки и ЕСНО, а также энтеровирусами 70 и 71. Указанные вирусы составляют вместе с возбудителями полиомиелита группу энтеровирусных болезней человека. Возбудители энтеровирусных болезней относятся к роду *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*. Основным отличительным признаком энтеровирусов является их способность размножаться в кишечнике и выделяться с фекалиями.

Полиомиелит (от греч. polios — серый + myalo — мозг, спинной мозг) — острое инфекционное заболевание человека, характеризующееся поражением серого вещества спинного мозга и мозгового ствола, сопровождающееся развитием вялых парезов и параличей.

Этиология

Возбудителями полиомиелита являются полиовирусы трех серологических типов (I, II, III). Вирус полиомиелита патогенен для обезьян. У человека заболевание наиболее часто вызывает вирус I серотипа.

Полиовирусы в фекалиях, на овощах, в молоке сохраняют жизнеспособность до 3 — 4 мес, хорошо переносят низкую темпе-

ратуру (при температуре -20°C и ниже сохраняются в течение многих лет), обладают устойчивостью в широкой зоне рН, могут выдерживать действие пищеварительных ферментов. Они разрушаются при нагревании (56°C). Температура 80°C инактивирует вирусы в течение 30 с, 100°C — мгновенно. Инактивирующее действие оказывают ультрафиолетовые лучи, свободный остаточный хлор (0,3 — 0,5 мг/л) и формальдегид (0,3% раствор).

Возбудителями полиомиелита, как правило, являются циркулирующие в природе дикие штаммы, однако не исключается мутация и восстановление патогенных свойств у отдельных клонов вакцинных штаммов вируса, что может приводить к возникновению вакциноассоциированного заболевания.

Эпидемиология

Источником инфекции является человек (больной полиомиелитом или вирусоноситель). Несмотря на патогенность вируса полиомиелита для обезьян, приматы в природных условиях естественным резервуаром полиовируса не бывают. Носительство полиовирусов может быть как транзиторным, так и длительным (несколько месяцев). У больных опасными для окружающих являются выделения из верхних дыхательных путей и испражнения. В отделяемом из носоглотки полиовирус появляется через 36 ч, в испражнениях — через 72 ч после заражения и продолжает обнаруживаться в носоглотке в течение 1 недели, а в испражнениях в течение 3 — 6 недель. Наибольшее количество вирусов выделяется в течение 1-й недели заболевания.

Механизм передачи — фекально-оральный; путь передачи — пищевой, однако не исключен бытовой и водный. Возбудитель может передаваться через грязные руки, игрушки; переносится мухами. В соответствии с особенностями, свойственными кишечным инфекциям, не исключена передача возбудителя через молоко и другие пищевые продукты. В продромальный период болезни возможен аэрозольный механизм передачи.

Восприимчивость к полиомиелиту невысокая. На это указывает небольшое число заболевших паралитической формой (0,2 — 1,0 %). Большинство встреч с вирусом полиомиелита заканчивается инappарантной формой заболевания (на один манифестный случай приходится от 100 до 1 000 случаев бессимптомного носительства). Существенно меньший удельный вес среди заразившихся составляют больные с непаралитическими формами полиомиелита.

Полиомиелитом в основном болеют дети раннего возраста: 60 — 80 % заболевших — это дети до 7 лет. Дети первых месяцев жизни, как и дети школьного возраста, болеют очень редко. Невысокую восприимчивость к полиомиелиту подростков и взрослых объяс-

няют большой долей переболевших стертой и атипичной формами и латентной иммунизацией в связи с широким вирусоносительством. Перенесенная инфекция вне зависимости от формы клинического течения обеспечивает стойкую невосприимчивость организма к полиовирусу.

Заболеваемость в современных условиях преимущественно спорадическая.

Патогенез и патоморфология

Дикий вирус полиомиелита, попадая в носоглотку и кишечник, прикрепляется к эпителиальным клеткам, где происходят его первичное размножение и накопление (*энтеральная фаза*). Первичный очаг размножения локализован в эпителии полости рта, глотки, тонкой кишки, а также лимфоидных клетках лимфоидного глоточного кольца и пейеровых бляшках кишечника. При наличии в организме хозяина специфических защитных антител (образовавшихся в результате плановой вакцинации, латентной иммунизации, при перенесении заразившимися стертой или атипичной формы инфекции) дальнейшей диссеминации вируса не происходит.

Вирус может проникнуть в лимфатический ток (*лимфогенная фаза*) и кровь (*фаза вирусемии*) без проникновения через ГЭБ. Такой вариант патогенеза характерен для abortивной формы заболевания. В других случаях, преодолев ГЭБ, вирус попадает в ЦНС и поражает нейроны передних рогов спинного мозга, продолговатого мозга и варолиева моста, так как клетки этих образований несут рецепторы для полиовирусов (*невральная фаза*). В остром периоде наиболее выраженные патологические изменения выявляются в оболочках и веществе мозга. В далекозашедших случаях изменения выявляются в стволе мозга и подкорковых образованиях.

В патологический процесс чаще вовлекаются мотонейроны спинного мозга, а также двигательные клетки черепных нервов (языкоглоточного, блуждающего, лицевого, тройничного). В тяжелых случаях могут страдать нейроны задних рогов, клетки спинальных ганглиев и проксимальные отделы периферических нервов.

При морфологическом исследовании выявляются гиперемия, отек, смазанность рисунка спинного мозга. Местами в сером веществе обнаруживаются точечные кровоизлияния и участки некроза. Характерна мозаичность пораженных нервных клеток. Возможно развитие тотального некроза. При гистологическом исследовании выявляются набухание нейронов, растворение тигроидных глыбок, пикноз ядер, некроз клеток, нейронофагия, клеточ-

ная инфильтрация, деструкция сосудистой стенки; в последующем на местах повреждений формируются глиальные рубцы. Размеры спинного мозга уменьшаются. В головном мозге повреждаются ретикулярная формация, вестибулярные ядра, глубинные структуры мозжечка. Кора головного мозга за исключением некоторых двигательных центров в патологический процесс почти не вовлекается.

При полиомиелите выявляется полная или частичная атрофия мышечных волокон. При гибели более трети мотонейронов возникает полный паралич тех мышц, которые иннервируются пораженным участком.

Клиническая картина

Различают типичную (паралитическую) форму полиомиелита и атипичные формы.

Паралитическая форма. Прогностически эта форма полиомиелита наиболее опасна. В ее течении различают четыре периода: препаралитический (начальный), паралитический, восстановительный, резидуальный. Инкубационный период варьирует от 2 до 35 сут, составляя в среднем 5—14 сут.

Препаралитический период. Период длится от 2 до 5 сут. Заболевание начинается остро с подъема температуры до 38—39°C и катаральных явлений в верхних дыхательных путях (назофарингит, ринит, тонзиллит, бронхит). Подъем температуры относится к числу характерных симптомов. Длительность лихорадочного периода в среднем колеблется от 4 до 7 сут. Многие авторы обращают внимание на двугорбую температурную кривую. Первый подъем длится обычно от 1 до 4 сут, последующее снижение температуры до нормы продолжается 2—3 сут, а затем отмечается новый подъем температуры. Между высотой температуры и дальнейшим течением заболевания корреляции не отмечается. У большинства детей вслед за вторым подъемом температуры и периодом катаральных явлений развиваются менингеальные и паралитические симптомы. У ряда детей заболевание начинается с расстройств функции ЖКТ (поносы, запоры).

В препаралитический период у больных появляются адинамия, вялость, сонливость, головная боль, рвота, ухудшение аппетита, нарушение сна. У некоторых возникают инфекционный делирий, мышечные подергивания, дрожь, судороги (наиболее часто у детей грудного возраста). Характерны потливость (особенно головы), снижение АД, учащение пульса.

При давлении на позвоночник, сгибании головы и спины возникают болевые ощущения в разных участках тела. Характерная болезненность позвоночника выявляется спинальным симптомом.

При наличии этого симптома из-за сильных болей при сгибании позвоночника сидящий больной не в состоянии коснуться губами своих колен. Для разгрузки позвоночника и сохранения его в неподвижном состоянии ребенок в положении сидя опирается на отведенные назад руки. Этот симптом называется симптомом треножника. Сильные боли заставляют детей принимать вынужденные позы, запрокидывать голову. Болевой синдром не сопровождается потерей чувствительности. В препаралитический период у больных часто выявляются корешковые симптомы и симптомы раздражения мозговых оболочек (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского, Ласега).

При спинномозговой пункции прозрачный ликвор вытекает под повышенным давлением. В ликворе при нормальном или слегка повышенном количестве белка (в среднем 0,20 — 0,23 ‰) обнаруживается умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (в среднем 13—15 лимфоцитов, но может быть до 100 — 200 клеток и более), т. е. имеет место клеточно-белковая диссоциация; содержание сахара нормальное или слегка повышено. После 5-х суток болезни в ликворе увеличивается концентрация белка и уменьшается плеоцитоз.

Паралитический период. В конце препаралитического периода температура тела снижается, а затем как бы неожиданно возникают парезы и параличи. Появление параличей производит впечатление внезапности. Они обычно обнаруживаются утром после ночного сна у ребенка, не имевшего ранее никаких нарушений двигательной функции. Однако эта внезапность, как правило, кажущаяся. При внимательном наблюдении за больным за несколько дней до появления параличей у него можно выявить гипотонию, слабость мышц, отсутствие рефлексов.

Параличи могут возникнуть как на фоне нормальной температуры тела, так и на фоне ее повторного повышения. Чаще поражаются мышцы ног (рис. 25, а цв. вклейки), на втором месте стоит поражение дельтовидной мышцы; реже поражаются мышцы шеи, брюшного пресса, дыхательные и др. Спинальные параличи могут сочетаться с поражением черепных нервов (рис. 25, б цв. вклейки). На рис. 9.7 приведена схема частоты поражений разных частей тела человека при полиомиелите.

Парезы и параличи при полиомиелите характеризуются признаками поражения периферической части нейрона. При таких вялых параличах наблюдаются понижение тонуса мышц, ограничение или отсутствие активных движений, отсутствие сухожильных рефлексов. Атрофия мышц и понижение электровозбудимости при сохранении чувствительности появляются через 1 — 2 недели после возникновения паралича, более заметной атрофия становится через 2 — 3 недели. Пораженные конечности становятся холодными, бледными, цианотическими.

В ликворе в паралитический период выявляется повышенная концентрация белка при низком цитозе (в среднем содержание белка — 0,65, цитоз — 5 — 6 клеток), т.е. имеет место белково-клеточная диссоциация, сохраняющаяся до 40 — 60 сут и более.

Существует несколько вариантов паралитической формы полиомиелита.

Спинальный вариант. Этот наиболее частый вариант полиомиелита встречается у 95 % больных паралитической формой. При спинальном варианте развиваются параличи ног, реже рук, еще реже — туловища. У больных могут появляться моно-, пара-, тетрапарезы. На ногах наиболее часто страдают четырехглавая мышца, флексорные мышцы и экстензоры, на руках — дельтовидная и трехглавая мышцы, а также супинаторы предплечья. Типичны асимметрические поражения.

Булбарный вариант. Заболевание при этом варианте начинается особенно остро. Температура тела достигает 40 °С и выше.

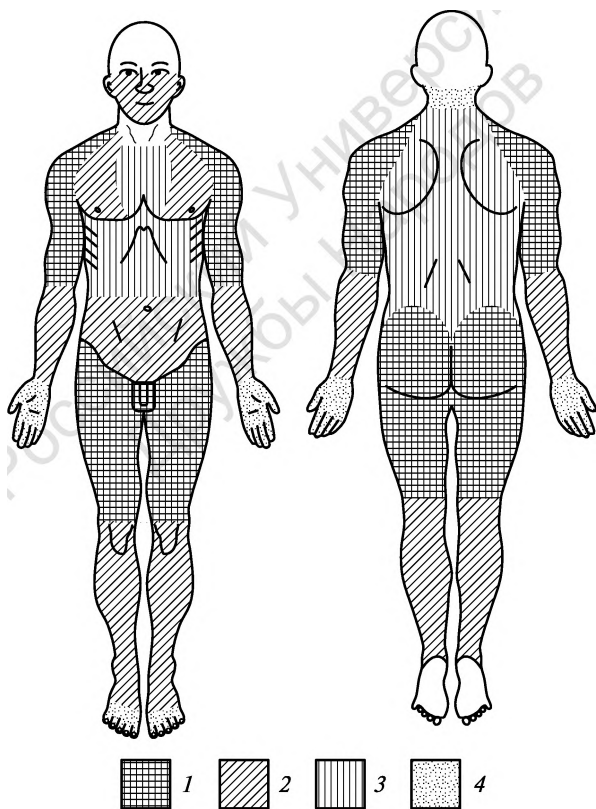


Рис. 9.7. Полиомиелит: частота возникновения поражения разных частей тела (в убывающей последовательности) (по Г. Фанкони)

Детей беспокоят сильная головная боль, рвота. Характерны нистагм, поперхивание, попадание жидкой пищи в нос, нарушение глотания, булькающее, kloкочущее дыхание. При осмотре зева можно выявить асимметрию или неподвижность нёбных дужек, язычка (uvula), мягкого нёба. У ряда больных нарушается произношение звуков в связи с поражением мышц гортани и связок. В таких случаях возникает дизартрическая речь, ребенок говорит хриплым глухим голосом или шепотом. Могут возникнуть симптомы поражения дыхательного и сосудодвигательного центров, что проявляется аритмичным дыханием с паузами, патологическими ритмами дыхания, цианозом, артериальной гипер- или гипотензией, коллапсом, бради- или тахикардией. Возникает психомоторное возбуждение, быстро сменяющееся сопором и комой. При этом варианте через 2 — 3 сут после появления параличей наступает летальный исход.

Понтинный вариант. При этом варианте заболевание имеет благоприятный прогноз и характеризуется изолированным поражением ядер лицевого нерва, расположенных в области варолиева моста. Клиническим выражением данного варианта является односторонний парез лицевых мышц с утратой мимических движений с одной стороны, сужением глазной щели и опущением угла рта и перетягиванием его в здоровую сторону (см. рис. 25, б цв. вклейки). В отличие от неврита лицевого нерва при этом варианте полиомиелита отсутствуют болевые ощущения, слезотечение и расстройство вкуса.

Наряду с этими вариантами существуют смешанные формы. Наиболее тяжело протекают бульбоспинальные формы, которые характеризуются поражением ствола мозга в сочетании с параличами и парезами скелетных мышц. Причиной летальных исходов у таких больных является, как правило, дыхательная недостаточность.

Восстановительный период. Период начинается с исчезновения симптомов интоксикации. У больных пропадают адинамия, вялость, сонливость, их перестают беспокоить головная боль и болевые ощущения в пораженных мышцах, нормализуются аппетит, сон. Однако восстановление функции пораженных мышц происходит медленно. В них долго остается сниженный тонус, сохраняются арефлексия и атрофия, а развивающиеся параличи, как правило, полностью не проходят.

Резидуальный период. Период характеризуется развитием мышечных атрофий, контрактур, костных деформаций, остеопороза.

Атипичные формы. *Менингеальная форма* характеризуется признаками серозного менингита на фоне катаральных явлений в верхних дыхательных путях и(или) гастроэнтерита. Дети жалуются на сильную головную боль, тошноту, иногда рвоту. При объектив-

ном исследовании выявляются ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Кернига и Брудзинского. Менингеальные симптомы появляются обычно на 2 — 3-е сутки болезни. У ряда больных наряду с указанными проявлениями может возникать болезненность при пальпации по ходу нервных стволов. Результаты исследования спинномозговой жидкости при менингеальной форме полиомиелита соответствуют картине серозного менингита (лимфоцитарный цитоз до 200 — 300 клеток в 1 мкл, белок и сахар незначительно повышены).

Висцеральная форма («малая» болезнь) протекает как неспецифическое заболевание, сопровождающееся повышенной температурой тела, катаральными явлениями в верхних дыхательных путях или дисфункцией кишечника. Исход благоприятен. Диагностика истинного характера заболевания возможна только на основании эпидемиологических данных и вирусологического исследования.

Инаппарантная форма обусловлена вирусоносительством в пределах глоточного кольца и кишечника без клинических проявлений. Диагностика возможна только на основании вирусологического обследования.

В эпидемиологическом плане последние две формы представляют большую опасность для окружающих.

Тяжесть полиомиелита. В остром периоде заболевания инаппарантную форму следует отнести к числу стертых форм, висцеральную — к числу легких, менингеальную и понтинную — к формам средней тяжести, бульбарную — к тяжелым. Спинальная форма полиомиелита чаще относится к числу среднетяжелых, однако множественное поражение мышц конечностей, туловища, а также поражение мышц, участвующих в акте дыхания, следует расценивать как тяжелую форму. Несмотря на такую группировку, важно обратить внимание на то, что у каждого конкретного больного тяжесть заболевания определяется индивидуально.

Течение. Паралитические формы полиомиелита и Менингеальная форма протекают остро, висцеральная и инаппарантная формы имеют abortивное течение. Существуют данные, что у части больных, перенесших полиомиелит, после длительного периода стабилизации (10 лет и более после острой фазы) прогрессирующе нарастает мышечная слабость и появляется атрофия в ранее непораженных мышцах. Это может свидетельствовать о прогрессирующем течении полиомиелита.

Полиомиелит у частично привитых протекает легко. Препаративный период у большинства таких детей отсутствует либо протекает с легкими общеинфекционными проявлениями. Заболевание часто начинается с небольших мозаичных параличей мышц нижних конечностей с непостоянным изменением рефлексов. Обычно у таких больных отмечаются мышечная слабость, гипото-

ния, прихрамывание, подволакивание пораженной ноги. Эти изменения быстро проходят, однако выявляемые электромиографические изменения сохраняются на протяжении 3 — 4 лет.

Диагностика

Диагноз ставят на основе данных эпидемиологического анамнеза (наличие контактов заболевшего с аналогичными больными, степень полноты вакцинации), клинической картины заболевания и данных лабораторных и инструментальных методов исследования. В острый период болезни вирус полиомиелита можно выделить из спинномозговой жидкости, испражнений, смывов из носоглотки. Диагноз можно подтвердить с помощью исследования парных сывороток, взятых в 1-е сутки поступления больного в стационар и через 3 — 4 недели. В РСК определяется титр комплекссвязывающих полиомиелитных антител к аутоштаммам. Диагностически значимым считается нарастание типоспецифических антител в 4 раза и более. Помимо этого в настоящее время для диагностики полиомиелита используется метод ИФА, с помощью которого определяется вирусная РНК.

Электронейромиография, проведенная в 1-ю неделю паралитического периода, выявляет миелопатические признаки, в ранний восстановительный период — признаки поражения передних рогов спинного мозга, в поздний — сочетание миелопатических признаков с признаками поражения передних рогов спинного мозга.

Дифференциальная диагностика

Полиомиелит дифференцируют с вялыми параличами неполномиелитной этиологии, очаговым миелитом, острыми полирадикулонейропатиями, детским церебральным параличом, невритом лицевого нерва, миастениями, дифтерийными нейропатиями, спинальной мышечной дистрофией, менингитами разной этиологии, травматическим невритом, объемным процессом спинного мозга.

Начало полиомиелита отличается от начала других заболеваний сочетанием лихорадочной реакции с катаральными явлениями в верхних дыхательных путях, явлениями гастроэнтерита и характерной потливости головы. Подозрение на менингеальную форму возникает при появлении на этом фоне менингеальных симптомов и болезненности по ходу нервных стволов (у некоторых больных). Для паралитической формы характерно как бы внезапное развитие параличей через 5 — 7 сут от начала болезни в утренние часы и поражение жизненно важных центров (при бульбарной форме).

Специфическое лечение до настоящего времени отсутствует. Абортивное течение полиомиелита не требует специального лечения за исключением постельного режима до нормализации температуры и проведения симптоматической терапии (жаропонижающие и обезболивающие средства). Лечение менингита такое же, как и лечение серозных менингитов другой этиологии.

При паралитической форме лечение зависит от периода болезни. В 1-ю неделю необходимо обеспечить физический покой, купировать болевой синдром, исключить внутримышечное введение лекарств и назначить сосудистые препараты: актовегин, пентоксифиллин, ницероголин и др.

При расстройстве дыхания используют ИВЛ, глюкокортикостероидные гормоны (1 — 5 сут) из расчета 2 — 5 мг/кг в сутки (в пересчете на преднизолон). Показаны человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения (из расчета 0,3 — 0,5 мл/кг), диуретики.

Важным является ортопедический режим. При поражении нижних конечностей под коленные суставы подкладывают валики, стопы упираются под углом 90° под ножной конец матраца. При поражении верхних конечностей их удерживают в слегка отведенном положении. Матрац, на котором лежит больной, должен быть твердым и ровным, на кровать под матрац подкладывают фанерный щит. Больным назначают антихолинэстеразные препараты, холиномиметики и витамины группы В.

После окончания острого периода проводят физиотерапевтические процедуры (общие ванны, укутывания, УВЧ-терапию, диатермию), массаж. Назначают гимнастику. Раннее систематическое лечение у большинства детей приводит к полному восстановлению нарушенной функции или значительному улучшению состояния.

На стадии остаточных явлений показано санаторно-курортное лечение.

Больной острым полиомиелитом подлежит обязательной изоляции сроком не менее 3 недель. Всем лицам, имевшим контакт с больным, проводят немедленную однократную иммунизацию живой полиомиелитной вакциной. При невозможности проведения прививки (лицам, имеющим абсолютные противопоказания к вакцинации) контактных изолируют на 21 сут и вводят у-глобулин. При наличии в очаге непривитых детей их вакцинируют трехкратно с декретированными интервалами и последующей ревакцинацией. Как и при других кишечных инфекциях, в очаге проводится текущая и заключительная дезинфекция.

Профилактика

В профилактике полиомиелита санитарно-гигиеническим мероприятиям принадлежит вспомогательная роль. Решающее значение имеет плановая вакцинация. Во многих зарубежных странах с 1955 г. применяют инактивированную полиомиелитную вакцину (ИПВ), которая создает эффективную индивидуальную защиту от болезни, но не полную защиту от инфицированноTM диким вирусом полиомиелита. У привитых дикий вирус полиомиелита может размножиться в клетках кишечника и выделяться с испражнениями. Это обусловлено тем, что ИПВ не в состоянии индуцировать выработку местных секреторных иммуноглобулинов и препятствовать размножению дикого вируса на слизистых оболочках ротоглотки и кишечника.

В России плановые прививки проводят живой аттенуированной тривалентной вакциной, состоящей из вакцинных штаммов I, II и III типов вируса. Вакцинация начинается у детей с возраста 3 мес и проводится до 14 лет (см. гл. 4).

Прогноз

Летальность при полиомиелите колеблется от 2 до 10 %. Переболевшие паралитической формой становятся инвалидами.

9.11.2. Энтеровирусные инфекции (Коксаки и ЕСНО)

Вирусы Коксаки получили свое название по населенному пункту в США (Coxsackie), где их впервые обнаружили. Аббревиатура ЕСНО происходит от английского названия — enteric cytopathogenic human orphan (дословный перевод — кишечные цитопатогенные вирусы-сиротки человека). Название «вирусы-сиротки» появилось в связи с тем, что когда эти вирусы открыли, не были известны заболевания, ими вызываемые.

Этиология

В настоящее время насчитывается 23 типа вирусов Коксаки А, 6 типов вирусов Коксаки В, 31 тип вирусов ЕСНО и 4 энтеровируса типов 68 — 71. Вирусы Коксаки и ЕСНО имеют небольшие размеры. Геном вирусов представлен одноплатчатой РНК, снаружи окруженной белковым капсидом. Они устойчивы к обработке эфиrom (что свидетельствует об отсутствии в их составе липи-

дов), выдерживают пребывание в среде с рН в широком диапазоне (2,5—11,0), способны размножаться на первичных и перевиваемых культурах клеток. Энтеровирусы устойчивы к 70 % спирту, 5 % лизолу, замораживанию, действию ультразвука, поверхностно-активным веществам, детергентам. Вирусы Коксаки и ЕСНО быстро инактивируются при нагревании выше 56 °С, высушивании, под действием 0,3 % раствора формальдегида, хлорсодержащих препаратов (0,3—0,5 г хлора на 1 л), ультрафиолетовых лучей.

Эпидемиология

Резервуаром и источником инфекции является больной человек или вирусоноситель. Эти источники представляют опасность для окружающих в течение длительного отрезка времени. Вирусоносительство у здоровых лиц составляет от 17 до 46 %.

Механизм передачи — фекально-оральный, пути передачи — пищевой, водный. К числу основных факторов передачи относятся овощи, контаминированные энтеровирусами в результате использования не обезвреженных от органических удобрений сточных вод. Возможен и аэрозольный механизм передачи воздушно-капельным путем. Вирус способен передаваться и через грязные руки, игрушки и другие объекты внешней среды, а также трансплацентарно.

Восприимчивость людей к энтеровирусам высокая. Наиболее восприимчивыми являются дети до 10 лет. Взрослые люди болеют редко.

Патогенез и патоморфология

После проникновения в организм человека вирус в подслизистом слое кишечника или носоглотки имплантируется, и здесь же происходит его размножение. В последующем он попадает в регионарные лимфатические узлы, где размножение продолжается. Предположительно на 3-й сутки после заражения этот барьер прорывается, и развивается первичная вирусемия. Энтеровирусы обладают отчетливым тропизмом к мышечной ткани, однако разносясь током крови по организму, они попадают в различные органы, в которых могут оседать и вновь начинать размножаться. В последующем энтеровирусы из мест размножения снова попадают в кровь. Это приводит к поражению других органов, ранее не вовлеченных в патологический процесс, что сопровождается появлением клинических симптомов. Прекращение вирусемии совпадает с появлением в крови организма хозяина специфических антител.

В организме человека энтеровирусы могут долго персистировать. На персистенцию вирусов и развитие в организме хозяина патологических процессов существенное влияние оказывают дефекты системы иммунитета. В частности, прекращение персистенции энтеровирусов связывается с деятельностью натуральных киллеров, а развитие массивных некротических явлений в миокарде — с цитолитическим эффектом Т-лимфоцитов.

У погибших детей отмечаются отечность вещества мозга, полнокровие, воспалительная инфильтрация печени, почек, поджелудочной железы, надпочечников, реже — поражение миокарда и других мышц. В мышце сердца, головном мозге и других органах можно обнаружить вирусы.

В веществе мозга (в стволе, базальных ганглиях, области большого водопровода и моста, коре больших полушарий, мозжечке и спинном мозге) определяются диапедезные кровоизлияния, очажки пролиферации глии, инфильтрация лимфоидными и макрофагальными элементами; в клетках глии выявляются дистрофические изменения. При энтеровирусной экзантеме в клетках эпидермиса обнаруживаются отек, мононуклеарная инфильтрация дермы, в ядрах клеток выявляются эозинофильные включения.

В миокарде обнаруживаются дистрофические изменения кардиомиоцитов вплоть до образования очагов некроза. В мышечных волокнах у больных с миалгией выявляется картина острого или хронического миозита — исчезновение поперечной исчерченности, набухание отдельных волокон вплоть до развития коагуляционного некроза.

В легких выявляются полнокровие и ателектазы, могут быть кровоизлияния в плевре и перикарде.

Клиническая картина

Клинические проявления при энтеровирусных инфекциях настолько разнообразны, что создается впечатление об отсутствии между ними какой-либо связи. Тем не менее к числу общих проявлений этих инфекций можно отнести наличие интоксикации, полиморфной экзантемы, сочетания катаральных явлений в верхних дыхательных путях с расстройством функции ЖКТ.

Инкубационный период колеблется от 2 до 10 сут, в среднем 2—4 сут.

Как правило, заболевание начинается остро с подъема температуры тела до 39—40 °С, жалоб на головную боль, головокружение, слабость. Отмечаются снижение аппетита, нарушение сна, повторная рвота. При всех формах энтеровирусных инфекций наблюдается гиперемия кожных покровов верхней половины туло-

вища, особенно лица и шеи, возникает инъекция сосудов склер. На коже может появиться полиморфная пятнисто-папулезная сыпь. Язык обычно обложен, задняя стенка глотки, нёбные миндалины, дужки гиперемированы. Наблюдается зернистость задней стенки глотки. Шейные лимфатические узлы несколько увеличены, при пальпации безболезненны.

Течение болезни, длительность лихорадочного периода, исходы зависят от формы заболевания и тяжести.

Серозный менингит. Это одна из наиболее типичных форм энтеровирусной инфекции у детей. Заболевание ассоциируется с вирусами Коксаки А (типы 1 — 11, 14, 16—18, 22, 24), Коксаки В (типы 1 — 6), ЕСНО (типы 1 — 7, 9, 11, 23, 25, 27, 30, 31), а также вирусами типа 71.

В случае возникновения этой формы появляются все характерные для менингита симптомы, сочетающиеся с указанными ранее общими для энтеровирусных заболеваний проявлениями. Менингеальный синдром обнаруживается обычно на высоте температуры. У ряда детей могут быть проявления серозного воспаления мозговых оболочек без клинических признаков типичного менингеального синдрома. Заболевание в таких случаях диагностируется на основании исследования спинномозговой жидкости. В то же время бывают случаи, когда у больных выявляется отчетливо выраженный менингеальный синдром, но изменения в ликворе, характерные для серозного менингита, отсутствуют. Полагают, что в таких случаях у больных имеет место не серозный менингит энтеровирусной этиологии, а первичный инфекционный токсикоз при энтеровирусной инфекции.

При подозрении на менингит проводят люмбальную пункцию. При серозном менингите энтеровирусной этиологии ликвор бесцветный, прозрачный, вытекает под давлением. Реакция Панди в спинномозговой жидкости может быть отрицательной или слабоположительной, количество клеток в 1 мм^3 не превышает 200 — 500, содержание сахара и хлоридов не увеличено, содержание белка может быть несколько повышено. Клеточный состав ликвора в самом начале болезни может быть смешанным (нейтрофильно-лимфоцитарным); в последующем клетки в спинномозговой жидкости представлены исключительно лимфоцитами. Из ликвора могут быть выделены вирусы Коксаки и(или) ЕСНО.

Клинические проявления менингита у детей сохраняются 3 — 5 сут, а нормализация ликвора наступает на 3 — 4-й неделе от начала заболевания. Температура может иметь двухволновый характер. Возможно возникновение рецидивов серозного менингита.

Прогноз, как правило, благоприятный. После перенесенного заболевания в течение 2 — 3 мес сохраняется астения. Возможно развитие остаточных явлений в виде гипертензионного синдрома.

Герпангина. Эта форма энтеровирусной инфекции чаще ассоциируется с вирусами Коксаки А (типы 1 — 6) и В (типы 1 — 5), ЕСНО (типы 6, 9, 16, 25). Заболевание начинается остро, часто внезапно. На фоне общих для энтеровирусной инфекции симптомов появляются разлитая гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, зернистость задней стенки глотки. В течение 1 — 2 сут на нёбных дужках, языке (*uvula*), миндалинах появляются красные папулы диаметром 1 — 2 мм, быстро трансформирующиеся в пузырьки, а затем язвочки, окруженные красным венчиком (рис. 26, *a* цв. вклейки). Обычно выявляют не более 3 — 8 высыпаний, но иногда их количество достигает 20 — 25. Элементы никогда не сливаются между собой. Обычная локализация высыпаний — слизистая оболочка нёбных дужек. В редких случаях высыпания могут располагаться на задней стенке глотки и слизистой оболочке щек. При возникновении герпангины могут появиться боль при глотании, увеличиться регионарные лимфатические узлы. Температура тела при этой форме держится в течение 1 — 3 сут, изменения в ротоглотке сохраняются 3 — 5 сут.

Герпангина часто развивается на фоне других более тяжелых проявлений энтеровирусной инфекции (серозный менингит, миокардит и др.). В таких случаях заболевание затягивается.

Прогноз при типичной изолированной форме благоприятен. При сочетании герпангины с другими формами энтеровирусной инфекции прогноз во многом определяется сопутствующей формой.

Эпидемическая миалгия (болезнь Борнхольма, плевродиния). Заболевание чаще вызывается вирусами Коксаки А (типы 1, 4, 6, 9), Коксаки В (типы 1, 2, 3, 5) и ЕСНО (типы 1 — 3, 6 — 9, 12). У пациентов на фоне общих клинических проявлений энтеровирусной инфекции появляются приступообразные боли в мышцах груди, живота, спины, конечностей, обусловленные развитием миозита. У детей они чаще локализуются в области груди и верхней половины живота. Боли усиливаются при движении.

Во время болевого приступа дети бледнеют, у них появляются обильное потоотделение, поверхностное учащенное дыхание, при котором они ощущают болезненность. При локализации болей в прямых мышцах живота его пальпация болезненна, появляется напряжение мышц передней брюшной стенки. Так как больному тяжело дышать, он щадит живот при вдохе и выдохе. Болевой приступ длится от 30 — 40 с до 1,0 — 1,5 мин и более. Боли исчезают так же внезапно, как и появляются. После исчезновения боли состояние ребенка сразу улучшается, и он не предъявляет никаких жалоб.

Заболевание может принимать волнообразное течение. В редких случаях рецидивы повторяются неоднократно.

Продолжительность болезни составляет от 3 — 5 до 7 — 10 сут. Эпидемическая миалгия часто сочетается с другими проявлениями

ми энтеровирусной инфекции, чаще с герпангиной и серозным менингитом.

Прогноз в целом благоприятен, однако при ассоциации заболевания с другими формами во многом зависит от их течения.

Энтеровирусная экзантема. Эта форма характеризуется возникновением экзантемы на фоне общих проявлений энтеровирусной инфекции. Сыпь появляется на высоте температурной реакции или сразу после снижения температуры. Элементы сыпи располагаются на неизменном фоне кожи. Они могут быть розовыми пятнистыми, коре-, краснухо- или скарлатиноподобными, петехиальными. Длительность высыпаний не превышает 1 — 2 сут. Исчезая, элементы сыпи не оставляют пигментации. Течение и прогноз благоприятные.

Один из вариантов энтеровирусной экзантемы характеризуется появлением в разгаре заболевания на слизистой оболочке губ, на коже кистей и стоп везикулезных высыпаний (вирусная пузырьчатка с поражением полости рта и конечностей, рис. 26, б цв. вклейки). Прогноз в таком случае тоже благоприятный.

Энтеровирусная лихорадка (малая болезнь, летний грипп). Это одна из самых частых форм инфекции Коксаки и ЕСНО. Она может ассоциироваться с разными типами вирусов Коксаки и ЕСНО, но чаще вызывается типами 4, 9, 10, 21, 24 Коксаки А и типами 1 — 3, 5, 6, 11, 19, 20 ЕСНО. Лихорадочное состояние продолжается 1 — 3 сут и сопровождается легкими общими проявлениями, характерными для энтеровирусной инфекции. Клинически выраженные проявления поражения каких-либо органов и систем отсутствуют. Возможно возникновение двух волн лихорадки. Прогноз благоприятный.

Катаральная (респираторная) форма. Эта форма проявляется гриппоподобным заболеванием с лихорадочной реакцией в течение 2 — 4 сут и умеренно выраженными симптомами интоксикации. Клиническая картина характеризуется серозно-слизистым ринитом, гиперемией и зернистостью слизистой оболочки ротоглотки, сухим кашлем. Прогноз благоприятный.

Кишечная форма. Заболевание наблюдается преимущественно у детей первых 2 лет жизни. Она чаще ассоциируется с вирусами ЕСНО (типы 5, 17, 18), реже с Коксаки В (типы 1, 2, 5). Кишечная форма энтеровирусной инфекции развивается при наличии общих симптомов, сопровождается катаральными изменениями в носо- и ротоглотке, болями в животе, метеоризмом и жидким стулом с примесью слизи (но без крови). Колитический синдром (тенезмы, спазм сигмовидной кишки, зияние ануса) отсутствуют. Высокая температура тела держится 3 — 5 сут, иногда имеет двухволновый характер. Болезнь продолжается 1 — 2 недели. Прогноз благоприятный.

Спинальная (полиомиелитоподобная) форма. Данная форма энтеровирусной инфекции встречается редко. Она ассоциируется чаще

с вирусами Коксаки А (типы 4, 6, 7, 9, 10, 14), реже — с вирусами Коксаки В и ЕСНО (типы 4, 11, 20). Заболевание встречается преимущественно у детей раннего возраста. Полиомиелитоподобные формы инфекции Коксаки и ЕСНО имеют такие же проявления, как и полиомиелит.

Заболевание начинается остро с подъема температуры тела, легких катаральных явлений и появления вялых параличей. У большинства детей паралитический период начинается на 3 — 7-е сутки от начала заболевания после нормализации температуры тела и улучшения общего состояния. У некоторых детей параличи возникают без предшествующих катаральных явлений.

В основе патологического процесса, как и при полиомиелите, лежит поражение передних рогов спинного мозга, в связи с чем параличи развиваются по типу вялых периферических параличей. У больных снижается мышечный тонус, нарушается походка, появляется слабость в ногах (реже — в руках). При паралитической форме инфекции Коксаки и ЕСНО могут быть понтинная, энцефалическая и полирадикулярная формы, практически ничем не отличимые от аналогичных форм полиомиелита. Спинномозговая жидкость обычно не изменена, но могут отмечаться явления серозного менингита.

Прогноз при этой форме инфекции Коксаки и ЕСНО более серьезен, но в отличие от полиомиелита указанные инфекции не сопровождаются развитием стойких параличей.

Миокардит и перикардит. Миокардит и перикардит чаще вызываются вирусами Коксаки В (типы 1 — 3, 5), реже Коксаки А (типы 1, 4, 15) и ЕСНО (тип 6). Большинство клиницистов в настоящее время считает, что возникновение неревматических кардитов часто обуславливается вирусами Коксаки и ЕСНО. Патологические изменения в сердце при миокардите энтеровирусной этиологии обычно имеют интерстициальный очаговый характер. У больных выявляются симптомы миокардита (увеличение размеров сердца, глухость сердечных тонов, систолический шум на верхушке и в точке Боткина, возможно появление шума трения перикарда, изменения на ЭКГ). При перикардите возникают боль в области сердца, шум трения перикарда, изменения на ЭКГ, ЭхоКГ.

Течение процесса считается доброкачественным, однако сведения о его отдаленных последствиях в настоящее время практически отсутствуют. С учетом возможности персистирующего течения заболевания прогноз может быть серьезным.

Энцефаломиокардит. Эта форма обычно вызывается вирусами Коксаки В. Она выявляется преимущественно у новорожденных детей и детей первых месяцев жизни. Заражение происходит от матери и других близких членов семьи, медицинского персонала родильных домов, в отделениях патологии новорожденных.

Энцефаломиокардит начинается с повышения температуры тела (в ряде случаев температура тела может оставаться нормальной или субфебрильной). Затем присоединяются вялость, сонливость, отказ от груди матери, рвота; может появиться жидкий стул. В последующем возникают признаки миокардита с развитием сердечной недостаточности. При энцефалите появляются судороги, менингеальные и очаговые симптомы. В спинномозговой жидкости выявляется нейтрофильно-лимфоцитарный или лимфоцитарный цитоз.

Прогноз серьезен. Заболевание часто заканчивается летальным исходом. Однако в современных условиях при включении в комплекс терапии стероидных гормонов летальность значительно снизилась.

Мезаденит. Это воспаление лимфатических узлов брыжейки. Заболевание ассоциируется с вирусами ЕСНО (типы 7, 9, 11), редко с вирусами Коксаки В (тип 5). Заболевание развивается постепенно: в течение нескольких суток у ребенка отмечаются субфебрильная температура тела и боли в животе неясной этиологии. Затем температура нарастает, появляется рвота. Усиливаются боли в животе. Нередко они становятся приступообразными и локализируются в правой подвздошной области. При объективном исследовании выявляются вздутие живота, умеренное напряжение мышц передней брюшной стенки, может быть положительный симптом Щеткина — Блюмберга.

К числу диагностических критериев энтеровирусного мезаденита относится внешний вид больного. Обращают на себя внимание гиперемия лица, инъекция сосудов склер, гиперемия слизистой оболочки нёбных дужек, мягкого нёба, задней стенки глотки, увеличение периферических лимфатических узлов. При хирургическом вмешательстве у больных обнаруживают умеренно увеличенные лимфатические узлы брыжейки тонкого кишечника, серозный выпот в брюшной полости при отсутствии изменений червеобразного отростка. При гистологическом исследовании биопсированных лимфатических узлов брыжейки выявляется некроз в центре лимфатических фолликулов.

Заболевание обычно заканчивается полным выздоровлением.

Острый геморрагический конъюнктивит. Заболевание вызывается энтеровирусом типа 70. В настоящее время описывают ассоциацию этого заболевания с вирусом Коксаки А (тип 24). Заболевание начинается внезапно с возникновения резких болей в глазах, слезотечения, светобоязни. Может появиться субфебрильная температура тела. Веки отечны, гиперемированы. Возникают множественные субконъюнктивальные кровоизлияния, появляется обильное серозное или серозно-гнойное отделяемое. Процесс вначале бывает односторонним, затем вовлекается второй глаз. Как правило, увеличиваются околоушные лимфатические узлы. Заболевание

ние очень трудно дифференцировать от аденовирусного конъюнктивита. На основании клинических данных диагностика заболевания возможна только в том случае, если у больного появляются другие характерные для инфекции Коксаки признаки.

Увеит. Вирусы ЕСНО (типы 11 и 19) у детей 1-го года жизни с измененным преморбидным фоном могут вызывать тяжелое поражение сосудистого тракта глаза (увеит). Болезнь начинается остро с повышения температуры тела, появления признаков остро респираторного заболевания, сыпи, увеличения периферических лимфатических узлов, диареи (симптом не постоянен). Поражение сосудистого тракта глаз у детей грудного возраста, особенно у детей первых 3 мес жизни, может закончиться дистрофией радужки, развитием увеальной катаракты, помутнением роговицы, субатрофией глазного яблока.

Другие формы. Энтеровирусы способны вызвать такие заболевания, как острый гепатит и поражение половой сферы.

Гепатит клинически проявляется желтухой, увеличением размеров печени, нарушением ее функции. Гепатит энтеровирусной этиологии сочетается с другими симптомами инфекции Коксаки и ЕСНО. Поражение печени при указанных инфекциях встречается редко, течение заболевания легкое с быстрой обратной динамикой процесса.

Поражение половой сферы проявляется формированием паренхиматозного орхита и эпидидимита. Эта форма болезни вызывается энтеровирусами Коксаки В (типы 1 — 5) и ЕСНО (типы 6, 9, 11). Энтеровирусы как причина инфекционного орхита занимают второе место после вируса эпидемического паротита. Поражение половой сферы обычно развивается на фоне других форм энтеровирусной инфекции, а через 2 — 3 недели появляются признаки орхита и эпидидимита. Заболевание, как правило, встречается у мальчиков пубертатного возраста, протекает доброкачественно, но может (в случае двустороннего поражения) закончиться развитием азооспермии и последующим бесплодием.

Диагностика

Предварительная диагностика энтеровирусных инфекций осуществляется на основании данных эпидемиологического анамнеза и клинических проявлений заболевания (особенно таких как герпангина, эпидемическая миалгия). Однако в большинстве случаев диагностика инфекций Коксаки и ЕСНО затруднена, и решающее значение придает лабораторной диагностике. В первые сутки болезни она основана на выделении вируса из фекалий, слизи из ротоносоглотки, спинномозговой жидкости. Вирусы Коксаки В и ЕСНО могут быть изолированы в культурах клеток. Одна-

ко эти методы диагностики малодоступны и в широкой медицинской практике обычно не используются. Кроме того, в силу часто го бессимптомного вирусоносительства выявление вирусов в исследуемом материале не может служить бесспорным доказательством их причастности к развитию клинических проявлений. Поэтому основным методом диагностики является серологический метод. Он основан на выявлении вируснейтрализующих, комплементсвязывающих и преципитирующих антител в парных сыворотках больных. Первая сыворотка берется на 4 — 5-е сутки от начала заболевания, вторая — после 14-х суток. Диагностическим считается четырехкратное и более нарастание титра антител. Серологический метод используется в целях ретроспективной диагностики.

Дифференциальная диагностика

Инфекции Коксаки и ЕСНО прежде всего дифференцируют с ОРВИ. Если у больных высокая температура тела держится 7 — 10 сут и более, особенно если при этом выявляются увеличенные размеры печени и селезенки, следует проводить дифференциальный диагноз с тифо-паратифозными инфекциями. При энтеровирусных инфекциях отсутствуют розеолезная сыпь, обложенный язык и Status typhosus. При необходимости для исключения тифо-паратифозной инфекции следует прибегать к серологическим исследованиям с тифо-паратифозным диагностикумом или посеву крови для выделения гемокультуры.

У ряда больных с серозным менингитом приходится исключать менингит туберкулезной этиологии. Последний характеризуется постепенным началом болезни, прогрессирующим нарастанием симптомов, образованием фибриновой сетки при длительном стоянии ликвора и обнаружением в ней микобактерий.

Эпидемическую миалгию дифференцируют с острым аппендицитом, холециститом, панкреатитом, синдромом хронической усталости. При дифференциации этих заболеваний следует учитывать приступообразный характер болей, отсутствие симптомов раздражения брюшины, нарастания лейкоцитоза и нейтрофильного лейкоцитоза. Важную помощь в дифференциальной диагностике может оказать наличие у больного мышечной боли в других частях тела.

С острым аппендицитом приходится дифференцировать и энтеровирусный мезоаденит. При этом необходимо учитывать более острое развитие аппендицита и наличие при нем повышающегося нейтрофильного лейкоцитоза, чего не бывает при энтеровирусной инфекции.

Дифференцировать мезоаденит Коксаки и ЕСНО от мезоаденитов аденовирусной, иерсиниозной и другой этиологии можно лишь с помощью лабораторных методов.

Герпангина в типичных случаях не представляет затруднений для диагноза, особенно если ребенок поступает в 1-е сутки болезни или удастся проследить эпидемическую связь с другими случаями болезни.

Кишечную форму энтеровирусной инфекции трудно дифференцировать с бактериальными кишечными инфекциями. В то же время следует иметь в виду, что при энтеровирусной инфекции расстройства ЖКТ появляются на высоте катаральных явлений в носо- и ротоглотке. Большое значение для диагноза может иметь наличие у больного других симптомов энтеровирусной инфекции.

Полиомиелитоподобную форму инфекции Коксаки и ЕСНО невозможно клинически дифференцировать от полиомиелита. В таких случаях необходимо тщательно изучить эпидемическую ситуацию и использовать все имеющиеся лабораторные методы для исключения полиомиелита.

Энтеровирусные миокардиты следует дифференцировать с ревматизмом и миокардитами другой этиологии. Диагноз «ревматизм» должен подтверждаться основными диагностическими критериями этого заболевания. При проведении дифференциальной диагностики с неревматическими кардитами следует учитывать клиническую картину заболевания и использовать методы лабораторной диагностики.

Лечение

Госпитализация больных осуществляется по клиническим и эпидемиологическим показаниям. Обязательна госпитализация детей из организованных детских коллективов, работников детских учреждений, пищевых предприятий. Госпитализированные больные подлежат изоляции до 2 недель. Больных выписывают после клинического выздоровления, но не ранее чем через 12 сут от начала заболевания.

Терапия разных форм энтеровирусной инфекции основана на применении дезинтоксикационной терапии и использовании симптоматических лекарственных средств. При тяжелых формах нейроинфекции, в том числе неревматическом кардите, используют ГКС. Из других средств при тяжелых формах заболевания применяют дегидратацию, средства, нормализующие нарушенный водно-электролитный баланс и равновесие кислот и оснований.

Профилактика

Основу профилактики составляет комплекс санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на предотвращение загряз-

нения объектов внешней среды возбудителями. Большое значение имеют соблюдение правил удаления и обеззараживания нечистот и обеспечение населения безопасными в эпидемиологическом отношении пищевыми продуктами. Необходимо строго соблюдать правила личной гигиены.

Для детей, общавшихся с заболевшим в детском учреждении, прекращается доступ в это учреждение на 14 сут. Работников родильных домов и детских учреждений, в которых выявлен больной, переводят на другую работу сроком на 14 сут.

Детям в возрасте до 3 лет, общавшихся с больными, проводится экстренная профилактика: им вводят иммуноглобулин в дозе 0,3 мл на 1 кг массы тела, интерферон в нос в течение 7 сут по 5 капель 3 раза в сутки.

Меры иммунопрофилактики не разработаны.

Прогноз

Прогноз описан в клинической картине.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте возбудителя бешенства, источник и резервуар инфекции.
2. На основании каких критериев диагностируется бешенство?
3. Какие существуют методы лечения бешенства? Опишите профилактику бешенства.
4. Что представляет собой возбудитель ВИЧ?
5. Охарактеризуйте резервуар и источник ВИЧ-инфекции.
6. Назовите клинические проявления приобретенной ВИЧ-инфекции.
7. Перечислите клинические проявления врожденной ВИЧ-инфекции.
8. На основании каких критериев диагностируется ВИЧ-инфекция?
9. Какие существуют методы лечения ВИЧ-инфекции?
10. Опишите возбудителей острых вирусных гепатитов.
11. Назовите пути передачи острых вирусных гепатитов.
12. Дайте характеристику основных патофизиологических синдромов острых вирусных гепатитов.
13. Какие периоды выделяют в течении острых вирусных гепатитов?
14. На основании каких критериев можно диагностировать острый вирусный гепатит у ребенка?
15. С какими заболеваниями и патологическими состояниями следует дифференцировать острые вирусные гепатиты у детей?
16. Какие существуют методы лечения и профилактики острых вирусных гепатитов у детей?
17. Перечислите вирусы группы герпесвирусов. По каким принципам их классифицируют?

18. Назовите источник и резервуар инфекции вирусов герпеса.
19. Какие выделяют нозологические формы герпесвирусной инфекции?
20. Опишите клинические проявления герпесвирусной инфекции 1-го и 2-го типов.
21. Перечислите клинические проявления ветряной оспы.
22. Назовите клинические проявления инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр.
23. Каковы клинические проявления врожденной ЦМВ-инфекции?
24. Опишите клинические проявления приобретенной ЦМВ-инфекции.
25. Охарактеризуйте герпесвирусную инфекцию 6-го и 8-го типов?
26. Какие методы лечения герпесвирусной инфекции применяют в настоящее время?
27. Дайте характеристику возбудителю кори.
28. Чем отличается эпидемиологическая ситуация с **корью** в развитых и развивающихся странах? Каковы причины этих отличий?
29. Опишите патогенез кори. С чем связана коревая анергия?
30. Какова клиническая картина кори в разных периодах заболевания?
31. Охарактеризуйте осложнения кори.
32. С какими заболеваниями следует дифференцировать корь?
33. Перечислите лечебные и профилактические мероприятия, проводимые при кори.
34. Дайте определение краснухи.
35. Опишите патогенез приобретенной и врожденной краснухи.
36. Каковы диагностические критерии краснухи?
37. С какими заболеваниями следует дифференцировать краснуху?
38. В каких случаях показано лечение приобретенной краснухи? Какими препаратами оно проводится?
39. Опишите этиологию ОРВИ.
40. Каковы основные клинические проявления типичных форм гриппа, парагриппа, аденовирусной и РС-вирусной инфекций?
41. С какими заболеваниями следует дифференцировать ОРВИ?
42. Как лечат ОРВИ в современных условиях?
43. Опишите возбудителя парвовирусной инфекции.
44. Каковы патогенез и клиническая картина парвовирусной инфекции?
45. Назовите клинические формы парвовирусной инфекции.
46. Чем опасна парвовирусная инфекция для беременных?
47. Каковы лечебные и профилактические мероприятия при парвовирусной инфекции?
48. Охарактеризуйте возбудителя паротитной инфекции.
49. Назовите клинические проявления паротитной инфекции.
50. С какими заболеваниями следует дифференцировать паротитную инфекцию?
51. Какие методы лечения применяются при эпидемическом паротите?

52. Охарактеризуйте этиологию и эпидемиологию ротавирусной инфекции.
53. Каков патогенез ротавирусной инфекции?
54. Охарактеризуйте клиническую картину ротавирусного гастроэнтерита.
55. С какими заболеваниями следует дифференцировать ротавирусный гастроэнтерит?
 56. Какие существуют методы лечения ротавирусного гастроэнтерита?
57. Опишите возбудителя полиомиелита.
58. Каков патогенез полиомиелита?
59. Назовите клинические проявления полиомиелита.
60. Каковы исходы полиомиелита?
 61. Как осуществляют лечение и профилактику полиомиелита?
62. Назовите клинические проявления инфекции Коксаки и ЕСНО.
63. Каковы подходы к лечению и профилактике инфекции Коксаки и ЕСНО?

Некоторые особенности применения лекарственных средств у детей

С точки зрения лекарственной терапии дети — крайне проблемные пациенты. Это относится и к способу введения лекарственных средств (ЛС), и фармакокинетике, и дозировке.

У детей первых 3 лет жизни возникают определенные сложности при оральном применении многих лекарственных средств. Это обусловлено следующими причинами:

1) функциональное несовершенство билиарной системы и поджелудочной железы, что обуславливает замедление скорости всасывания ЛС (например, ампициллина, амоксициллина, цефалексина);

2) в первые 3 года жизни широко используются сиропы и суппозитории, но такие лекарственные формы могут изменить биодоступность ЛС (например, ректальные суппозитории являются лекарственной формой, часто не обеспечивающей достаточного всасывания);

3) у новорожденных детей в силу небольшой мышечной массы и сниженного кровотока в мышцах ЛС при внутримышечном введении всасываются медленнее и не полностью;

4) кожа детей (особенно новорожденных и детей 1-го года жизни) обладает высокой всасывающей способностью, поэтому препараты, назначаемые для местного применения (мази с ГКС и другими веществами, анилиновые красители), в связи с резорбцией через кожу могут оказывать системное действие.

Существуют и другие причины, обуславливающие особенности детского организма при взаимодействии с лекарственными средствами, в том числе особенности чувствительности рецепторов эффекторного органа к лекарственным веществам и метаболизма, более высокая (по сравнению со взрослыми) проницаемость гистогематических барьеров, генетически обусловленная индивидуальная реакция на лекарственные вещества.

Следует помнить, что ребенок — это не уменьшенная копия взрослого. Поэтому когда встает вопрос о дозировании ЛС, не всегда можно чисто математически уменьшить дозу препарата. Если разработчики ЛС приводят детские дозировки препаратов, то необходимо ими пользоваться.

Однако у многих препаратов детские дозы не указаны. В таком случае врачу необходимо самостоятельно рассчитать индивидуальную дозу. Для ее расчета можно использовать табл. П.1.

Представленные данные близки к данным Государственной фармакопеи СССР X пересмотра, в которой представлен расчет высших доз для препаратов, не имеющих детских дозировок (табл. П.2).

Зависимость дозы ЛС от площади тела больного
(по Н. К. Sliver et al., 1983)

Возраст	Масса тела, кг	Площадь поверхности тела, м ²	Доля дозы взрослого
Новорожденный	3	0,20	V₂₄
Змее	6	0,30	V₂₀
1 год	10	0,45	712
6 лет	20	0,80	7
9 лет	30	1,00	V₅
12 лет	40	1,30	74
14 лет	50	1,50	710
Взрослый	70	1,76	1

Отечественные ученые разработали несколько схем расчетов доз ЛС для ребенка с учетом его массы тела, возраста и некоторых функциональных особенностей. Так, для детей с нормальной массой тела процент от дозы взрослого (К) можно рассчитать по формуле:

$$K = 2 \cdot \text{Возраст (годы)} + \text{Масса тела.}$$

Для ЛС, к которым дети менее чувствительны, процент от дозы взрослого будет соответственно равен:

$$K^+ = 2 \cdot \text{Возраст (годы)} + (\text{Масса тела} + 12).$$

Таблица П.2

Зависимость дозы ЛС от возраста больного

Возраст	Доля дозы взрослого
До 1 года	$7 > 4 \cdot 712$
1 год	712
2 — 3 года	7
4 — 6 лет	76
6 лет	7
7 лет	7
8—14 лет	7
15 —18 лет	74

Величина дозис-фактора в зависимости от возраста ребенка

Возраст, годы	Дозис-фактор
От 0 до 1	1,8
От 1 до 6	1,6
От 6 до 10	1,4
От 10 до 12	1,2

Для ЛС, к которым дети более чувствительны, процент от дозы взрослого будет равен:

$$Kг = 2 \cdot \text{Возраст (годы)} + (\text{Масса тела} - 12).$$

Детям с избыточным или недостаточным питанием целесообразно рассчитывать дозу ЛС, пользуясь так называемым дозис-фактором (табл. П.3).

В этом случае детская доза рассчитывается по следующей формуле:

Детская доза =

$$\frac{\text{Доза взрослого}}{Kг} = \text{Дозис-фактор} \cdot \text{Масса тела ребенка}.$$

Все это указывает на дифференцированный и строго индивидуальный подход к лекарственной терапии каждого больного.

Следует всегда помнить, что величина дозы ЛС для ребенка никогда не должна превышать дозы взрослого человека.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аденовирусная инфекция 470 — 472
Акцидентальная инволюция тимуса 44
Альтерация 32
Амебиаз 149, 150
Анатоксин 65
Ангина 336
Атипичные мононуклеары 153, 439
Бессимптомная (инаппарантная) форма болезни 14, 15
Болезнь (синдром) Рейтера 362
Ботулизм 308
Бронхиолит 128, 131 — 137
Брюшной тиф 295, 303, 304
Веротоксин 137
Вакцины 64 — 66
Ветряная оспа 413, 415, 416, 426 — 429
Внезапная экзантема 437, 438
Внутрибольничная (госпитальная) инфекция 30
Воспаление 32 — 35
Гастрит 301
Гастроэнтерит 301
Гастроэнтероколит 302
Генитальный герпес 424
Гепатит
- А 391-395
-В 395-400
- С 400, 401
 D 401-403
 Е 403-405
Герпетическая экзема (Капоши) 423
Герпетический стоматит 422, 423
Глюкокортикостероиды 39, 41, 42
Грипп 460, 468 — 470
Дегидратация
— гипертоническая 172
— гипотоническая 173
Диарееассоциированный гемолитико-уремический синдром 137
Диарея
— инвазивная 213
— осмотическая 212, 213
— секреторная 213
Дезинфекция 29
Заболееваемость 18, 19
Иммунологическая память 67
Импетиго 339, 340
Индекс контагиозности 17
Инфекционная болезнь 14
Инфекционный процесс 13, 14
Источник инфекции 16
Календарь профилактических прививок 72
Кампилобактериоз 309
Коинфекция 15
Колит 301, 302
Кома 165
Коронавирусная инфекция 461, 473, 474
Латентная (Персистирующая) инфекция 15
Лимфома Беркитта 433
Манифестная форма болезни 14
Медленная инфекция 15
Мезоаденит 472
Методы иммунизации 74
Механизм передачи инфекции 16
Морфология элементов сыпи 20
Назофарингеальная карцинома 433
Некротический фасциит 340
Неспецифическая резистентность организма 30
Опоясывающий лишай 413, 429, 430
Острый Облитерирующий бронхиолит 128, 131
Острый обструктивный бронхит 128, 131
Отек-набухание головного мозга 163, 167

- Острый конъюнктивит 466
- Острый ринит 466
- Острый синусит 466, 467
- Острый средний отит 467, 468
- Острый фарингит 467
- Ответ острой фазы 35
- Парагрипп 461, 470
- Паратифы 303, 304
- Пассивная иммунизация 30
- Перекрестная инфекция 30
- Перекрестно реагирующие антигены 62
- Правила проведения вакцинации 73, 74
- Пролиферация 34
- Противопоказания к вакцинации 75
- Пути передачи инфекции 16
- Реакции гиперчувствительности 54, 55
- Реинфекция 15
- Реовирусная инфекция 461, 474
- Рецидив заболевания 15
- Рецидивирующий обструктивный бронхит 128, 129
- Риновирусная инфекция 461, 473
- Рожа 340
- Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция 461, 472, 473
- Сальмонеллез 304, 305
- Сардоническая улыбка 326
- Саркома Капоши 438
- Сегментарный отек легких 475
- Синдром
 - венрикулита 272
 - Гийена—Барре 475
 - Гипервентиляционный 164, 169
 - гипертермический 163, 165
 - Жильбера 408
 - Дабина—Джонсона 408
 - Криглера—Найяра 407
 - менингеальный 164, 199, 268, 274
 - неадекватной секреции АДГ 272
 - нейрогенной тахикардии 164, 168, 169
 - печеночно-клеточной недостаточности 386
 - судорожный 163, 167
 - цитолита 386
- Х-сцепленный лимфопролиферативный 433, 434
- Скарлатина 337—339
- Сомнолентность 155
- Сопор 155, 156
- Спорадические заболевания 17
- Способы введения вакцин 74, 75
- Стадии вагинального процесса 68
- Стафилококковая кишечная инфекция 309, 310
- Стрептококковая флегмона 340
- Ступор 155
- Суперинфекция 15
- Тризм 326
- Узловатая эритема 358
- Уровни регуляции вакцинального процесса 70
- Факторы, определяющие течение инфекционных заболеваний
 - иммунные 47 — 49
 - конституциональные 49 — 51
 - модифицирующие 52
 - молекулярно-генетические 45 — 47
- Факторы, определяющие течение вакцинального процесса 70, 71
- Холера 307, 308
- Хламидиоз
 - респираторный 360
 - уrogenитальный 359
- Цитокины 35
- Цитомегаловирусная инфекция 414, 434-437
- Шигеллезы 302, 303
- Шок
 - гиповолемический 186
 - кардиогенный 186
 - распределительный 186
- Экссудация 34
- Эктима 340
- Энтерит 301
- Энтероколит 302
- Эпидемия 17
- Эпидемический процесс 17
- Эпштейна — Барр-вирусная инфекция 415, 430-434
- Эшерихиозы 305 — 307

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Антибактериальная терапия: практ. рук-во / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козловой. — М. : Фармединфо, 2000.

Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону : в 2 т. Т. 1 / под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. — М. : Практика — МакГроу—Хилл, 2002.

Воротынцева Н. В. Острые кишечные инфекции у детей / Н. В. Воротынцева, Л. Н. Мазанкова. — М. : Медицина, 2001.

Жидков Ю.Б. Инфузионно-трансфузионная терапия при инфекционных болезнях у детей и взрослых / Ю. Б. Жидков, Л. В. Колотилев. — М.: Медпресс-информ, 2005.

Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / под ред. Г.А.Самсыгиной. — М. : Миклош, 2006.

Инфекционные болезни у детей: пер. с англ. / под ред. Д. Марри. — М.: Практика, 2006.

Инфекционные болезни у детей / под ред. Э. Н. Симованьян. — Ростов н/Д : Феникс, 2007.

Инфекционные болезни у детей / под ред. В. Н. Тимченко. — СПб. : СпецЛит, 2006.

Медуницын Н. В. Вакцинология / Н. В. Медуницын. — М.: Триада-Х, 2002.

Покровский В.П. Инфекционные болезни и эпидемиология / В. И. Покровский, С. Г. Пак, Н. И. Брико, Б. К. Данилкин. — М. : ГЭОТАР - МЕД, 2003.

Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. — М. : ГОУ ВУИМ РФ, 2001.

Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: в 2 кн. Кн. 2 / под ред. А. А. Баранова, Н. Н. Володина, Г. А. Самсыгиной. — М.: Литтерра, 2007.

Ройт Л. Иммунология : пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. — М. : Мир, 2000.

Селбст С. М. Секреты неотложной педиатрии / С. М. Селбст, К. Кроэн. — М. : Медпресс-информ, 2005.

Сорокина М. Н. Бактериальные менингиты у детей / М. Н. Сорокина, В. В. Иванова, Н. В. Скрипченко. — М. : Медицина, 2003.

Учайкин В.Ф. Инфекционные токсикозы у детей / В.Ф.Учайкин, В. П. Молочный. —М. : РАМН, — 2002.

Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В.Кахель. — М. : Медицина, 2003.

Хламидиоз у детей / [А. М. Запруднов, Л. Н. Мзанкова, К. И. Григорьев и др.]. - М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
Список сокращений.....	6
Глава 1. Общие представления об инфекции и инфекционном процессе.....	9
1.1. Краткая история изучения инфекционных болезней у детей	9
1.2. Основные понятия, характеризующие инфекционный процесс.....	13
1.3. Современная структура инфекционной заболеваемости у детей и взрослых.....	18
1.4. Диагностика детских инфекционных болезней.....	19
1.5. Классификация детских инфекционных болезней.....	25
1.6. Профилактика инфекционных болезней.....	27
Глава 2. Клиническая патофизиология инфекционного процесса у детей.....	32
2.1. Типовые патологические процессы при инфекционных заболеваниях.....	32
2.2. Регуляция инфекционного процесса у детей.....	45
Глава 3. Иммунопатологические состояния при детских инфекционных болезнях.....	54
3.1. Аллергия.....	54
3.2. Вторичные иммунодефициты.....	57
3.3. Аутоиммунные процессы.....	62
Глава 4. Вакцинопрофилактика инфекционных болезней у детей.....	64
4.1. Общая характеристика вакцин.....	64
4.2. Иммунологические основы вакцинации.....	67
4.3. Вакцинальный процесс.....	68
4.4. Регуляция вакцинального процесса.....	70
4.5. Методика вакцинации.....	72
4.6. Вакцинальные реакции и осложнения	75
4.6.1. Вакцинальные реакции	75
4.6.2. Поствакцинальные осложнения.....	78
4.7. Этические и правовые проблемы вакцинопрофилактики.....	83

Глава 5. Основы химиотерапии инфекционных заболеваний у детей.....	86
5.1. Антибактериальные средства.....	86
5.1.1. Общая характеристика антибактериальных средств.....	86
5.1.2. Классические антибиотики.....	88
5.1.3. Хинолоны и фторхинолоны.....	109
5.1.4. Сульфаниламиды и ко-тримоксазол.....	111
5.1.5. Группа нитроимидазолов.....	114
5.2. Противовирусные препараты.....	115
5.2.1. Классификация противовирусных препаратов.....	115
5.2.2. Противогриппозные препараты.....	115
5.2.3. Противогерпетические препараты.....	117
5.2.4. Препараты, влияющие на ВИЧ.....	119
5.2.5. Препараты широкого спектра действия.....	121
5.3. Интерфероны.....	123
5.3.1. Общая характеристика интерферонов.....	123
5.3.2. Клиническая фармакология интерферонов.....	124
Глава 6. Синдромы в клинике детских инфекционных болезней.....	127
6.1. Бронхообструктивный синдром.....	127
6.2. Гемолитико-уремический синдром.....	137
6.3. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.....	145
6.4. Синдром дистального колита.....	149
6.5. Синдром инфекционного мононуклеоза.....	152
6.6. Синдром инфекционного токсикоза.....	155
6.6.1. Общая характеристика инфекционного токсикоза.....	155
6.6.2. Нейротоксикоз.....	157
6.6.3. Токсикоз с эксикозом.....	169
6.6.4. Инфекционно-токсический шок.....	185
6.7. Синдром крупа.....	192
6.8. Менингеальный синдром.....	199
6.9. Синдром острой надпочечниковой недостаточности.....	204
6.10. Синдром Рея.....	209
6.11. Энтеритический (гастроэнтеритический) синдром.....	211
Глава 7. Бактериальные инфекции.....	222
7.1. Дифтерия.....	222
7.2. Иерсиниозная инфекция.....	239
7.3. Коклюш.....	251
7.4. Бактериальные менингиты.....	262
7.5. Менингококковая инфекция.....	278
7.6. Микоплазменные инфекции.....	285
7.7. Острые кишечные инфекции бактериальной этиологии.....	294
7.8. Столбняк.....	322
7.9. Стрептококковые инфекции.....	331

Глава 8. Болезни, вызываемые невирусными внутриклеточными патогенами.....	351
8.1. Фелиноз.....	351
8.2. Хламидийные инфекции.....	354
Глава 9. Вирусные инфекции.....	369
9.1. Бешенство.....	369
9.2. ВИЧ-инфекция.....	373
9.3. Острые вирусные гепатиты.....	385
9.3.1. Основные патофизиологические синдромы вирусных гепатитов.....	385
9.3.2. Общая характеристика разных форм острых вирусных гепатитов. Патоморфология.....	387
9.3.3. Отдельные формы острых вирусных гепатитов.....	391
9.3.4. Диагностика и дифференциальная диагностика острых вирусных гепатитов.....	405
9.3.5. Лечение, профилактика и прогноз острых вирусных гепатитов.....	410
9.4. Герпесвирусные инфекции.....	412
9.5. Корь.....	443
9.6. Краснуха.....	453
9.7. Острые респираторные вирусные инфекции.....	459
9.8. Парвовирусная инфекция.....	480
9.9. Паротитная инфекция.....	484
9.10. Ротавирусная инфекция.....	490
9.11. Энтеровирусные инфекции.....	495
9.11.1. Полиомиелит.....	495
9.11.2. Энтеровирусные инфекции (Коксаки и ЕСНО).....	505
Приложение.....	519
Алфавитный указатель.....	522
Список литературы.....	524

Учебное издание

**Кузьменко Лариса Григорьевна,
Овсянников Дмитрий Юрьевич,
Киселёва Нина Михайловна**

Детские инфекционные болезни

Учебник

Редактор *М.Г. Дахнова*
Технический редактор *О. ТТ. Крайнова*
Компьютерная верстка: *О.В. Пешкетова*
Корректоры *А. ТТ. Сизова, Л. А. Кокарева*

Изд. № 101112774. Подписано в печать 20.10.2008. Формат 60 x 90/16.
Гарнитура «Таймс». Печать офсетная. Бумага офсетная № 1.
Уел. печ. л. 34,0 (в т.ч. цв. вкл. 1,0). Тираж 2 500 экз. Заказ №

Издательский центр «Академия», www.academia-moscow.ru
Санитарно-эпидемиологическое заключение № 77.99.02.953.Д.004796.07.04 от 20.07.2004.
117342, Москва, ул. Бутлерова, 17-Б, к. 360. Тел./факс: (495)330-1092, 334-8337.

Отпечатано в ОАО «Тверской полиграфический комбинат».
170024, г. Тверь, пр-т Ленина, 5.