ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

КНИГА 3

Harrison's PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE

Eleventh Edition

Editors

EUGENE BRAUNWALD, A.B., M.D., M.A. (Hon.), M.D. (Hon.) Hersey Professor of the Theory and Practice of Physic and Herrman Ludwig Blumgart Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine, Brigham and Women's and Beth Israel Hospitals, Boston

KURT J. ISSELBACHER, A.B., M.D. Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician and Chief, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston

ROBERT Q. PETERSDORF, A.B., M.D., M.A. (Hon.), D.Sc. (Hon.), M.D. (Hon.), L.H.D. (Hon.) Professor of Medicine, Dean and Vice Chancellor, Health Sciences, University of California School of Medicine, San Diego, La Jolla

JEAN D. WILSON, M.D. Professor of Internal Medicine, The University of Texas Southwestern Medical School, Dallas

JOSEPH B. MARTIN, M.D., Ph.D., F.E.C.P.(C), M.A. (Hon.) Julieanne Dorrt Professor of Neurology, Harvard Medical School; Chief, Neurology Service, Massachusetts General Hospital, Boston

ANTHONY *9.* FAUCI, M.D. Chief, Laboratory of Immunoregulation and Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda

MCGRAW-HILL BOOK COMPANY

New York St. Louis San Francisco Auckland Bogota Hamburg Johannesburg London Madrid Mexico Milan Montreal New Delhi Panama Paris São Paulo Singapore Sydney Tokyo Toronto

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

РЕДАКТОР ПЕРВОГО ИЗДАНИЯ
Т.Р.ХАРРИСОН

Под редакцией ЕБраунвальда,
КДж.Иссельбахера, РГ.Петерсдорфа, ДДВилсона,
Д Б. Мартина, АС.Фаучи

В 10 КНИГАХ

КНИГА 3

Инфекционные болезни

Перевод с английского

докт. мед. наук И. Р. Дорожковой,
канд. мед. наук К. Д. Имамкулиева

МОСКВА "МЕДИЦИНА" 1993

ББК 54.1
В60
УДК 616.1/4(035)

Издание рекомендовано для перевода Главной редакцией книжной литературы издательства «Медицина»

Редактор первого издания **Т. Р. Харрисон**
Редакторы книги **Е. Браунвальд, К. Дж. Иссельбахер, Р. Г. Петерсдорф, Д. Д. Вилсон, Д. Б. Мартин, Д. Г. Фаучи**

Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 3: Пер. с
В60 англ./Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа и др.—-М.: Медицина.— 1993.— 480 с: ил.
ISBN 5-225-00602-7
ISBN 0-07-100134-4

В книге обсуждаются проблемы бактериальных инфекций дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, инфекционных болезней сердца **и** др. **Представлены данные** об этиологии **и** эпидемиологии болезней, большое **внимание уделено принципам** лечения противобактг ильными препаратами.

Для терапевтов.

В 4108040000—032
039(01)—93 **072-92**

ББК 54.1

ISBN 5-225-00602-7
I<sRM П П7 1ППЧ4 *А*
1&ШЧ U-U/'-lUUld4-4

© 1987 by **McGraw-Nill** Company
© И. Р. Дорожкова, **К.** Д. Имамкулиев, перевод на **русский** язык, 1993

ОГЛАВЛЕНИЕ

Болезни, вызванные биологическими агентами и факторами окружающей среды

Раздел I. ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ . . . 7

Глава 82. Подход к проблеме инфекционных болезней. Роберт Г. Петерсдорф, Ричард К. Рут (Robert G. Petersdorf, Richard K. Root) . . . 7

Глава 83. Диагностика инфекционных болезней. Джеймс Дж. Плорд (James J. Plorde) . . . 17

Глава 84. Инфекции в ослабленном организме. Генри Мазур, Антони С. Фаучи (Henry Masur, Anthony S. Fauci) . . . 33

Глава 85. Внутрибольничные инфекции. Пирс Гарднер, Пол М. Арноу (Pierce Gardner, Paul M. Arnow) . . . 42

Глава 86. Септический шок. Дэвид К. Дейл, Роберт Г. Петерсдорф (David C. Dale, Robert G. Petersdorf) . . . 52

Глава 87. Локализованные инфекции и абсцессы. Ян В. Хиршманн (Jan V. Hirschmann) . . . 61

Глава 88. Химиотерапия при инфекционных болезнях. Гарольд К. Нью (Harold C. Neu) . . . 78

Глава 89. Острые инфекционные болезни, сопровождающиеся диареей, и бактериальные пищевые отравления. Чарльз К. Дж. Карпентер (Charles C. J. Carpenter) . . . 116

Глава 90. Венерические болезни. Кинг К. Холмс, Х. Хантер Хендсфилд (King K. Holmes, H. Hunter Handsfield) . . . 127

Глава 91. Воспаление тазовых органов. Кинг К. Холмс (King K. Holmes) . . . 150

Глава 92. Предупреждение инфекционных болезней: иммунизация и химиопрофилактика. Лоуренс Кори, Роберт Г. Петерсдорф (Lawrence Corey, Robert G. Petersdorf) . . . 161

Раздел 2. БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ . . . 184

Глава 93. Пневмококковые инфекции. Роберт Остриан (Robert Austrian) . . . 184

Глава 94. Стафилококковые инфекции. Ричард М. Локсли (Richard M. Locksley) . . .

Глава 95. Стрептококковые инфекции. Алан Б. Бисно (Alan B. Bisno) . . .

Глава 96. Дифтерия. Джеймс П. Харниш (James P. Harnisch) . . .

Глава 97. Листериозы и эризипелоид. Пол Д. Хеприч (Paul D. Hoeprich) . . .

Глава 98. Сибирская язва. Дональд Кейи, Роберт Дж. Петерсдорф (Donald Kaye, Robert G. Petersdorf) . . . 235

Глава 99. Столбняк. Гарри Н. Бети (Harry N. Beaty) . . . 246

Глава 100. Ботулизм. Гарри И. Бети (Harry N. Beaty) . . .

Глава 101. Другие клостридиальные инфекции. Деннис Л. Кеспер (Dennis L. Kasper) . . . 251
Глава 102. Анаэробные инфекции. Деннис Л. Кеспер (Dennis L. Kasper) . . . 260

Раздел 3. БОЛЕЗНИ. ВЫЗЫВАЕМЫЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ . . . 274

Глава 103. Менингококковые инфекции. Гарри Н. Бети (Harry N. Beaty) . . . 274
Глава 104. Гонококковые инфекции. Кинг К. Холмс (King K. Holmes) . . . 280
Глава 105. Болезни, вызванные грамотрицательными кишечными бактериями. Денис Р. Шаберг, Марвин Тарк (Dennis R. Schaberg. Marvin Turck) . . . 294
Глава 106. Мелиоидоз и сап. Джей П. Сэнфорд (Jay P. Sanford) . 309
Глава 107. Сальмонеллезы. Ричард Л. Гуэррант (Richard L. Guerrant) . . . 316
Глава 108. Шигеллезы. Ричард Д. Пирсон, Ричард Л. Гуэрант (Richard D. Pearson, Richard L. Guerrant) . . . 332
Глава 109. Инфекции, вызываемые гемофиликами. Коклюш. Ральф Д. Фейгин, Фредерик М. Мерфи (Ralph D. Feigin, Frederich M. Murphy) . . . 337
Глава 110. Мягкий шанкр. Аллан Р. Рональд, Фрэнсис А. Пламмер (Allan R. Ronald, Francis A. Plummer) . . . 352
Глава 111. Донованоз (венерическая гранулема). Кинг К. Холмс (King K. Holmes) . . . 355
Глава 112. Бруцеллез. Дональд Кайе, Роберт Г. Петерсдорф (Donald Kaye, Robert G. Petersdorf) . . . 359
Глава 113. Туляремия. Дональд Кайе (Donald Kaye) . . . 364
Глава 114. Чума и другие инфекции, вызываемые иерсиниями. Дарвин Л. Пальмер (Darwin L. Palmer) . . . 369
Глава 115. Холера. Чарльз К. Дж. Карпентер (Charles C. J. Carpenter) . . . 377
Глава 116. Бартонеллез. Джеймс Дж. Плорд (James J. Plorde) . . 380
Глава 117. Инфекции, вызываемые легионеллами. Гарри Н. Бети, А. Вильям Паскюлль (Harry N. Beaty, A. William Pasculle) . . . 382
Глава 118. Болезнь от кошачьих царапин. Лоуренс Корей (Lawrence Corey) . . . 389

Раздел 4. МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ . . . 392

Глава 119. Туберкулез. Томас М. Дэниэл (Thomas M. Daniel) . 392
Глава 120. Лепра (болезнь Гансена). Ричард А. Миллер (Richard A. Miller) . . . 412
Глава 121. Другие микобактериальные инфекции. Стэнли Д. Фридман (Stenley D. Freedman) . . . 420

Раздел 5. БОЛЕЗНИ. ВЫЗЫВАЕМЫЕ СПИРОХЕТАМИ . . . 426

Глава 122. Сифилис. Кинг К. Холмс, Шейла А. Люкхарт (King K. Holmes, Sheila A. Lukehart) . . . 426
Глава 123. Невенерическ*ие трепонематозы: фрамбезия, пинта, эндемичный сифилис. Питер Л. Перайн (Peter L Perine) 451
Глава 124. Лептоспироз. Джей П. Сэнфорд (Jay P. Sanford) . . . 458
Глава 125. Лихорадка от укуса крыс. Ян В. Хиршманн (Jan V. Hirschmann) . . . 464
Глава 126. Эпидемический возвратный тиф. Питер Л. Перайн (Peter L. Perine) . . . 466
Глава 127. Болезнь Лима. Аллеи К. Стиир (Allen C. Steere) . . . 470

1редметный указатель . . . 474

БОЛЕЗНИ, ВЫЗВАННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИМИ АГЕНТАМИ И ФАКТОРАМИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

РАЗДЕЛ 1

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ГЛАВА 82

ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Роберт Г. Петерсдорф, Ричард К. Рут
(Robert G. Petersdorf, Richard K. Root)

Спектр инфекционных болезней. Подавляющее большинство имеющих установленную этиологию инфекционных болезней человека и животных вызываются биологическими агентами: вирусами, риккстсиями, бактериями, микоплазмами, хламидиями, грибами, простейшими или нематодами. Большое значение инфекционных болезней в медицинской практике, как в прошлом, так и в настоящем, в значительной мере обусловлено их значительной распространенностью и влиянием на здоровье населения. Однако достижения в области профилактики, векторного контроля в отношении переносчиков инфекции, иммунизации и специфической химиотерапии изменили ситуацию в благоприятную сторону. Инфекционные болезни (за небольшим исключением) предупреждаются и излечиваются легче, чем любая другая группа заболеваний. Несмотря на искоренение некоторых инфекционных болезней (например, оспы) и значительное снижение заболеваемости и смертности от них, многие люди не могут считаться свободными от инфекции. Действительно, снижение общей заболеваемости человечества, обусловленной микроорганизмами, происходит весьма медленно и обусловливается успехами в борьбе с оспой и малярией, а также за счет улучшения заботы о здоровье населения в развивающихся странах. Если борьба с некоторыми микробными инфекциями проводится успешно, то на первый план выдвигаются другие волнующие терапевтические и эпидемиологические проблемы. С введением в практику цитотоксических препаратов, массивных радиологических воздействий при лечении больных со злокачественными заболеваниями, иммуносупрессивных препаратов для борьбы с отторжением трансплантированных органов, введением в кровяное русло протезных аппаратов, увеличением продолжительности жизни больных хроническими дегенеративными заболеваниями возросло количество инфекций, обусловленных микроорганизмами, которые ранее расценивались как сапрофиты или комменсалы. Эти инфекции также получили название оппортунистических. Открытие инфекции Т-лимфоцитов ретровирусами, вызывающими либо злокачественное перерождение клеток, либо их цитолиз, вызвало тревогу во всем мире. Глубокая иммуносупрессия, характерная для инфекции человеческим лимфотропным вирусом Ш-вирусом, обусловливающим лимфаденопатию (HTLVIII/LAV) и лизис Т-хелперов, известна как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) (см. гл. 257). У большинства больных СПИДом развиваются многочисленные оппортунистические инфекции, приводящие к смертельному исходу.

Благодаря улучшению санитарного состояния окружающей среды и другим мероприятиям, предупреждающим контакт с многими микробными агентами, а также мерам, способствующим развитию в раннем детстве приобретенного иммунитета, в настоящее время некоторые инфекции чаще наблюдаются у взрослых людей, чем в детском возрасте. Так, в связи с тем что во многих странах контакты с вирусом полиомиелита в детском возрасте существенно уменьшились, заболевание паралитическим полиомиелитом стало более частым среди взрослых лиц молодого возраста. У взрослых намного чаще, чем до сих пор стали выявляться менингиты и пневмонии, вызванные Haemophilus influenzae; снижение частоты инфекций, вызванных возбудителем туберкулеза, ставит вопрос о состоянии противотуберкулезного иммунитета у взрослых лиц. В то же время гепатит А по совершенно неясным причинам поражает преимущественно взрослых лиц молодого возраста, тогда как гепатиты, не относящиеся ни к категории А, ни к категории В, наблюдаются у лиц в возрасте старше 35 лет.

Так как противомикробные препараты существенно снижают смертность от некоторых инфекций, важную роль в патологии человека приобретают другие микроорганизмы. Если инфекция развивается во время проведения курса химиотерапии или сразу же после него, она нередко вызывается микроорганизмом, устойчивым к применявшимся препаратам. Такая инфекция обозначается как суперинфекция. Эта форма инфекции редко наблюдается в настоящее время у больных, погибающих от неосложненной пневмококковой пневмонии, которая относительно легко поддается воздействию разнообразных доступных противомикробных средств. В то же время она часто проявляется и в виде серьезных заболеваний, обусловленных высокорезистентными микроорганизмами, нередко представляющими часть нормальной микрофлоры организма человека. К числу их относятся стафилококки, грамотрицательные кишечные бактерии, разнообразные анаэробы и грибы. Одним из важных механизмов, ответственных за резистентность грамотрицательных кишечных бактерий, является R-фактор (см. гл. 85).

Микробные агенты, ранее не известные как возбудители болезней человека, в настоящее время быстро идентифицируются. Так, Legionella pneumophila (см. гл. 117) была впервые описана в 1976 г., а в последующие 6 лет были разработаны многие вопросы эпидемиологии, микробиологии, патогенеза, клинического течения, прогноза и лечения вызываемых ею заболеваний: С момента открытия L. pneumophila были описаны также менее вирулентные, родственные ей микроорганизмы, вызывающие пневмонию (см. гл. 117). Однако оказалось, что эти микроорганизмы в отличие от L. pneumophila были известны и раньше. Ранее они были описаны и получили различные названия, и только открытие L. pneumophila позволило уточнить их таксономическое положение и клиническое значение. Установлена, ранее неизвестная роль Staphylococcus aureus при синдроме токсического шока, развивающегося у лиц старческого возраста (см. гл. 94). Оказалось, что в этой ситуации хорошо известный микроорганизм вырабатывает токсин, вызывающий тяжелое системное заболевание. Точный механизм воздействия этого токсина пока не изучен. В отношении еще одного нового заболевания — артрита Лима, в котором предполагали инфекционную этиологию, подтверждено, что оно вызывается спирохетой (см. гл. 277). Эти краткие описания новых заболеваний приведены для иллюстрации постоянно изменяющегося ареала инфекционных болезней.

Особенно аоразителен спектр инфекций, наблюдаемых у больных СПИДом, помимо злокачественных заболеваний — саркомы Капоши и лимфом (см. гл. 257). Больные СПИДом, у которых развиваются оппортунистические инфекции, вызванные вирусами (цитомегаловирус — ЦМВ, вирус простого герпеса), бактериями (Mycobacterium avium-intracellulare, M. tuberculosis), паразитами (Pneumocystis carinii, Toxoplazma gondii, Cryptosporidium) и грибами (Cryptococcus neoformans, Histoplazma capsulatum и Candida albicans) неизменно погибают, несмотря на преходящий кратковременный эффект противомикробной терапии и постоянные попытки восстановления иммунитета. Этот трагический исход подчеркивает жизненно важную роль клеточных механизмов в защите от микроорганизмов и противостоянии некоторым злокачественным заболеваниям. Не удивительно, что даже в развитых странах среди людей, нуждающихся в медицинской помощи, примерно 25 % из них такая помощь требуется именно в связи с инфекционными болезнями, в развивающихся же странах их значи-

тельно больше. В связи с этим не следует удивляться также, что в США до 25 % назначенных больным лекарств составляют антибиотики.

В этой и последующих главах излагаются принципы взаимоотношений микроорганизма и паразита, спектр рекомендуемых диагностических процедур, важные эпидемиологические мероприятия, принципы химиотерапии, основные инфекционные синдромы, не связанные с отдельными специфическими системами (которые развиваются при заболеваниях этих органных систем), и подходы к профилактике инфекций. В последующих главах этого раздела описаны болезни, вызванные специфическими этиологическими агентами. Только сочетание синдромного и этиологического подходов может обеспечить полноценное всестороннее изучение инфекционных болезней.

Взаимодействие микро- и макроорганизма. Взаимодействие между микроорганизмом и человеком, в результате которого развиваются инфекция и болезнь,—-это сложный процесс. Многое известно о путях внедрения возбудителя в макроорганизм, о механизмах, с помощью которых они вызывают повреждение тканей, о влиянии специфического иммунитета и «неспецифической» резистентности, о механизмах развития инфекции или защитных функций. Тем не менее еще не всегда возможно преломить всю накопленную информацию в целях объяснения специфических механизмов передачи инфекции каждому отдельному индивидууму. Однако в этом отношении достигнут значительный прогресс. Примерами этого являются сведения о передаче половым путем вируса гепатита А; данные о роли Chlamidia в развитии воспалительных заболеваний тазовых органов (см. гл. 91); доказательства участия Norwalk и ротавирусов при инфекционных диареях (см. гл. 89); достижения противомикробного лечения процессов, вызванных бактериями, с трудом поддававшихся лечению (см. гл. 88).

Инфекция и клиническое заболевание. Микроорганизмы различных видов и разных штаммов одного и того же вида обладают широко варьирующими способностями вызывать заболевания. В то же время люди также значительно отличаются друг от друга по чувствительности к определенной бактерии или вирусу. Более того, известно, что специфическая инфекционная болезнь не может развиться, если нет этиологического агента, однако простое интактное присутствие его в макроорганизме вовсе не обязательно ведет к развитию клинически выраженного заболевания. В самом деле для большинства паразитов участие в развитии симптомов заболевания является скорее исключением, чем правилом. Значительно более традиционным состоянием взаимодействия паразита с хозяином можно рассматривать *субклиническую инфекцию* или «состояние носительства>. Болезнь в клиническом смысле — это не синоним присутствия микроорганизма или инфекций в микробиологическом смысле. Действительно, для большинства микроорганизмов число субклинических инфекций намного превышает число клинически выраженных заболеваний.

Механизм повреждения. Бактерии или другие микроорганизмы, способные вызывать заболевание, обычно относят к *патогенным*. Понятие вирулентности, степени патогенности следует отличать от *инвазивноети*, способности распространяться и диссеминировать в микроорганизме! Например, Clostridium tetani является патогенным микроорганизмом и, благодаря наличию у него экзотоксина, высоковирулентным, но он почти полностью лишен инвазивноети. Более того, при определенных обстоятельствах и определенной анатомической локализации слабопатогенные микроорганизмы могут вызвать фатальное заболевание, а высокопатогенные виды — просто размножаться и переживать, не оказывая никакого повреждающего воздействия.

Некоторые микроорганизмы продуцируют *токсины*, ответственные за патологические повреждения тканей и физиологические изменения в организме. При ряде инфекций как проявление заболевания расценивается *гиперчувствительность* к отдельным компонентам. В отношении многих патогенных агентов механизмы их повреждающего действия либо совсем неизвестны, либо не выяснены окончательно. Следовательно, цель терапии в общих чертах заключается в том, чтобы остановить размножение микроорганизмов или уничтожить их с помощью соответствующих лекарственных препаратов. При заболеваниях, вызванных микроорганизмами, продуцирующими токсины (столбняк, дифтерия), на первый план выдвигается применение антитоксина, а химиотерапия отступает на второй план. Примером относительно новой токсин-опосредованной инфекции

служит синдром токсического шока, при котором источником токсина является золотистый стафилококк. В подобном случае этот микроорганизм, обычно выступающий как инвазивный, не проявляет свои инвазивные свойства и не внедряется в ткани.

Тенденция некоторых патогенных микроорганизмов локализоваться в определенных тканях или органах и вызывать поражение в специфических анатомических участках или. комплекс симптомов, характерных для поражения определенных органов, часто предполагает идентичность этиологических агентов. Например, пневмококк обычно вызывает инфекционное поражение легких, но почти никогда не поражает почки; H. influenzae — почти исключительно дыхательные пути и мозговые оболочки. Аналогичным образом, если заболевание вызвано каким-либо определенным агентом, можно предвидеть или предсказать вовлечение в процесс других тканей. Примерами могут служить множественные абсцессы легких, которые чрезвычайно характерны для гематогенно-диссеминированной стафилококковой инфекции, а также метастатические кожные очаги, осложняющие бактериемию псевдомонадного происхождения.

В процессе лечения инфекционных болезней для поддержания функции пораженных органов нередко приходится использовать технические приемы и способы, не имеющие непосредственного отношения к микробиологии или химиотерапии. Так, при оспенной пневмонии возможность избежать смерти больного определяется эффективностью мер по борьбе с дыхательной недостаточностью; в случае эндокардита пересадка сердечного клапана часто вызывает гораздо больше затруднений, нежели борьба с этиологическим агентом; при холере важными терапевтическими мероприятиями являются возмещение дефицита жидкостей, а при болезни Вейля —- лечение острой почечной недостаточности с помощью перитонеального диализа или гемодиализа.

Устойчивость и чувствительность. Известно, многие факторы (так называемые факторы хозяина) играют важную (иногда определяющую) роль в реализации инфекции, если произошло внедрение микроорганизма в ткани, а также в исходах уже развившихся инфекционных болезней. К их числу относятся целостность кожно-слизистых барьеров, действие местных макрофагов, адекватность защитной реакции полиморфно-ядерных лейкоцитов, функция системы комплемента, наличие или отсутствие специфических антител или специфического клеточного иммунитета. На самых ранних стадиях инфекции вопрос о том, будет ли она прогрессировать и приобретет ли состояние клинически выраженного заболевания, определяется соотношением неспецифических защитных сил микроорганизма и факторами вирулентности микроорганизма.

При экспериментальных инфекциях, вызванных бактериями, вирусами, грибами или другими агентами, большое влияние на выраженность процесса оказывают пол животных, особенности микробного штамма, пути инфицирования, наличие специфических антител, сопутствующие заболевания, состояние питания, воздействие ионизирующей радиации или высокой температуры окружающей среды, применение антиметаболитов, кортикостероидных препаратов, эпинефрина и метаболических аналогов.

У людей эти факторы не менее важны, хо?я контрольные исследования в отношении многих из них не проводились. На восприимчивость к системной или местной инфекции влияют склонность к злоупотреблению алкоголем; диабет, дефицит или отсутствие иммуноглобулинов (см. гл. 256), дефекты клеточного иммунитета (см. гл. 260), пониженное питание, длительное применение стероидных гормонов, хронический отек легких, обусловленный лимфостазом (лимфедема), ишемия, наличие инородных тел (пули, конкременты, костные фрагменты), обструкция бронхов, уретры или любого полного трубчатого органа, агранулоцитоз или врожденные дефекты бактерицидной или вирулицидной активности, различные дискразии крови и многие другие факторы. Благоприятные условия, напротив, повышают вероятность выздоровления. Заслуживает внимания интересный пример высокой частоты случаев туберкулеза и грибковых инфекций у больных, которым в связи с болезненным ожирением накладывается соустье между тощей и подвздошной кишкой. У некоторых из этих больных процесс не удается приостановить до тех пор, пока не реконструируют соустье.

Установлены расовые различия в чувствительности к некоторым заболеваниям. Например, у представителей негроидной популяции понижена резистент-

ность к туберкулезу и имеется предрасположенность к развитию диссеминированного кокцидиоидоза. Резистентность к инфекции может быть детерминирована генетически. Одним из примеров этого является особая чувствительность серповидных клеток к малярии. Хорошо известны высокая частота и тяжелое течение некоторых инфекций у детей, других инфекций — у беременных женщин и, наконец, совершенно иных — у лиц старческого возраста. В пожилом возрасте очень важно различать инфекции, осложняющие так называемые возрастные заболевания (например, инфекции мочевого тракта при гипертрофии предстательной железы), от заболеваний, возникающих в результате связанных с возрастом нарушений специфического иммунитета (например, реактивация туберкулеза, вызванная угнетением клеточного иммунитета).

Первичный контакт с микроорганизмом или с продуктами его жизнедеятельности, будь то активная инфекция или искусственная иммунизация, повышает резистентность к некоторым инфекциям (корь, дифтерия, коклюш), стимулируя продукцию антител, но, вероятно, мало влияет на резистентность к другим инфекциям, таким как гонорея.

Современные знания о всех факторах, оказывающих влияние на резистентность и чувствительность человека к инфекции, неполны. Если и известно, что некоторые повреждающие факторы могут нарушать неспецифический и специфический иммунные механизмы, то их непосредственное участие в клинических проявлениях заболевания часто остается неясным. При указанном многообразии факторов защиты от микроорганизмов выраженное угнетение одного или нескольких из них обычно приводит к развитию повторных и тяжелых инфекций. Например, частота угрожающих жизни бактериальных или висцеральных грибковых инфекций не возрастает до тех пор, пока число гранулоцитов не снижается ниже 1- 10^9/л (при норме—более 1,8- 10^9/л) или у полиморфно-ядерных лейкоцитов не будет обнаружен чрезвычайно важный бактерицидный механизм, основанный на способности продуцировать кислород, как это имеет место при хронических гранулематозных заболеваниях (см. гл. 272). У многих индивидуумов (примерно 1 на 500) может отсутствовать сывороточный или секреторный иммуноглобулин IgA, однако они сравнительно редко страдают от осложнений инфекционных болезней. Аналогичным образом, у многих больных с дефицитом отдельных компонентов сывороточного комплемента наблюдаются длительные интервалы, во время которых подобные осложнения развиваются или же не развиваются вовсе. В то же время сопутствующая инфекция ЦМВ, вирусом Эпстайна — Барра (ЭБВ), гепатитом или другими передающимися половым путем болезнями может служить предрасполагающим фактором или заражении HTLV III/LAV. Угрожающие жизни оппортунистические инфекции не развиваются, как правило, до тех пор, пока популяция Т-хелперов значительно не уменьшится. Далеко не у всех больных, у которых наблюдается колонизация Haemophilus influenzae B или Neisseria meningitidis, при отсутствии специфических антител развиваются клинически выраженные или тяжелые инфекции. Эти наблюдения проливают свет на сложные взаимоотношения микроорганизма и макроорганизма, предопределяющие исход его встречи с инфекционными агентами.

Патогенез инфекции. Развитие инфекционного заболевания обычно происходит по определенному образцу с незначительными вариациями. Паразиты проникают в организм через кожу, носоглотку, легкие, кишечник, мочеиспускательный канал или другие входные ворота. Некоторое количество микроорганизмов прикрепляется в месте их первичного внедрения к фимбриям, волоскам и к поверхности антигенов. Примером этого является прикрепление Bordetella pertussis к эпителию дыхательного тракта, гонококка — к эпителию мочеполовых путей, а также вероятно прикрепление некоторых грамотрицательных бактерий, играющих роль в патологии мочеполовой системы и известных как «адгезины», — к эпителию почечных лоханок. Эти поверхностные факторы действуют совместно со специфическими клеточными рецепторами, наличие, распространение и непосредственное участие которых в процессе играет ведущую роль в регуляции характера вегетирующей в очаге поражения микрофлоры. Однажды внедрившись в макроорганизм, возбудитель размножается, что приводит в этом случае к возникновению местного или первичного очага, из которого он распространяется либо по фасциальным оболочкам, либо по трубчатым структурам (бронх, мочеточник). Следующим этапом может быть системное распространение возбуди-

теля по организму через циркулирующую кровь. Бактерии могут проникать в кровяное русло путем непосредственной инвазии сосудов (относительно редко) или внедряясь в периферические лимфатические узлы (более частый путь), откуда они попадают в грудной лимфатический проток и затем в венозную систему. С током крови они распространяются в другие ткани и могут вызывать в них образование отдаленных, или вторичных, очагов поражения. При таких инфекциях, как столбняк и дифтерия, отдаленные очаги возникают под действием токсинов, вырабатываемых в месте первичного внедрения возбудителя, без системного распространения последних по кровеносному руслу. На любой стадии развития инфекционного процесса: на стадии первичного очага, системного распространения или формирования отдаленных очагов — он может заканчиваться выздоровлением или смертью.

Очевидное несоответствие этого образца формам, наблюдаемым в клинике, обусловлено тем обстоятельством, что инфекция распознается как клинически выраженный процесс только на той стадии, когда симптоматика становится очевидной. Например, пневмококковая пневмония представляет собой локальный процесс, а отдаленные проявления инфекции в виде пневмококкового менингита клинически расцениваются как осложнение. При менингококковой инфекции локальный очаг — назофарингит — редко проявляется выраженными симптомами и не имеет статуса клинического заболевания, но стадия распространения инфекции — менингококкемия, и наиболее частое дистальное поражение — менингит — рассматриваются как клинические формы процесса. Более редкое дистальное поражение — артрит — расценивается как осложнение. У больных остеомиелитом в качестве предрасполагающего заболевания можно рассматривать недавно перенесенный фурункул. В то же время у другого больного с распространенным фурункулезом, у которого развивается остеомиелит, инфекция в костях может расцениваться как осложнение поверхностной инфекции. Упомянутые стадии развития инфекции ни коим образом не ограничиваются только заболеваниями бактериальной этиологии. Так, при полиомиелите первичный очаг поражения, обычно бессимптомный, локализуется в кишечнике, виремия может не вызывать неврологической симптоматики или же выявляется отдалённый очаг, проявляющийся симптомами поражения центральной нервной системы.

В силу того, что клиническая регистрация и терминология основаны на формах заболевания с выраженной симптоматикой, которая вынуждает больных обращаться за медицинской помощью, концепции патогенеза отдельных инфекций часто бывают неполными. Однако они полезны как основа для систематизации, без которой создается впечатление беспорядочного скопления несвязанных клинических признаков и симптомов.

Клинические проявления инфекций. Расстройства, вызываемые низшими организмами у людей при инфекционных болезнях или инвазии, настолько разнообразны, что обобщение их весьма затруднительно. Клинические проявления инфекции могут быть аналогичными при заболеваниях разной этиологии. Однако некоторые особенности течения болезни являются высокохарактерными для инфекции, в частности внезапное начало, лихорадке, озноб, миалгия, фотофобия, фарингит, острая лимфаденопатия и спленомегалия, расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта и лейкоцитоз или лимфопеиия. Однако наличие одного, нескольких или всех этих признаков не является доказательством микробной природы заболевания у данного больного. Напротив, тяжелые и даже фатальные инфекционные болезни могут протекать без лихорадки или других признаков и симптомов.

Хотя не существует достоверных клинических критериев инфекции, все же многие специфические инфекционные болезни можно диагностировать, исходя из информации, полученной из данных анамнеза, физикального обследования, анализов крови и мочи. Важность сведений о перенесенных в прошлом заболеваниях, предрасполагающих факторов, (алкоголизм, семейные заболевания), контактах с больными людьми, с животными или с насекомыми, употреблении загрязненной пищи, характера и последовательности развития симптомов, недавнем или отдаленном во времени пребывании в эндемичных районах обсуждается в последующих главах, посвященных отдельным заболеваниям и этиологическим агентам. В них также описаны основные клинические проявления каждого заболевания.

Механизмы развития большинства признаков и симптомов инфекционных болезней человека окончательно не установлены. Считается, что эндогенная продукция группы родственных полипептидов, обозначаемых как интерлейкин-1 (ИЛ-1), является именно тем инструментом, который вызывает многие клинические проявления инфекции, в том числе повышенное потоотделение и лихорадку, лейкоцитоз, миалгии, утомляемость и отрицательный баланс азота (см. гл. 8). Физиологические нарушения, вызванные предшествующими болезнями, постинфекционная астения, токсичность и другие общие симптомы окончательно не выяснены. Лишь частично установлены факторы, ответственные за развитие лейкоцитоза или лейкопении (см. гл. 56). Остается неясным, почему при тифе сыпь появляется вначале на туловище, тогда как при другом риккетсиозе, пятнистой лихорадке Скалистых гор появление ее начинается с конечностей. Недостаточное понимание особенностей этих проявлений не снижает их клинической значимости, хотя детальное ознакомление с их механизмами могло бы способствовать более точной диагностике и совершенствованию лечения.

Диагностика инфекционных болезней. Специфические процедуры по диагностике инфекционных болезней чрезвычайно сложны и требуют специального обсуждения. Описание их приводится в гл. 83.

Значимость специфической диагностики инфекционных болезней. Диагностические процедуры, применяемые в диагностике инфекционных болезней, не отличаются от применяемых при других заболеваниях. Получаемые с их помощью данные не могут быть слепо суммированы с результатами микробиологического исследования. Ответственность за интерпретацию фактов, полученных бактериологом, иммунологом, вирусологом, в общем контексте сведений о больном является прерогативой врача. Так, положительные кожные туберкулиновые реакции не означают, что пациент болен активным туберкулезом. Обнаружение Candida albicans в посеве фекалий совсем необязательно означает, что диарея у данного больного обусловлена кандидозом кишечника. Присутствие стафилококка при посеве отделяемого из носа больного, страдающего головными болями, не означает диагноза стафилококкового синусита. Выделение культуры р-гемолитического стрептококка группы А со слизистых оболочек зева или гортани не исключает наличие дифтерии, так же как и не устанавливает, что сопровождающееся фибрилитетом заболевание у больного с митральным стенозом является рецидивом острой ревматической лихорадки, а не бактериального эндокардита. Положительная серологическая реакция на сифилис может означать спирохетоз, а не сифилис, активную или неактивную форму сифилиса или совсем иное заболевание — системную красную волчанку.

Этиологический агент. С практической точки зрения наиболее важными для постановки диагноза являются следующие положения: установление органа (ов) или систем, вовлеченных в процесс; точное определение этиологического агента. В гл. 83 приведены наиболее ценные диагностические подходы. Большинство остальных глав этой части посвящено бактериям, «пирохетам, грибам, риккетсиям, вирусам, микоолазмам и простейшим, вызывающим инфекцию. Общие синдромы, вызываемые этими возбудителями, описаны в главах, посвященных специфическим микроорганизмам, или в главах, касающихся проявлений инфекции в отдельных органах или системах, например, пневмонии (см. гл. 205), бактериального эндокардита (см. гл. 188), инфекций мочевого тракта (см. гл. 230), остеомиелита (см. гл. 340), менингита (см. гл. 346) и инфекционного артрита (см. гл. 277).

Когда речь заходит о специфическом поражении того или иного органа, необходимо знать, какие наиболее важные патогенные агенты вызывают поражение именно данного органа (табл. 82-1). Болезненный синдром может изменяться под влиянием предшествующих условий или терапии, что подчеркивает необходимость проведения специальных диагностических исследований. Используемая в сочетании с главами, посвященными описанию отдельных этиологических агентов, и заключительной главой по химиотерапии (см. гл. 88) эта таблица представляет своего рода руководство по лечебной тактике, которым следует пользоваться до получения результатов культуральных исследований и изучения антимикробной чувствительности.

Противомикробная терапия. Воздействие химиотерапии на заболеваемость и смертность от инфекции и на эпидемический процесс — установленный факт.

Таблица 82-1. Синдромный подход к инфекционным болезням, **поддающимся лечению**

Тип инфекции	Этиологические агенты		
	общеизвестные	относительно распространенные	необычные, но важные
Кожа и подкожная клетчатка	Staphylococcus aureus	Streptococcus oyogenes Candida поверхностные грибы	Грамотрицательные бактерии (ожоги. раны)
Синусит	Streptococcus - pneumoniae Haemophilus ibfluenzae	S. pyogenes, H. influenzae, S. aureus	Mucorales
Фарингит	Респираторные вирусы S. pyogenes	Gonococcus	Corynebacterium diphtheriae
Эпиглоттит	H. influenzae		
Отит, мастоидит	S. pneumoniae. H. influenzae (дети)	S. pyogenes S. aureus	Pseudomonas, Proteus
Пневмонит	S. pneumoniae. Mycoplasma pneumoniae Mycobacterium tuberculosis	S. aureus Klebsiella — Enterobacter респираторные вирусы Legionella pneumophila	S. pyogenes грамотрицательные кишечные бактерии, орнитоз, системные грибы Pneumocystis, H. influenzae
Эмпиема и абсцесс легких	S. aureus, анаэробные стрептококки Bacteroides, Fusobacterium	Klebsiella (абсцесс)	Pasteurella multocida
Бактериальный эндокардит	Streptococcus viridans S. aureus Enterococcus	S. pneumoniae анаэробные стрептококки	Pseudompnas, Candida, Staphylococcus epidermidis, Listeria monocytogenes
Гастроэнтерит	Salmonella, Shigella, энтеровирусы Campylobacter jejuni, Escherichia coli (энтеротоксичная)	S. aureus клостридии Giardia	Yersinia enterocolitica Entamoeba histolytica. Vibrio cholerae, V. parahemolyticus
Перитонит, холангит, внутрибрюшинный абсцесс	E. coli энтерококки, Bacteroides, анаэробные стрептококки, Fusobacterium	Klebsiella Enterobacter, Proteus spp.	Клостридии S. aureus

Тип инфекции	Этиологические агенты		
	общеизвестные	относительно распространенные	необычные, но важные
Инфекции мочевых путей (цистит, пиелонефрит)	E. coli Klebsiella Enterobacter парокишечные палочки	Pseudomonas	S. aureus S. saprophyticus
Уретрит	Proteus, энтерококки, гонококки Chlamydia trachomatis	Treponema pallidum. Mycoplasma	
Воспалительный процесс тазовых органов	Гоноккоки E. coli Bacteroides, анаэробные стрептококки, Chlamydia trachomatis	Klebsiella — Enterobacter, энтерококки Fusobacterium	Клостридии, S. aureus
Кости (остеомиелит)	S. aureus	Salmonella	S. pyogenes
Суставы	S. aureus гонококки, S. pneumoniae H. influenzae	S. pyogenes Neisseria meningitidis	
Мозговые оболочки	S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis	E. coli Klebsiella — Enterobacter, Proteus Pseudomonas	S. pyogenes M. tuberculosis, Cryptococcus, S. aureus, Listeria monocytogenes

Однако эти терапевтические меры никоим образом не снижают значение специфической диагностики; на деле их наличие повышает необходимость получения точной информации об этиологии процесса. Необходимо в полной мере отдавать себе отчет, что преждевременное назначение антибиотика широкого спектра действия или инъекция пенициллина для получения фактов и последующей оценки их с точки зрения диагностической значимости является ошибочной, неумной и опасной практикой. В настоящее время в распоряжении врача имеется множество антибиотиков с частично совпадающим спектром действия, применяемые при различных инфекциях дозы широко варьируют, сами по себе препараты потенциально опасны, и их применение сопровождается значительными расходами. Их никогда не следует назначать в "качестве плацебо, жаропонижающих или проясняющих диагноз средств. В подавляющем большинстве подобных случаев выздоровление больного протекает так, как если бы лечение вообще не проводилось, и лекарственные средства не применялись. Большего внимания заслуживает ситуация, когда неадекватная доза препарата или неправильное определение возбудителя болезни приводят к временному исчезновению симптомов болезни без достижения излечения больного и могут существенно затруднить выделение этиологического агента, отсрочить распознавание истинной природы заболевания и назначение адекватного лечения. Более того, антибиотики могут способствовать селекции устойчивых вариантов возбудителя или облегчить передачу R-фак-

торов между патогенными и сапрофитными энтеробактериями. Устойчивые варианты могут затем заместить чувствительные штаммы и создать дополнительную опасность распространения их. Наконец, непозволительно подвергать больного риску развития побочных реакций на препараты, назначенные без достаточных оснований, независимо от того, является ли предлагаемый лекарственный препарат антибиотиком, седативным, слабительным или наркотическим средством.

Эпидемиологический аспект. Так как для обоснованного решения о применении антибиотиков больному с фебрильным заболеванием предполагаемой инфекционной этиологии необходим индивидуальный подход, отбор случаев, требующих разностороннего культурального и серологического исследования, необходимо проводить с особой тщательностью. Большинство распространенных гриппоподобных заболеваний излечиваются спонтанно, важную роль при этом играет симптоматическая терапия. Однако из-за тенденции этих болезней к спонтанному излече'нию, а также из-за того, что результаты серологических тестов в силу длительного периода времени, необходимого для их проведения, зачастую не могут быть получены до того момента, когда уже произошло выздоровление, попытки определить специфическую этиологию забблевания часто считаются не имеющими практического значения «академическими» процедурами. Однако необходимо иметь в виду, что уточнение этиологии заболевания каждого отдельно взятого больного может иметь важное значение для здоровья всего общества. Например, клинически диагностированная вирусная пневмония может оказаться по данным серологических тестов орнитозом. Хотя больной, являющийся «индексом» инфекции, может полностью выздороветь, другие члены общества могут подвергаться риску заболевания до тех пор, пока основной объект (длиннохвостый попугай, который был источником заражения) не будет удален. Для инфекций, передающихся половым путем, наиболее важным является выявление половых контактов больного. Для ликвидации эпидемии инфекционных болезней, передающихся половым путем, не существует более эффективного метода, чем «эпидемиология кожаного башмака».

Столь же важным является установление путей распространения туберкулеза, особенно среди беженцев из Юго-Восточной Азии, которые составляют большинство во многих поселениях в США и среди которых инфицированность туберкулезом очень высока. Врач должен быть настороже в отношении возможной трансмиссии заболевания или учитывать эпидемиологическую ситуацию при работе с инфекционными больными.

Попытки уточнить неясный диагноз заболеваний, часто излечивающихся спонтанно, возможно, до некоторой степени академичны, но они привели к выяснению некоторых важных в этиологическом плане соотношений. Например, синдром инфекционного мононуклеоза оказался связанным с образованием антител к герпесоподобному вирусу, вирусу Эпстайна — Барра (см. гл. 138), который также имеет отношение к лимфоме Беркитта и карциноме задних отделов носоглотки. Была установлена связь некоторых врожденных аномалий с пренатальными вирусными инфекциями; эта связь хорошо известна в отношении краснухи (см. гл. 133), а также ряда других вирусов (ЦМВ, вирусы оспы или простого герпеса), хотя и с меньшей определенностью. Обнаружение в слизистой оболочке кишечника лиц, страдающих болезнью Уиппла, телец, напоминающих бактерии, и положительный эффект, достигаемый у этих больных при лечении тетрациклином, представляет другой пример заболевания неизвестной этиологии, относящегося к категории инфекционных. С достоверностью была установлена вирусная этиология ряда тяжелых фатальных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (см. гл. 347). Определены разнообразные ДНК и ретровирусы, участвующие в патогенезе специфических неоплазм человека и их взаимоотношения с эндогенными онкогенами.

В недавнем прошлом мы были свидетелями нескольких блестящих примеров того, как тщательные эпидемиологические наблюдения позволили объединить замечательные микробиологические и серологические исследования по изучению этиологии ранее таинственных или новых заболеваний. Эти исследования включают обнаружение разных видов легионелл в водных резервуарах как причины развития эпидемической пневмонии или гриппоподобного заболевания у лиц с нормальным состоянием иммунитета или иммуносупрессией, установление роли клещей Borrelia species в развитии болезни Лима (см. гл. 127), выделение вновь

появившегося ретровируса, инфицирующего Т-лимфоциты, как агента, ответственного за СПИД. С помощью этих исследований были высказаны предположения не только об этиологии вновь выявленных заболеваний, но и о связях их с другими поражениями, патогенез которых остается неустановленным. Например, ответные реакции макроорганизма на инфекцию Borrelia burgdorferii проливают свет на механизмы, принимающие участие в развитии хронического артрита.

Инфекционные и неопластические осложнения СПИДа указывают способ, с помощью которого клеточный иммунитет может, с одной стороны, регулировать ответные реакции на хроническую внутриклеточную инфекцию, а с другой стороны — принимать участие в противостоянии неопластическим процессом. Вероятно, продолжительные наблюдения за потенциальной ролью инфекционных агентов при других заболеваниях неизвестной этиологии откроют новые патогенетические взаимоотношения.

Список литературы

Gallin У. /., *Fauci A. S.* (Eds.) Advances in Defence Host Mechanisms, vol. 5— Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). New York: Raven, 1985.

International Conference on Acquired Immunodeficiency Syndrome. — Ann. Intern. Med., 1985, 103, 653.

Mandell G. L. et al. (Eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases, 2d ed. — New York: Wiley, 1985.

Root R. K- Infectious diseases: Pathogenetic mechanisms and host responses. — In: Pathophysiology — The Biological Principles of Diseases, 2d ed./Eds. L. H. Smith Jr., S. O. Thier. Philadelphia: Saunders, 1985.

ГЛАВА 83

ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Джеймс Дж. Плорд (James J. Ptorde)

Для диагностики инфекционной болезни требуется прямое или непрямое обнаружение патогенного микроорганизма в тканях пораженного макроорганизма. В данной главе описаны основные методы, с помощью которых это достигается.

Прямое микроскопическое исследование. Прямое микроскопическое исследование тканевых жидкостей, экссудатов и тканей является одновременно самым простым и одним из наиболее информативных лабораторных методов, применяемых в диагностике инфекционных болезней. Во многих случаях это исследование позволяет провести точную, высокоспецифичную идентификацию этиологического агента. Примерами могут служить распознавание Borrelia или Plasmodium в мазках крови, полученных от больных с рецидивирующей лихорадкой или малярией. На основании изучения морфологии возбудителя может быть произведена более общая, предположительная идентификация его. Тем не менее эта информация часто бывает достаточной для того, чтобы выбрать соответствующий химиотерапевтический препарат в ожидании результатов более точных исследований. При прямой микроскопии используют множество методик. Если искомый агент имеет большие размеры или характерную морфологию, из исследуемого материала можно приготовить неокрашенные влажные препараты и исследовать в светлом поле, в темном поле или с помощью фазово-контрастной микроскопии. Гораздо чаще для прямой микроскопии приготавливают высушенные мазки; это позволяет применить разнообразные окраски, которые облегчают выявление и идентификацию искомого микроорганизма.

Влажные препараты. Исследование в темном поле отделяемого пораженных половых органов на бледную трепонему хорошо известно, но им обычно пренебрегают. Влажные препараты часто используют для диагностики грибковых и паразитарных инфекций. Для установления диагноза поверхностных микозов целесообразно исследовать фрагменты волоса, кожные чешуйки или

срезанные ногтевые пластинки в капле 10 % раствора KOH. Иногда, как это имеет место при опоясывающем лишае, грибковые элементы настолько характерны, что позволяют произвести специфическую идентификацию этиологического агента по данным одной микроскопии. На основании этой процедуры в ряде случаев может быть установлен предположительный диагноз системной грибковой инфекции. Примерами являются криптококковый менингит, диагностируемый при выявлении инкапсулированного микроорганизма в препарате цереброспинальной жидкости, окрашенном индийскими чернилами, и кокцидиоидоз, идентифицируемый в результате нахождения в выделяемой больным мокроте характерных сферул.

Исследование влажных препаратов фекалий или дуоденального содержимого также является первоначальным этапом в установлении диагноза кишечных паразитарных инфекций, таких как амебиаз и- криптоспоридиоз. Более того, это исследование играет важную роль в диагностике гельминтозных инвазий кишечника, включая аскаридоз, трихоцефалез, стронгилоидоз и анкилостомоз. Наконец, на основании обнаружения характерных движений микрофилярий и трепонем в крови и других тканевых жидкостях могут быть распознаны филяриатоз и сонная болезнь.

Микроскопия окрашенных препаратов. Несмотря на множество технических достижений в области микробиологии, окраска по Граму остается после 90 лет ее применения наилучшим и единственным широкодоступным методом быстрой диагностики бактериальных инфекций. Она используется при исследовании фактически всех видов клинических материалов, причем наибольшую ценность эта окраска имеет при исследовании экссудатов, аспиратов и тканевых жидкостей, включая церебральную жидкость и мочу. Препараты, окрашенные по Граму, сначала исследуют при малом увеличении микроскопа для выявления окрашенных в розовый цвет воспалительных клеток. Наличие единичных таких клеток в присутствии большого количества клеток плоского эпителия позволяет предположить, что материал был загрязнен во время сбора и может недостаточно объективно отражать состояние воспалительного процесса. Затем препарат исследуется с использованием масляной иммерсии; бактерии выявляются либо как темно-синие (грамположительные), либо как розовые (грамотрицательные) тела. Их окраска и морфологические особенности часто позволяют производить предварительную идентификацию рода, а иногда и вида микроорганизма. Выявление пневмококков в мокроте, Enterobacteriaceae в моче, стафилококков в содержимом локализованных абсцессов, гонококков в отделяемом мочеиспускательного канала, клостридий в зловонных выделениях и пневмококков, менингококков или Haemophilus influenzae в окрашенных мазках цереброспинальной жидкости позволяет начать специфическую химиотерапию с уверенностью, что подобран адекватный режим. У некоторых больных с иммуносупрессией в мазках крови можно обнаружить бластоконидии и псевдогифы Candida за несколько дней до того, как кандидемия может быть установлена методом посева.

Целый ряд специфических микроорганизмов может быть выявлен при окрашивании другими методами. Так, окрашенные основным карболовым фуксином или одним из флюорохромов микобактерии обладают уникальной способностью противостоять обесцвечиванию растворами сильных минеральных кислот и алкоголем. Благодаря этому они немедленно распознаются в тканях и жидкостях организма. Присутствие в выделяемой больным мокроте большого количества кислотоустойчивых бактерий позволяет установить предположительный диагноз туберкулеза органов дыхания и является важным основанием для начала систематических культуральных исследований всего доступного материала от больного, а также для назначения ему противотуберкулезных средств. Последующее систематическое исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии является важным составным элементом мониторинга по оценке эффективности лечения. В настоящее время традиционные методы окраски по Цилю — Нильсену и Kinyoun вытеснены окраской флюорохромами, которая позволяет гораздо быстрее исследовать мазки, применяя относительно небольшое увеличение.

Окраску на кислотоустойчивые бактерии можно применять также для идентификации микроорганизмов рода Cryptosporidium в фекалиях больных диареей. Обесцвечивание окрашенных мазков минеральными кислотами позволяет выявлять в тканевых жидкостях и экссудатах патогенные штаммы Nocardia. В случае

использования для обесцвечивания более слабых агентов, например органических кислот, могут быть обнаружены микроорганизмы рода Actinomyces.

Окраска по Гимзе и йодом может быть использована для диагностики вызванных хламидиями инфекций глаз, мочеиспускательного канала или шейки матки. В окрашенных по Гимзе мазках из соскобов с пораженных участков этих органов выявляются эпителиальные клетки с типичными полулунными плотными включениями, состоящими из многочисленных голубых или фиолетовых частиц, примыкающих к ядру клетки. При окраске йодом в соскобах с пораженных участков глаз выявляются аналогичные красновато-коричневые массы, однако для исследования материала из канала шейки матки эта окраска неэффективна.

Существует множество методов окраски, пригодных для идентификации паразитов,. Так, Pneumocystis carinii может быть идентифицирована в материалах трансбронхиальной щелочной биопсии с помощью модифицированной окраски Wright, толуидиновым синим или метенаминовым серебром. Последний метод позволяет выявить очень характерные окрашенные в черный цвет цисты. Простейшие микроорганизмы, паразитирующие в крови и тканях, такие как плазмодии малярии и лейшмании, лучше всего выявляются при окраске смесью типа Романовского, содержащей метиленовый синий и эозин. При этой окраске ядра приобретают красно-фиолетовый цвет, а цитоплазма — голубой. С другой стороны, при идентификации кишечных простейших необходимо применять такие краски, как железистый гематоксилин или хром, которые позволяют выявлять таксономически важные детали строения ядра.

Иммунная микроскопия. В этом методе сочетаются специфичность иммунологических исследований со скоростью прямой микроскопии. При использовании иммунофлюоресцентной техники мазки, предположительно содержащие вирусные, бактериальные, грибковые или паразитарные микроорганизмы, окрашиваются с помощью препаратов, содержащих специфические антитела, меченные флюоресцентными красителями, и исследуются в люминесцентном микроскопе. Наиболее эффективно применение этого метода при исследовании ткани мозга на наличие вируса простого герпеса или оспы; ткани легких, плевральной жидкости или мокроты на наличие легионелл; соскобов с шейки матки, уретры или конъюнктивы на наличие характерных для трахомы включений. Прямая флюоресцентная окраска мазков-отпечатков с эпителия полости носа может использоваться для быстрой диагностики вирусного гриппа, парагриппа и инфекций, вызываемых респираторно-синцитиальным вирусом. Метод прямой иммувофлюоресценции для выявления покрытых антителами бактерий в осадке мочи оказался эффективным для дифференциальной диагностики инфекции в почках и в мочевом пузыре у женщин.

Точность и достоверность метода иммунофлюоресценции продолжает улучшаться в связи с тем, что устаревшие поликлональные сыворотки заменены более специфичными моноклональными реагентами. Однако необходимость иметь в наличии дорогие люминесцентные микроскопы; недостаток многих дорогих коммерческих конъюгированных антисывороток, потребность в высококвалифицированных специалистах ограничивают применение этих методов рамками референс-лабораторий.

Ферментносвязанные иммуносорбентные тесты (ELISA) аналогичны иммунофлюоресцентным, за исключением того что антисыворотка реагирует с меченным ферментом антивидовым конъюгатом. После обработки соответствующим субстратом появляется изменение окраски, улавливаемое под обычным световым микроскопом, а связи с чем отпадает необходимость в дорогостоящем оборудовании.

Электронная микроскопия. Электронно-микроскопическое исследование используется для идентификации определенных вирусов, не обладающих цитопатическим эффектом в культуре клеток. Оно особенно ценно для выявления ротавирусов в фекалиях младенцев и детей раннего возраста, страдающих гастроэнтеритом. Большое количество и характерная морфология этих вирусных частиц позволяют провести их специфическую идентификацию на основании одних морфологических признаков. Электронная микроскопия может быть использована также для диагностики так называемой болезни зимней рвоты, вызываемой микроорганизмами родов Norwalk и Hawaii. Возбудители морфологически аналогичны представителям группы пикорнавирусов, а для специфической иден-

тификации их необходима агрегация вирусных частиц иммунной сывороткой. Этот метод иммунной электронной микроскопии может получить широкое применение в вирусологии и используется для идентификации вирусоподобных микроорганизмов, выявляемых у экспериментальных животных при гепатитах, не относящихся к группам А и В.

Выявление микробных антигенов, побочных продуктов и геномов. В связи с относительной неспецифичностью многих прямых микроскопических методов и длительным промежутком времени, необходимым для получения результатов посева, применяется ряд технических приемов, направленных на быстрое выявление микробных антигенов, побочных продуктов и геномов.

Встречный иммуноэлектрофорез. Встречный иммуноэлектрофорез (ВИЭФ) — наиболее широко применяемый метод выявления антигена. В этом варианте диффузии в агаровом геле материал, исследуемый на наличие антигена, помещается в канавку (лунку), сделанную в агаре, а специфическая антисыворотка — в другую (близлежащую) канавку. Затем через агар пропускается электрический ток, в результате чего происходит быстрое, в течение нескольких минут сближение антигена и антитела и слияние их с образованием преципитата. Доказано, что ВИЭФ является наиболее эффективным методом быстрой диагностики бактериальных менингитов у детей, когда цереброспинальная жидкость исследуется на наличие антигенов пневмококка, менингококка, стрептококка группы В или H. influenzae. Метод обладает такой же чувствительностью, как окраска по Граму, но является более специфичным. ВИЭФ применяется также для выявления вышеупомянутых бактериальных антигенов в сыворотке крови, пневмококковых капсульных антигенов в мокроте, ротавирусов и энтеровирусов в фекалиях.

Реакция агглютинации частиц. Эти тесты используются в тех же целях, что и ВИЭФ, однако требуют для своего выполнения меньшего технического мастерства. Хотя реакция агглютинации частиц характеризуется большей чувствительностью, как в латекс, так и в коагглютинационной реакциях могут иметь место ложноположительные результаты, обусловленные термолабильными компонентами сыворотки и ревматоидным фактором. По всей вероятности, наиболее эффективны эти реакции для выявления бактериальных антигенов в моче и цереброспинальной жидкости детей с острым менингитом и выявления криптококкового антигена в крови и цереброспинальной жидкости больных хроническим менингоэнцефалитом.

Реакции агглютинации частиц были использованы для выявления пневмококков в мокроте, стрептококков группы А в мазках из зева, антигена Candida в сыворотке крови, ротавирусов и энтеротоксина C. difficile в фекалиях. Однако роль этих тестов в диагностике нуждается в уточнении.

Радиоиммунологическое исследование (RIA). Этот метод наиболее эффективен для обнаружения поверхностно-связанного антигена гепатита В (HBsAg) и профилактики инфекций такого рода с помощью скрининговых исследований крови и ее продуктов на присутствие антигена. Эта процедура высокочувствительна и при применении доступных коммерческих тест-наборов результаты могут быть получены в течение нескольких часов. В этом методе HBsAg, меченный ^{125}I, конкурирует с антигеном в тест-сыворотке за специфические антитела в тест-смеси. Свободные и связанные антитела разделяются отмыванием. Затем с помощью гамма-счетчика анализируется реактивность комплекса антиген — антитело. Для обнаружения циркулирующих антигенов при диссеминированных грибковых инфекциях был разработан экспериментальный метод радиоиммунологического исследования.

Иммуноферментные исследования. Этот метод, описанный выше в разделе «Прямое микроскопическое исследование», может применяться для визуального или спектрофотометрического выявления микробных антигенов. Более того, этот метод начинает применяться вместо радиоиммунологических исследований в диагностике гепатитов А и В и широко используется для обнаружения ротавирусов в фекалиях младенцев при диарее. Он с успехом применялся для выявления циркулирующих антигенов при кандидозе, аспергиллезе и токсоплазмозе. Иммуноферментное исследование может сыграть в будущем важную роль в диагностике C. trachomatis, а также цервицитов и уретритов гонококковой этиологии.

Скрининговое исследование мочи. В распоряжении исследователя имеется большое число немикроскопических коммерческих тестов, позволяющих проводить скрининг бактериурии. Каждый из них преследует цели сокращения времени и снижения стоимости исследований, направленных на диагностику инфекций мочевого тракта. Для определения наличия или отсутствия в пробе мочи бактериальных и/или лейкоцитарных ферментов применяются биолюминесценция, фильтрация-колориметрия или химические реакции. Указанные тесты могут быть выполнены лицами, имеющими минимальную техническую квалификацию, и требуют для выполнения всего несколько минут. Обычно пробы мочи, которые дают положительные результаты при скрининге, подвергаются затем культуральному исследованию; те пробы, которые дают отрицательный результат, выбрасываются, а отрицательный результат сообщается как таковой. Чувствительность, специфичность и воспроизводимость этих тестов практически не отличаются от таковых, получаемых опытным микробиологом при микроскопическом исследовании окрашенных мазков мочи. Все достоверно отобранные как положительные при скрининге пробы содержат 10^5 и более колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл мочи, однако при меньшей величине КОЕ скрининговыс методы не чувствительны. Значительно более высокая стоимость скрининговых тестов по сравнению с микроскопическим исследованием частично возмещается их технической простотой. Окончательная роль скрининговых тестов в выявлении бактериурии остается неопределенной.

ДНК-пробы. Использование рекомбинантных ДНК-методов сделало возможным выделение, репродукцию и маркировку микроорганизмов со строго определенным уникальным расположением нуклеотида из генома специфических микроорганизмов, представляющих штамм, вид, род или группу. Эти меченные фрагменты ДНК могут быть добавлены к тканевым жидкостям, экссудатам или тканям, предположительно содержащим патогенный агент. Из смеси, обработанной нагреванием или химикалиями, выделяется микробная ДНК соответствующего уникального состава. После обработки фрагменты ДНК нагреваются повторно. Эта реассоциация, или гибридизация, высокоспецифична, и происходит только между фрагментами, несущими взаимодополняющие друг друга нуклеотиды. Если материал содержит нуклеотид, последовательно дополняющий те, которые находятся в пробе, они будут гибридизированы и маркированы.

Потенциальное преимущество таких проб состоит в их уникальной специфичности, способности выявлять единственный патоген среди множества других и идентифицировать микроорганизмы, которые либо сложно, либо невозможно выявить культуральными методами. Наиболее благоприятным приложением для этих методов является диагностика вирусных, хламидийных, микобактериальиых, энтеробактериальных и паразитарных инфекций. ДНК-пробы уже разработаны для самых разнообразных микроорганизмов, включая вирус I и II простого герпеса, цитомегаловирус, энтеровирусы, вирус Эпстайна — Барра, вирус гепатита В, аденовирус, вирус опоясывающего лишая, ротавирус, вирус Т-клеточного лейкоза человека, энтеротоксигенные штаммы кишечной палочки Yersinia enterocolitica, сальмонеллы, шигеллы, кампилобактер, микобактерии, Leishmania mexicana, L.. braziliensis, Plasmodium falciparum. В настоящее время только пробы с кишечной палочкой подвергаются широкомасштабным клиническим испытаниям.

В конечном счете широта применения ДНК-проб в клинической медицине зависит от упрощения и степени коммерциализации процедуры гибридизации, а также развития практичных, высокочувствительных маркеров. В настоящий момент в большинстве проб используются радиоизотопные маркеры (обычно ^{32}P). Эти вещества характеризуются высоким уровнем чувствительности, но требуют продолжительной обработки для ауторадиографического выявления, имеют чрезвычайно ограниченный срок хранения, требуют соблюдения специальных условий хранения и удаления радиоактивных отходов, что практически исключает их применение в клинических лабораториях. Разработка колориметрически выявляемых ферментных маркеров позволила преодолеть эти отрицательные моменты, однако оказалось, что все предложенные в настоящее время маркеры несколько менее чувствительны, чем радиометрические, и бесспорно менее чувствительны, чем большинство культуральных методов. С развитием более пригодных нерадиометрических маркеров ДНК-проба сможет в значительной степени изменить практиче-

ские и фундаментальные аспекты диагностики и лечения инфекционных болезней. Однако маловероятно, что она заменит культуральные методы исследования при инфекциях, в которых выделение, характеристика и определение лекарственной чувствительности патогенного агента являются решающим указанием для соответствующего лечения больного.

Газовая хроматография. Этот метод заключается в прямом исследовании клинических материалов с помощью газожидкостной хроматографии с целью выявления характерных продуктов метаболизма микроорганизмов.

Метод эффективен при дифференциации аэробных и анаэробных микроорганизмов в гное и крови. Он применяется также для дифференциации артритов стафилококковой, стрептококковой и гонококковой этиологии от травматических и для выявления дрожжеподобных грибов рода Candida в крови больных с гематогенной грибковой инфекцией. Хотя роль газовой хроматографии в идентификации анаэробных бактерий считается установленной, целесообразность ее использования при прямом исследовании клинического материала нуждается в уточнении.

Культуральное исследование. Несмотря на сложность выполнения и необходимость определенного периода времени для получения результата, выделение этиологического агента с помощью культивирования на искусственных питательных средах, в культурах ткани или в экспериментах на животных является обычно наиболее достоверным методом.

Однако диагностическая ценность исследуемого методом посева материала в большой степени зависит от того, не был ли он загрязнен при сборе сопутствующей микробной флорой и был ли доставлен в лабораторию с соблюдением условий, гарантирующих выживание привередливых микроорганизмов.

Сбор материала. В тех случаях, когда получение материала для исследования осуществляется из закрытых глубоких очагов, участок кожных покровов, в котором производится чрескожная аспирация материала иглой, необходимо обрабатывать вначале 70 % изопропиловым или этиловым спиртом, а затем продезинфицировать 2 % настойкой йода или йодофором. Йодной настойкой обрабатывается кожа в месте предполагаемого прокола, причем вначале она наносится в точку, из которой будет производиться аспирация, а затем концентрическими движениями — вокруг этой точки. Дезинфицирующий агент должен действовать в течение 1—2 мин до аспирации. Все, манипуляции следует проводить руками в стерильных перчатках или продезинфицированными руками. Если первая попытка получения материала оказывается неудачной, повторные попытки следует производить, используя новые иглы, и вводить их через вновь продезинфицированный участок. По завершении процедуры йод следует удалить с помощью спирта во избежание аллергической реакции. Если материал для посева забирается из постоянно функционирующей канюли, место забора материала должно дезинфицироваться аналогичным образом.

Когда материал необходимо получить из матки, дренируемой раны или синуса, выходное отверстие должно быть тщательно очищено и продезинфицировано, как описано выше, затем стерильный внутривенный катетер или трубку с множественными отверстиями следует ввести как можно глубже и стерильным шприцем отсосать через нее материал, подлежащий исследованию. Из открытых очагов материал для посева может быть получен с помощью биопсии, аспирации с края очага или путем забора тампоном с поверхности его. В двух первых случаях рана должна быть обработана так же, как при заборе материала из глубоких закрытых очагов. Для забора материала тампоном поверхность открытого раневого очага обрабатывается только стерильным физиологическим раствором для удаления раневого детрита и сапрофитной флоры.

Транспортировка. Все материалы, подлежащие микробиологическому исследованию методом посева, должны быть доставлены в лабораторию как можно быстрее, желательно в течение 1 ч. Отсрочка доставки свыше указанного времени может привести к гибели привередливых микроорганизмов, ускоренному размножению сопутствующей загрязняющей флоры и/или изменению количества присутствующих в материале бактерий, если не будут приняты специальные меры, направленные на преодоление этих нежелательных процессов. Особенно важна быстрая транспортировка при исследовании крови, тканевых жидкостей и экссудатов, в которых могут находиться патогенные микроорганизмы рода

Neisseria или анаэробы. Контейнер для материала должен быть чистым, стерильным (за исключением посуды для фекалий) и соответствующим образом маркированным. Секреты органов дыхания, моча, большие куски тканей и большие объемы жидкостей могут безопасно транспортироваться в пластиковых контейнерах с герметическими крышками. Аспираты удобно и безопасно транспортировать в том же самом шприце, с помощью которого осуществлялся их забор, при условии, что весь воздух удален из шприца, и игла защищена стерильным колпачком. Анаэробные микроорганизмы следует транспортировать в сосуде, из которого удален воздух. При этом важно убедиться, что находящийся в них индикатор остается бесцветным. Розовый или голубой цвет указывает на присутствие кислорода и позволяет предположить, что сосуд больше не пригоден для транспортировки материала, подлежащего исследованию на присутствие анаэробной микрофлоры. Небольшие кусочки тканей (размером менее 1 $см^2$) лучше всего транспортировать в стерильной пробирке с резиновой пробкой, из которой удален газ. После того как проверено состояние индикатора, пробирку устанавливают в вертикальное положение, чтобы свести до минимума потерю тяжелого инертного газа, снимают пробку, помещают материал и пробирку вновь закрывают.

Мазки, подлежащие культуральному исследованию на р-гемолитические стрептококки группы А, могут транспортироваться в сухой стерильной пробирке. Все другие мазки следует помещать в любую из имеющихся в распоряжении коммерческих транспортных сред. Эти среды предотвращают как высыхание микроорганизмов, находящихся на тампоне, так и ускоренное размножение неприхотливых микроорганизмов за счет подавления более привередливых. Хотя для транспортировки материалов, подлежащих исследованию на присутствие анаэробной микрофлоры, имеются специальные транспортные контейнеры, использование мазков для выделения таких микроорганизмов нежелательно.

Культуральное исследование материала. Материал из верхних отделов дыхательного тракта. В связи с тем, что гортань и носоглотка в норме сильно загрязнены сапрофитными и потенциально патогенными бактериями, культуральное исследование микрофлоры этих органов применяется редко, за исключением тех случаев, когда подразумевается присутствие определенных патогенных бактерий, а именно Streptococcus pyogenes, Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, менингококков или гонококков.

Посевы из гортани. В тех случаях, когда материал из гортани посылается на культуральное исследование в лабораторию без специального указания о возможном подозреваемом возбудителе, лаборатория сообщает только о наличии или отсутствии в материале S. pyogenes. В связи с тем, что у 90 % больных стрептококковым фарингитом возбудитель выявляется при исследовании однократно взятого мазка слизи из гортани, отрицательный результат такого исследования является весьма обнадеживающим с точки зрения исключения возможности такого заболевания. Подобным же образом обильный или преобладающий рост р-гемолитического стрептококка группы А из материала от больных с признаками и симптомами стрептококкового фарингита является важным показателем наличия у больного антительного ответа на стрептококковые антигены и предположительно наличия заболевания. Значительно труднее интерпретировать результаты посевов, дающих скудный или умеренно выраженный рост S. pyogenes. У большого числа таких больных иммунологические показатели обычно не повышены, и это позволяет предположить, что бактериальный рост отражает состояние носительства.

Посевы из гортани могут не давать положительных результатов у взрослых лиц, жалующихся на боли в горле, если у них не повышена температура тела, нет признаков шейной лимфаденопатии или в недавнем прошлом они не контактировали с другим больным стрептококковым фарингитом, так как положительные результаты посева отмечают менее чем у 5 % таких больных. В то же время, если температура тела повышается до 38 °С и выше, шейные лимфатические узлы болезненны и горло отечно, результаты посева настолько часто бывают положительными, что во избежание потери времени на их ожидание более рационально немедленно начинать антибактериальную терапию.

Посевы из ротовой полости. В посевах из ротовой полости обычно выявляется массивный рост смешанной флоры, состоящей из аэробных и анаэробных бактерий. Их выделение не имеет никакого клинического значения, за

исключением тех случаев, когда предпринимаются специальные меры для предотвращения загрязнения вегетирующей микрофлоры. Это особенно важно для выделения Actinomyces israelii. Этот микроорганизм — представитель нормальной орофарингеальной флоры, и усилия, предпринимаемые для его выделения, не оправдываются до тех пор, пока не удастся получить незагрязненный материал.

Материал из нижних отделов дыхательного пути. Хотя культуралыюе исследование мокроты является методом, наиболее часто используемым в диагностике инфекций нижних отделов дыхательного пути, как чувствительность, так и специфичность этого метода остаются окончательно неустановленными. Обследование больных с бактериемической пневмококковой пневмонией показало, что этиологический агент обнаруживался в мокроте только 50—94 % этих больных. Более того, выделяемая больными мокрота почти всегда загрязнена орофарингеальной флорой, включая во многих случаях бактериальные виды, которые обычно связывают с легочными инфекциями. Даже в тех случаях, когда выделяется потенциально патогенный микроорганизм, его роль в этиологии инфекции нижних отделов дыхательных путей остается неопределенной. Попытки отделить слюну и носовой секрет от мокроты путем повторного промывания или дифференцировать микроорганизмы, происходящие из верхних и нижних отделов дыхательных путей, с помощью количественного посева мокроты оказались неэффективными или технически трудоемкими. Некоторых ошибок можно избежать, если строго соблюдать правила сбора мокроты и перед посевом на питательные среды производить макро- и микроскопическую ее оценку. Мокроту следует собирать рано утром под непосредственным наблюдением врача. Если больной не может самостоятельно выделить мокроту, можно стимулировать кашель, опустить на несколько минут головной конец его постели или назначить ингаляции теплого гипертонического раствора соли. Так как мокрота редко бывает гомогенной, ее необходимо тщательно исследовать на наличие примеси гноя или крови. Комочки гноя затем необходимо использовать для приготовления мазков и окрасить их по Граму. Мазки исследуют под малым увеличением микроскопа (объектив X 10) на присутствие клеток плоского эпителия и лейкоцитов. Если в одном поле зрения микроскопа обнаруживается менее 10 клеток плоского эпителия и более 25 лейкоцитов, можно полагать, что результаты посева будут отражать истинную флору нижних отделов дыхательных путей. Это особенно справедливо, если при посеве выявляют преобладание какого-либо одного вида бактерий. В случае же хронических обструктивных заболеваний легких обычно выделяется пневмококк в сочетании с палочкой инфлюэнцы. Если же при малом увеличении микроскопа в поле зрения обнаруживается более 10 клеток плоского эпителия, то материал считается массивно загрязненным орофарингеальной флорой и подлежит удалению. В большинстве случаев только вторая тщательно собранная порция мокроты отвечает необходимым требованиям.

В случаях, когда не удается получить мокроту, можно использовать прямую эндотрахеальную и эндобронхиальную аспирацию. Однако этот материал подвергается загрязнению орофарингеальной флорой во время прохождения инструмента, используемого для аспирации, через верхние дыхательные пути. Фиброоптическая бронхоскопия, дающая возможность прямого визуального наблюдения и аспирации бронхиального секрета, является относительно безопасной процедурой и позволяет получить материал лучшего качества. В тех случаях, когда она сопровождается щеточной биопсией, осуществляемой через закрытую двухпросветную трубку, получаемый материал вряд ли загрязнен слюной или применяемыми для местной анестезии препаратами, что позволяет использовать его для исследования на наличие анаэробной микрофлоры. С другой стороны, материал для посева может быть получен с помощью методов, полностью исключающих прохождение его через ротоглотку. С этой целью наиболее широко используется транстрахеальная аспирация. Этот метод влечет за собой определенный риск развития кровохарканья, подкожной и медиастинальной эмфиземы, поражения блуждающего нерва или дыхательных нарушений и противопоказан при наличии геморрагического диатеза. Его следует применять только в тех случаях, когда результаты исследования мокроты неудовлетворительные, а тяжесть инфекции оправдывает риск. Указанный метод позволяет получить более полноценный и достоверный материал, чем при самопроизвольном выделении мокроты и, по всей вероятности, является единственным удовлетворительным методом получения

материала для посева на анаэробную флору. Однако около 20 % материалов, полученных от больных без клинических проявлений пневмонии, содержат потенциально патогенные микроорганизмы, и прежде всего поступают от больных с хроническими болезнями легких, от лиц, у которых в недавнем прошлом произошла микроаспирация, или от тех, у кого во время получения материала катетер коснулся стенки глотки.

Качественный материал для исследования можно получить из легочных инфильтратов с помощью осуществляемой под флюороскопическим контролем аспирации иглой. Чрескожный метод дает высокодостоверные и точные результаты, однако при его применении в 5 % случаев развиваются осложнения, особенно пневмоторакс. При применении этого метода риск развития осложнений больше, чем при трансграхеальной аспирационной биопсии, но диагностическая ценность его выше.

Независимо от того, какие методы применяются для получения материала из, нижних дыхательных путей, во всех случаях необходимо производить посев крови. При наличии плеврального выпота его также следует аспирировать и подвергнуть культуральному исследованию.

Кроме патогенных бактерий, пневмония может быть вызвана вирусами, риккетсиями, хламидиями, Mycoplazma pneumoniae, Legionella и другими агентами. Рутинные лаборатории обычно не владеют методиками выделения этих микроорганизмов из мокроты, и диагностика наиболее часто осуществляется на основании клинических и серологических показателей. L. pneumophila может быть выделена из мокроты, ткани легкого или содержимого эмпиемы при культуральном исследовании. Кроме того, она может быть обнаружена в перечисленных материалах и в трансграхеальных аспиратах с помощью прямой флюоресцентной окраски на антитела. Это позволяет своевременно поставить диагноз и назначить соответствующее лечение. Методические приемы выявления микобактерий и грибов в нижних отделах дыхательного пути будут обсуждены в специальных главах, посвященных этим микроорганизмам.

Посевы мочи. Выделяемая при мочеиспускании моча, как и отхаркиваемая мокрота, обычно загрязнена нормальной микробной флорой, в данном случае вегетирующей в мочеиспускательном канале и наружных половых органах. Однако посевы мочи дают более достоверные результаты, чем посевы самопроизвольно выделяемой мокроты, потому что периуретральные участки можно продезинфицировать, а сама уретра, прежде чем производится забор мочи для исследования, промывается первыми порциями ее в начале мочеиспускания. К тому же количественный учет бактериального роста оказывает помощь в дифференциации истинной инфекции от загрязнения. Вообще количество бактерий, превышающее 100 000 в 1 мл мочи, указывает на истинную бактериурию, тогда как менее 1000 микроорганизмов в 1 мл отражает загрязнение исследуемой порции мочи флорой, вегетирующей в области промежности или в мочеиспускательном канале: Однако прежде чем будут получены данные, подтверждающие наличие инфекции, необходимо обратить внимание на следующие факторы: адекватность дезинфекционных процедур; пол больного; интервал времени между сбором материала и его посевом; количество выделенных бактериальных видов. Больной должен быть тщательно проинструктирован в отношении техники получения чистой порции мочи, либо забор ее должен осуществляться под присмотром опытного сотрудника. У женщин следует развести большие половые губы, повторно обработать периуретральные участки соответствующим дезинфицирующим средством, а затем промыть теплой стерильной водой. У мужчин подобная процедура не нужна. Во время мочеиспускания первые 20--25 мл мочи отбрасываются, и забираемая порция улавливается непосредственно в стерильный контейнер, не прерывая потока мочи. Контейнер необходимо держать таким образом, чтобы избежать контакта с бедрами или промежностью. Если эта процедура выполнена тщательно, даже одна проба мочи, давшая рост более 100 000 колоний микроорганизмов из 1 мл, является очень важным признаком бактериурии. У женщин, для того чтобы быть уверенным в наличии инфекции, необходимо получить рост более 100 000 колоний из 1 мл мочи в двух последовательно взятых пробах. В связи с тем, что моча является хорошей питательной средой, при длительном хранении ее в условиях комнатной температуры происходит интенсивное размножение загрязняющей микрофлоры. Поэтому пробы мочи, которые не могут быть доставлены в лабораторию

в течение 1 ч с момента их получения, должны помешаться в холодильник. Они могут сохраняться при 4 °С в течение 4—б ч без заметного изменения количества микроорганизмов. В большинстве случаев инфекции мочевого тракта вызываются одним видом бактерий. Выделение из мочи трех и более видов микроорганизмов обычно указывает на загрязнение материала, даже если число колоний велико. Полимикробная бактериурия возможна, но обычно она имеет место только у больных, нуждающихся в постоянном применении уретральных катетеров. В то же время необходимо отметить, что число микроорганизмов менее 100 000 в 1 мл мочи может отражать состояние истинной бактериурии. Например, более 10^2 КОЕ в I мл у женщин с симптомами дизурии и 10^3 КОЕ в 1 мл у мужчин являются диагностически значимыми показателями инфекции. На самом деле около 30 % инфекций мочевых путей сопровождаются наличием менее 100 000 КОЕ в 1 мл мочи. У больных, получающих антимикробную терапию, а также в пробах мочи, взятых с помощью катетера из мочеиспускательного канала или мочеточника и при надлобковой аспирации, количество микроорганизмов невелико.

В тех случаях, когда нельзя получить пробу мочи с гарантированной защитой от загрязнения или желательно исследовать ее на наличие анаэробной флоры, для получения адекватного материала можно воспользоваться надлобковой аспирацией. Материал, полученный таким образом, обычно не бывает загрязненным и потому даже скудный рост микроорганизмов имеет важное значение. При наличии у больного в очаге поражения постоянно функционирующего катетера материал следует забирать непосредственно из этого катетера с помощью стерильного шприца и иглой после тщательной дезинфекции наружной поверхности катетера. Мочу не следует брать из дренажной трубки или мочеточника, так как они часто бывают загрязнены. Иногда производят специальное лабораторное исследование методом посева катетеров Foley. Такое исследование проводится в тех случаях, если у больного, подвергающегося катетеризации, имеются признаки или симптомы инфекции мочевого тракта. Однако статистический анализ показал, что исследования такого рода бесполезны и могут ввести в заблуждение.

Изучение окрашенных по Граму мазков нецентрифугированной мочи часто помогает в быстрой диагностике инфекции мочевого тракта. Присутствие в мазке многочисленных клеток плоского эпителия и смешанной бактериальной флоры указывает на загрязнение материала и необходимость получения другой его порции. Отсутствие же плоского эпителия и наличие одной или более бактериальных клеток в 20 полях зрения под иммерсионным объективом обычно указывает на истинную бактериурию, особенно если такая картина сопровождается наличием одного или более лейкоцитов.

Посевы крови. Культуралыюе исследование крови необходимо производить всем тяжелобольным с лихорадкой, ознобом, в случае подозрения на эндокардит, внутрисосудистую инфекцию или иммуносупрессию. При подозрении на вирусемию гематогенную грибковую инфекцию, бруцеллез, туляремию, лептоспироз или инфекцию, вызванную дефектными по клеточной стенке бактериями, необходимо наладить непосредственный контакт с лабораторией в целях специального инструктажа. Чувствительность большинства методов культурального исследования зависит от объема исследуемого материала, причем каждый 1 мл крови (свыше стандартного объема 5 мл) повышает число положительных результатов приблизительно на 2 %. В общем три последовательных посева крови объемом от 10 до 30 мл, взятые с интервалом не менее 60 мин, являются достаточно достоверным доказательством наличия или отсутствия бактериемии. В экстремальных ситуациях обычно достаточным является исследование 2 проб крови, взятых одновременно, но из разных анатомических участков. У больных, получавших на протяжении 2 предшествующих недель антимикробные препараты, а также у лии с подозрением на эндокардит рекомендуется исследовать 6 порций крови, забор которых осуществляется на протяжении 2 сут. Если больной получает противомикробные средства, взятие крови для посева следует производить непосредственно перед приемом больным следующей дозы препарата, а лаборатория должна быть своевременно уведомлена об этом с тем, чтобы при производстве посева можно было применить методику введения пенициллиназы, удаления антибиотика или массивного разведения подлежащей исследованию порции крови. Забор крови в большем объеме или большая кратность исследований редко улучшают результаты в отношении выявления скрытой бактериемии, если не при-

меняются усовершенствованные методы посева, улучшенные питательные среды или условия инкубации.

Наилучшим способом получения материала является чрескожная венопункция. Следует по возможности избегать забора крови из бедренной вены, так как дезинфекция кожи в паховой области нередко затруднена, а концентрация микроорганизмов в венозном дренаже нижних конечностей обычно меньше, чем в венозной крови верхних конечностей. Значительно участившаяся общепринятая практика забора крови для посева из постоянно функционирующей внутрисосудистой канюли часто приводит к более высокому уровню загрязнения материала. Нет никаких доказательств, что посев артериальной крови более результативен, чем венозной. У отдельных больных с диссеминированным сальмонеллезом, туберкулезом или глубокими микозами иногда этиологический агент удается выделить лишь при культуральном исследовании костного мозга, тогда как другие методы исследования оказываются неэффективными.

Для предотвращения загрязнения материала кожной микрофлорой, место, в котором осуществляется пункция, должно быть тщательно продезинфицировано (см. выше). Сразу же после аспирации необходимо провести посев крови в жидкие питательные среды (бульоны) для выделения аэробной и анаэробной флоры. Соотношение объемов крови и питательного бульона, в который производится посев, должно составлять по крайней мере 1:5, с тем чтобы максимально уменьшить бактерицидную активность нормальной сыворотки, а также воздействие могущих присутствовать в ней антимикробных агентов. Если прямой посев крови в бульоне не осуществим, кровь можно поместить в стерильную пробирку Vacutainer, содержащую полиэтанол сульфат натрия (SPS)—антикоагулянт, обладающий антикомплементарными свойствами и инактивирующий лейкоциты, а также некоторые аминогликозиды и полипептидные антибиотики. Однако он не отсрочивает гибель бактерий, и проба должна быть отправлена в лабораторию для посева в бульон в течение 30 мин с момента взятия крови. В том случае, если у больного подозревают гематогенную грибковую инфекцию, лаборатория должна быть предупреждена об этом, так как некоторые из описанных выше технических приемов менее пригодны для выделения грибов.

Исследование окрашенных по Граму мазков, приготовленных из слоя лейкоцитов отцентрифугированной крови (светлый слой кровяного сгустка), редко позволяет выявить микроорганизмы. Хотя количество их, особенно менингококков и стафилококков, которые могут быть обнаружены в гранулоцитах, составляет приблизительно 4 % исследуемых методом посева проб крови, процедура требует больших затрат времени и редко дает значимые для лечения сведения. В связи с высокой токсичностью амфотерицина В применение этого препарата не следует начинать, не имея достаточно веских доказательств наличия у больного системной грибковой инфекции. В таких случаях положительный результат микроскопического исследования мазка из светлого слоя кровяного сгустка может иметь несомненное значение для терапии, так как рост грибов отмечается через 2—5 сут.

Приблизительно 65 % посевов крови от больных с бактериемией дают положительный результат в первые 24 ч культивирования, а 90 % — в течение 3 сут. Несмотря на строгие требования в отношении дезинфекционных мероприятий в палате, где находится больной, и стерильную технику посева в лаборатории, иногда все же имеет место загрязнение. Для ложноположительных посевов крови характерно следующее: при повторных посевах редко выделяется один и тот же микроорганизм; бактериальный рост в бульоне обычно появляется через 48 ч культивирования; выделяющиеся микроорганизмы часто идентифицируются как дифтероиды, Bacillus или Staphylococcus epidermidis. Однако любой из этих видов может иногда вызывать бактериемию, особенно у больных с иммуносупрессией.

Цереброспинальная жидкость. Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) от больных с подозрением на менингит — это одно из самых необходимых исследований, производимых в лаборатории клинической микробиологии. Бактериальный менингит может быстро приобрести фатальное течение, если лечение откладывается или является неадекватным, а подбор соответствующей терапии часто основывается на результатах специфической идентификации этиологического агента. Необходимость срочного безотлагательного проведения

ИССЛСДОВаНИЯ ЦСЖ ТрсОЧС'! НСЗаМСЛЛН|С'||>||ОГ<> ('(' IIO.'iy'U'limi 1'pjl.U ЖС НОС1 BiHiniKiiiiin'iiHii пол'мргнпя Mil менингит. Гели II<HV|IH;:.I .XIЯ исследования 61.1 I]O,T\4ell lit абсцесса II IIriIl pH.IMIOIi liepiIIloii CHCU'Me, Необходимо ПОСТаВИ I I. о 2To\i в и wiec i 110cib ciiiji\,uinKi»!i лабораторий, чтобы быть уверенным, что матери ал 6ytei исследован как 11,1 афобнчо. 1 ;ік и H;I ;iii;n|)of>ii\io ф.торч. При возмиж ноет ivii'.iu'i аодучшь in r'u>.ii,iu)I o !io крайней мерс '2 мл ЦСЖ и II loilu'IIieHIIe 1 микробиологическому апализч песь-ловат!. ее на содержание глюкоч.!, белка 1: произнести подсчет кдетчпь'ч л'к'мептов. С) дцовременно необходимо установить *ровсны сачара в крови дли сопоставления них данных е содержанием г.покосы в ЦСЖ. Нестойкие, легко НОI нбмюшие чнк|><м>I>1 аии.шы, осбоекно \eissoria ineiiiii·tjitidis, могу! НI' iie[ii-/ki!n. мролол/КПК'Лыюе .\p,im'i!iie при re\iiiep<ii'ype ilii/Ki ггмih-par\]>ы чолопечеекоп. тела. I'.e'in нелыя и)бежат1. отсрочки в игеюдонанип Ц(".Ж. ее следит сохрашт. при температуре 37 (".

После чолччennн !1('Ж се KOIIIU'Hrpnpvioi понтрифч гирокапием или фнлмра mieii и iipoii.tii'.'.'wr посев, мачки oķiiainmiami по I'pav_\. Воспа.штельные измене имя в ЦС.Ж помогают отличить оггрый бактсрпалы1ь:н ченингт от нобактсриальны,\ форм (аболеиани)'. при бак сериал ыю\! менингите преобладают полиморфно ядерные лейкоциты, тогда как при т\('>орк\.'K¥(ны.\, грибковых пли проточоГшыч v.ciuiHiiirax клеп-.н восп.члепия нрелставлепм обычно лимфоцитами, и воспали тельная реаышя менее шиенспвпа. Хотя на ранних стадия ч ри.чшп и я ассшичсс кого менингита преобладаю! полиморфно ядерные лейкоциты, обычно уже чере t 8 ч щнжеходпт выраженный еднпг в строну преобладания монон\к.1еарных К.ie·гок. Цито.ич ические ичмененпя в Ц("Ж могут 11!,1яв.1яться также у больных с абсцессом мо,'га. Несмот[)я на tin. мачкп и HDCCHN Н подобных с.пчаях обычно дают отрицательные результаты, если не происходи: прорыва абсцесса и с\барах ноидалыюе пространство или и желудочки \ioini. У больших с агриовенгрику-,1ярн1.!ми шунтами ма:!ки ЦС.Ж. окрашеншл' ч>' Граму до.1жны т1цате.:1Ы!о изучаться в поисках микроорганизмов, особ(что монинпжоккоп, пневмококков. Knterobacteriaceae, Lisleria и стафилококков. Окрашиваемые', но нежизнеспособные макроорганп шы иногда чагрячняют стерп.п.ные пластиконыо контейнеры и могут об\слови I!) ло/кнопо.'южнгельнук) окраск\ по Граму Кроме того, при бакте риальных менингитах, когда леч(чше \же начато, \ грампо.южительных микроорганизмов наблюдается тенденция окрашиваться как грамотрицагельные.

При большом количестве микроорганизмов и наличии и распоряжении исследователи специфических нптисынорогок ^пюлогический агент часто может быть быстро идентифицирован с помощью реакций преципитации. Реакции встречного иммуно-пектрофореза и агглютинации более чувствительны и могут дать положительные результаты при отрицательных данных окраски по Граму. Более того, выявление микробных антигенов в ЦС.Ж часто является единственным методом идешнфикаштн инфекционного агента \ больных с часично леченым менингитом. При наличии в материале большого количества мононуклеарных клеток и отсутствии окрашиваемых бактерий инкапсулированные кринтококки или кршпококковый антиген могут быть идентифицированы с помощью окраски •индийскими чернилами или теста латекс-агглютинации.

ЦСЖ следует исследовать также культуральиым методом, и любые микроорганизмы, полученные при посеве, должны идентифицироваться до пила. У больных с хроническим менингитом и мононуклеарной воспалительной реакцией следует проводить культура.тьные исследования ЦСЖ на мпкобактерии и грибы.

•\ac(jleria fowleri возбудителя амебного мепингочнцефалита. наблюдающегося в летние месяцы (ем. гл. 1.">о). можно идентифицировать по характерным движениям во влажных препаратах цереброспинальной жидкости.

Материал из желудочно-кишечиого гракта. Посевы материала из ротовой полости, периодонта.тьиых очагов поражения или слюны обычно даю г рост смешанной флоры, состоящей из :пробных и анаэробных микроорганшнмов. включай Л. israelii и Candida spp. Выделение «mix микроорганизмов не имеет значении, если сбор материала произведен в условиях. но!волян>|цнх избежать 'агрнзнения сопутствующей флорой. В случае подо фении на актпномико t необходимо предупредить об ->*ил:* сотрудников лаборатории. Лпапкл т ика кандпдозного стоматита (молочницы! и ангины венсана осушесшляется на основании исследования окрашенных \:<мкон с соскобов !•; t ;фсдш>.так'емы\ о'к.тон поражения

Посевы материала из свищей подвздошной или толстой кишки, желудочно-кишечных фипу.ч и трещин прямой кишки неизменно дают рост аэробной и анаэробной кишечной флоры. Следовательно, в поисках специфических кишечных патогеном эти посевы редко оказывают помощь.

Посевы фекалий целесообразно проводить при определении этиологии диареи и выявлении состояния носите.тьства. Этот материал обычно исследуется методом посева с целью обнаружения сальмонелл, шигелл и Arizona. В настоящее время многие лаборатории проводят также исследования, направленные на выявление Vibrio parahemolyticus, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni и Clostridium difficile микробных агентов, ассоциированных с антибиотиками псевдомембранозмого энтероколита. Для прямого выявления токсина C. difficile в фекалиях больных диареей используеген техника культур клеток и реакция агглютинации. В настоящее время в распоряжении клинических лабораторий нет достаточно подходящих и достоверных культуральных методов идентификации энтеротоксигенных штаммов кишечной палочки, Norwalk-подобных вирусов или ротавирусов. Лаборатория должна быть готова провести квалифицированное исследование при подозрении как на любую из вышеперечисленных, так и на другую необычн\к> инфекцию, такую как кандидоз, клостридиальное пищевое отравление или холера.

Хотя мазки из ротовой полости дают адекватный материал для диагностики бактериальной диареи, они оказались менее пригодными для выявления состояния иосшельетва. 1'сли для получения материала используются мазки, очевидно, что они загрязнены и поэтому должны пересылаться в лабораторию в соответствующих транспортных средах. Фекалии не должны содержать примеси мочи, их следует поместить в чистую коробочку из вощеного картона и сразу же доставлять и лабораторию. 1'ели доставка не может быть осуществлена в течение 1 ч, фекалии следует сохранять в фосфатном буфере с глицерином с тем, чтобы предотвратить гибель нестойких микроорганизмов, в частности шигеллы. Обычно редко возникает необходимость исследовать более трех порций материала, собранных ежедневно в течение 3 дней.

II о л о в ы е п у т и. Материал из половых органов подвергается исследованию прежде всего для диагностики венерических болезней, включая гонорею, сифилис, герпес, мягкий шанкр, трихомоноз и хламидийные инфекции. Инструкции по сбору материала следует искать в соответствующих разделах текста, посвященных этим болезням. Кроме возбудителей венерических болезней, целый ряд микроорганизмов может поражать эндометрий, ткани маточных труб и яичников, влагалища. Материал для посева из эндометрия следует получать через трубку с двумя или гремя отверстиями, которую вводят через продезинфицированный капал шейки матки, если необходимо предотвратить загрязнение материала влагалищной или цервикальной флорой. Материал должен быть доставлен в лабораторию во флаконе, из которого выкачан воздух, или в закрытом (запечатанном) шприце, чтобы гарантировать возможность выявления анаэробных микроорганизмов. У больных с вагинитом материал получают под прямым визуальным контролем из влагалищных сводов с помощью ватного тампона. В случае подозрения на трихомоноз мазок следует поместить *в-* небольшое количество стерильного физиологического раствора и немедленно передать в лабораторию. Если концентрация трихомонад достаточно высокая и мазок был доставлен в лабораторию н течение 10—-15 мин, микроорганизм можно идентифицировать без всяких затруднений по характерной подвижности во влажном препарате. Культуральное исследование, как правило, направлено на выявление этиологического агента вагинитов, в частности Gardnerella vaginalis, бета-гемолитических стрептококков группы B, Mobiluncus spp. и Candida albicans. Применение специальных методов культуралыюго исследования повышает вероятность обнаружения возбудителя инфекции.

Э к с с у д а т ы и т к а н е в ы е ж и д к о с т и. Гной из недренированных абсцессов, а также перикардиальную, плевральную, перитонеальную и синовиальную жидкости лучше всего получать путем чрескожной аспирации шприцем и иглой. Предварительное промывание шприца стерильным антикоагулянтом (гепарин или SPS) позволяет предотвратить образование сгустков. Так как в инфекционных поражениях перечисленных локализаций обычно принимают участие анаэробные микроорганизмы, шприц должен быть герметизирован и немедленно

передан в лабораторию. Аспират можно поместить также в специальные транспортные контейнеры, из которых удален воздух. Применение тампонов для взятия материала не рекомендуется, так как участок, из которого берется материал, как правило, невелик по размеру, а нестойкие микроорганизмы, включая анаэробы, обычно чувствительны к высыханию и окислению. Получение материала из глубоких гнойных очагов, сообщающихся с поверхностью тела через свищи или синусы, затруднено. Выводящие пути таких очагов обычно заселены самой разнообразной микробной флорой, которая загрязняет дренаж, проникая через открытый свищ. Во многих случаях.степень загрязнения можно уменьшить тщательной дезинфекцией входного отверстия и путем аспирации материала через стерильный пластиковый катетер, введенный глубоко в свищ. Однако даже тогда, когда производятся все эти предохранительные процедуры, микроорганизмы, высеянные из материала, взятого из свища, часто не соответствуют патогенным микробам, выделяемым из операционного материала. В связи с этим бактериологический диагноз дренируемых гнойных очагов должен базироваться на данных культурального исследования материалов из кюретажа или биопсии, а не отделяемого свищей. Если возникает подозрение на актиномикоз, дренируемый свищ следует прикрыть или рыхло затампонировать марлей и оставить ее до тех пор, пока она не пропитается экссудатом. Затем марлевый тампон доставляют в лабораторию, где тщательно исследуют на наличие гранул, которые выбирают и затем идентифицируют.

Кожные покровы, мягкие ткани и поверхностные раны. Материал, получаемый из этих образований, обычно массивно загрязнен нормальной микрофлорой соответствующих областей. Посевы мазков следует производить только в случае наличия массивного гнойного отделяемого или в случае необходимости подтвердить наличие или отсутствие только одного патогенного микроорганизма, например B. diphtheriae. В этом случае рану следует прежде всего очистить механически с помощью физиологического раствора с целью удаления как можно большего количества экссудата. Материал из булл или участков воспаления лучше получать с помощью шприца. Для успешной аспирации из очага воспаления может понадобиться неоднократное пунктирование, при этом следует проследить, чтобы наконечник иглы не касался поверхности кожи и шприц был герметичен. Если перед сбором материала в очаг вводится стерильный физиологический раствор, он не должен содержать консервантов, способных оказать отрицательное воздействие на жизнеспособность некоторых бактерий. Материал из очага воспаления можно получить также с помощью пункционной биопсии после соответствующей дезинфекции области поражения. Точно также материал из открытых очагов может быть получен путем биопсии или аспирации из периферических участков этих очагов с помощью шприца и иглы. При исследовании микрофлоры ожоговых поверхностей целесообразно пользоваться полуколичественным методом, который позволяет выявить больных, подверженных риску развития бактериемии.

Для исследования внутривенных и внутриартериальных катетеров наилучшим методом является следующий: дезинфекция участка, в котором он пенетрирует кожу, осторожное выведение катетера, асептическое отделение от него участка длиной около 5 см и немедленное помещение его в стерильный контейнер, находящийся в непосредственной близости от места сбора материала. Затем материал немедленно доставляется в микробиологическую, лабораторию, где производится полуколичественное исследование. Обычно при посеве сегмента катетера, загрязненного во время взятия для исследования, на агаровых средах вырастает всего несколько колоний, тогда как истинно инфицированный катетер дает обильный бактериальный рост.

Кожные пробы. Воздействие антигенов определенных типов различными путями и при обстоятельствах, не всегда полностью ясных, приводит к развитию немедленной (анафилактической, атопической) или замедленной (бактериальной, туберкулиновой) гиперчувствительности. У некоторых (далеко не у всех) лиц активная инфекция некоторыми (но не всеми) бактериями и вирусами приводит к развитию гинерчувствительности замедленного типа. Клинически это аллергическое состояние выявляется с помощью внутрикожного введения вызвавшего его микроорганизма или одного из его компонентов. У чувствительного индивидуума на месте введения в течение 24—48 ч появляется уплотнение и эритема. Если

индивидуум высокочувствителен или введенная доза антигена избыточна, может развиться выраженное местное воспаление с некрозом, формированием везикул, отека, регионарной лимфаденопатией, недомоганием и лихорадкой. Антигены, приготовленные в концентрациях, неспособных провоцировать тяжелые реакции, обычно используются для внутрикожных проб в диагностике туберкулеза, лепры, эпидемического паротита, венерической лимфогранулемы, болезни от кошачьих царапин, мягкого шанкра, бруцеллеза, туляремии, сапа, токсоплазмоза, бластомикоза, гистоплазмоза, кокцидиоидоза и многих других инфекций. Иммунная реакция на вакцинацию также представляет собой пример кожной гиперчувствительности замедленного типа.

Достоверность, специфичность и эффективность отдельных тестов варьируют, эти вопросы обсуждаются в главах, посвященных специфическим инфекциям.

Внутрикожное введение антигенов, полученных из небактериальных источников, обычно вызывает развитие немедленной реакции, характеризующейся образованием волдырей и отека и быстро исчезающей. Наибольшее клиническое значение реакций этого типа заключается в выявлении аллергии на чужеродные сыворотки, растительную пыльцу и раздражители животного происхождения (см. гл. 260).

Кожные пробы для выявления гельминтозной инвазии (трихинеллез, филяриатоз) вызывают у аллергизированных лиц реакции немедленного типа, но многие из применяемых при этом антигенов настолько неспецифичны, что эти пробы редко применяются в диагностике.

Иммунологические методы. Эти методы предназначены для ретроспективной и текущей диагностики инфекции путем выявления антител в сыворотке крови или других жидких средах организма или установления измененной реактивности хозяина (гиперчувствительность, аллергия) на продукты организма.

Серологические методы. Обнаружение в сыворотке крови больного антитела, реагирующего с определенным антигеном, указывает лишь на то, что данный больной имел контакт с антигеном или родственной ему субстанцией. В связи с этим клиническая интерпретация серологических тестов за редким исключением зависит от результатов серийных определений. Если титр антител значительно повышается или снижается, ответную реакцию можно расценивать как результат свежего контакта с антигеном. В последующих главах повторно подчеркивается необходимость серологического исследования проб сыворотки, полученных в острой фазе заболевания и в период выздоровления. У любого больного с неясным заболеванием взятую в начале исследования стерильную пробу сыворотки следует сохранять в замороженном состоянии с тем, чтобы при необходимости иметь возможность сравнить ее с сывороткой, полученной в более позднем периоде.

Контакт с антигеном может возникать в результате предыдущей вакцинации или иммунизации; именно это часто затрудняет интерпретацию титров сывороточных агглютининов к тифозным бациллам. Так называемая анамнестическая реакция, нсспецифическая стимуляция формирования антител при остром заболевании (подъем титра, агглютининов бруцелл при острой туляремии) происходит только в случае антигенного сходства возбудителей этих заболеваний и редко представляет серьезную проблему.

Упоминание о неспецифических серологических изменениях подчеркивает, что клинические лабораторные тесты вошли в употребление лишь потому, что была установлена их корреляция с данными клинических наблюдений.

Было обнаружено, что при некоторых заболеваниях зачастую случайно образуются сывороточные антитела, которые реагируют с антигенами, происходящими из не связанного с этиологическим агентом источника (который на самом деле может быть не известен). Примерами этого являются гетерофильные агглютинины при инфекционном мононуклеозе, холодовые агглютинины при микоплазменной пневмонии и агглютинация определенных штаммов протеев сыворотками больных риккетсиозом. VRDL-тест на сифилис и соответствующие тесты флоккуляции производятся с антигенами, полученными из источников, не имеющих никакого отношения к бледной трепанеме.

Результаты серологических тестов должны интерпретироваться в свете дополнительной информации о больном, включая такие факторы, как предшествующие иммунизации и заболевания, возможность воздействия химических, но этиологи-

чески чуждых антигенов, наличие изменяющегося титра при постановке серийных реакций в противоположность однократному результату.

Вирусологические исследования. Выбор материала для диагностики вирусных болезней зависит как от стадии болезни, так и от ее клинических проявлений. Если больной обследуется на ранних стадиях заболевания, то часто удается обнаружить вирусный антиген в тканях или жидкостях организма и/или выявить вирус, используя соответствующие культуральные методы. Если больной обследуется позднее, в период стабилизации процесса или в стадии выздоровления, диагностику целесообразнее проводить серологическими методами. Характер материала, подлежащего культуральному исследованию, и метод его транспортировки до некоторой степени зависят от природы заболевания. При диагностике большинства вирусных инфекций достаточно информативны мазки из гортани. В связи с чрезвычайной лабильностью респираторных вирусов мазки помещают в буферные транспортные среды с высоким содержанием протеинов и антибиотиками. Если материал подлежит транспортировке в другое учреждение, его следует сохранять при температуре —60 °С и перевозить в контейнере с сухим льдом.

Цереброспинальную жидкость от больных менингитом или энцефалитом следует исследовать культуральными методами. Так же как и мазки из гортани, этот материал следует хранить при низких температурах и при транспортировке помещать в контейнер с сухим льдом. Фекалии исследуются у больных с респираторными заболеваниями, менингитом или энцефалитом в том случае, если возникают подозрения на участие в процессе адено- или энтеровирусной инфекции. Так как эти микроорганизмы достаточно устойчивы, фекалии можно собирать в любой стерильный сосуд с завинчивающейся крышкой и хранить без замораживания. Исследование мочи редко приносит пользу, за исключением диагностики цитомегаловирусной инфекции и краснухи. У больных с экзантемой жидкость, полученная из везикул, содержит значительное количество вируса и вирусного антигена. Исследование перикардиальной жидкости целесообразно у больных с миокардитом или перикардитом. Посевы крови для выделения вирусов редко способствуют диагностике вирусных болезней, за исключением арбовирусных инфекций. Техника выделения этих вирусов высокоспецифична, и большинство лабораторий ею не владеют. Посевы светлого слоя кровяного сгустка на цитомегаловирус и вирус герпеса могут оказать помощь в диагностике вирусной инфекции у лиц с иммунодефицитом. Биопсия мозга — наиболее эффективный метод диагностики энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса (см. гл. 136). Материал биопсии должен быть помещен в стерильный сосуд с завинчивающейся крышкой и сохранен в замороженном состоянии.

Список литературы

Eisenberg H. D. et al. Collection, handling and processing of specimens. — In: Manual of Clinical Microbiology, 4th ed./Eds. E. H. Lennette et al. Washington: DC, American Society for Microbiology, 1985.

Engteberg N. C, Eisenstein B. I. The impact of new cloning techniques on the diagnosis and treatment of infectious diseases.— New Engl. J. Med., 1984, 311, 892.

Plorde J. J. Newer methods in microbial diagnosis.— In: Contemporary Issues in Infectious Diseases, vol. 4: Septic Shock/Eds. R. K. Root, M. A. Sande. New York: Churchill Livingstone, 1985.

Todd J. K. Nonculture techniques using blood specimens for the diagnosis of infectious disease. — In: Proceedings of Symposium: Body Fluids and Infectious Diseases. — Amer. J. Med., July 28, 1983, vol. 75, 37—43.

Washington J. A. II Bacteria, fungi and parasites, the clinician and microbiology laboratory. — In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 2d ed./Eds. G. L. Mandell et al. New York: Wiley, 1985.

ГЛАВА 84

ИНФЕКЦИИ В ОСЛАБЛЕННОМ ОРГАНИЗМЕ

Генри Мазур, Антона С. Фаучи
(Henry Masur, Anthony S. Fauci)

Определение. Больные, у которых вследствие недостаточности одного из многочисленных защитных механизмов понижена резистентность к инфекции, рассматриваются как лица с нарушенным (дефектным) иммунитетом. Часто таких больных называют «аномальный хозяин», «иммуносупрессированный хозяин», «иммуноослабленный больной», но эти термины имеют дополнительное, сопутствующее значение. Два последних термина используют как специфические для обозначения контингентов ослабленных больных, у которых недостаточность противомикробной зашиты обусловлена дефектом иммунного ответа.

С этими заболеваниями, спектр которых в настоящее время расширяется, можно бороться при помощи комплексных методов активного хирургического вмешательства, имплантации инородных тел или применения мощных цитотоксических или противовоспалительных препаратов. Так как с неинфекционными осложнениями, такими как кровотечения, уремия или отторжение трансплантата, удается справляться довольно успешно, то для многих категорий больных инфекция становится реальной угрозой их жизни.

Защитные механизмы макроорганизма. Защитные антимикробные механизмы макроорганизма (табл. 84-1) состоят из комплекса взаимодействующих систем, которые противостоят эндогенным и экзогенным микроорганизмам. Степень необычного повышения чувствительности больного к окружающей его микрофлоре зависит от того, какой из механизмов его иммунной защиты поврежден, насколько тяжелы имеющиеся расстройства и как они взаимодействуют между собой. Например, такое ограниченное нарушение, как полное отсутствие сывороточного IgA или компонента комплемента C9, вероятно, незначительно повлияет на чувствительность организма к инфекции, а возможно, и вообще не окажет никакого воздействия. В противоположность этому такие изолированные нарушения, как полное отсутствие циркулирующих нейтрофилов, сывороточного lgG или компонента системы комплемента C3, ведет к развитию рецидивирующих и угрожающих жизни инфекций. Частичные дефекты защитных механизмов макроорганизма могут оказывать различное влияние на сто чувствительность к инфекции в зависимости от того, какой механизм поврежден, степени повреждения и наличия сопутствующих нарушений. Снижение количества циркулирующих нейтрофилов до 25 % нижней границы нормы или уменьшение концентрации IgG в сыворотке до 50% нижней границы нормы сравнительно легко могут быть преодолены макроорганизмом, если эти изменения носят изолированный характер или являются транзисторными. Если же такое изменение количества нейтрофилов наблюдается у больного одновременно с наличием значительного дефекта кожных покровов или слизистых оболочек в течение продолжительного времени, жизнь больного подвергается угрозе.

Знание того, какой из специфических и неспецифических защитных механизмов поврежден, важно для разработки эффективной клинической стратегии, прогнозирования исхода инфекции и определения наиболее вероятного этиологического агента, а также для разработки оптимального плана терапевтических и профилактических мер. Однако основываясь на понимании механизмов зашиты, следует опираться на клинические наблюдения за проявлениями болезни. Поскольку оценить состояние защитных механизмов макроорганизма достаточно сложно и не все они окончательно изучены, нельзя предполагать, что у всех больных с аналогичными нарушениями противомикробной защиты (по данным современных лабораторных исследований) болезнь будет протекать одинаково. Например, у больных с цитомегаловирусной инфекцией (гл. 137) иммунологический профиль в определенном отношении аналогичен таковому больных с ранними фазами развития синдрома приобретенного иммунодефицита СПИДа (гл. 257). Однако чувствительность двух этих категорий больных к угрожающим жизни оппортунистическим инфекциям существенно отличается больные СПИДом гораздо более чувствительны к указанным инфекциям.

Таблица 84-1. **Механизмы защиты макроорганизма**

Физические и химические барьеры
Морфологическая целостность кожных покровов, слизистых оболочек
Сфинктеры
Надгортанник
Нормальный секреторный и экскреторный поток
Эндогенная микробная флора
Кислотность желудочного содержимого
Воспалительные ответные реакции
Циркулирующие фагоциты
Комплемент
Другие гуморальные медиаторы (брадикинины, фибринолитические системы, система арахидоновой кислоты)
Система макрофагов (ретикулоэндотелиальная система)
Тканевые фагоциты
Иммунный ответ
Т-лимфоциты и их растворимые продукты
В-лимфоциты и иммуноглобулины

Физические и химические барьеры. Физические и химические барьеры (см. табл. 84-1) --это часть комплексной и взаимодействующей системы неспецифической защиты макроорганизма, которая играет важную роль в предупреждении внедрения и распространения патогенных микробных агентов. Они обеспечивают всестороннюю защиту макроорганизма, включая присутствие структурных барьеров (морфологическая целостность кожи или слизистых оболочек, надгортанник, сфинктеры); химические процессы (кислотность желудочного содержимого, ферменты поджелудочной железы, жирные кислоты, выделяемые кожей, и лизоцим); физическое удаление микроорганизмов (перистальтика, слущивание эпителия, мочеиспускание) и конкуренцию менее вирулентной флоры. Нарушение функции любого из этих механизмов приводит к повышению чувствительности организма к инфекции. .

Воспалительные реакции. Циркулирующие фагоциты (нейтрофилы, моноциты, эозннофилы и базофнлы) происходят из костного мозга. Под влиянием соответствующих сигналов они проникают в периферический кровоток и устремляются к тканям, где формируют основу ответной воспалительной реакции макроорганизма. Привлечение фагоцитов в очаг поражения из кровяного русла представляет сложный процесс, включающий агрегацию фагоцитов, адгезию (прилипание) к эндотелию сосудов, пассаж через эндотелиальные пространства и миграцию к пораженным тканям (гл. 56). Выраженность воспалительной реакции зависит от способности фагоцита к адгезии, деформации, направленному передвижению и реакции на химический сигнал. Гуморальные медиаторы влияют на локальные структуры, воздействуя на способность фагоцитов достигать различные очаги поражения: примером может служить влияние компонентов системы комплемента (особенно С3а и С5а) на потенциальные расстояния между эндотелиальными клетками. Перемещаются фагоциты также под непосредственным управлением гуморальных медиаторов, включая систему комплемента, систему арахидоновой кислоты, системы, производящие кинины и продукты клеточных элементов (фибробластов, нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и микроорганизмов). Попав в очаг инфекции, фагоцит приклеивает к своей мембране микробные клетки, поглощает их и переваривает, особенно если последние уже были опсонизированы антителами или компонентами системы комплемента. Нейтрофилы умерщвляют таким образом как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии, а также грибы.

Система макрофагов (ретикулоэндотелиальная система). Циркулирующие в кровяном русле микроорганизмы поглощаются тканевыми фагоцитами, родоначальниками которых служат циркулирующие моноциты. Эти фагоциты включают макрофаги печени (купферовские клетки), селезенки, лимфатических узлов. легких (альвеолярные макрофаги) и мозга (микроглиальные узлы). Антимикроб-

ную активность этих моноцитов и макрофагов усиливают опсонины (IgG или СЗЬ), увеличивающие скорость поглощения частиц, а также многообразные растворимые медиаторы, первично продуцируемые мононуклеарными лейкоцитами. Эффективность системы макрофагов зависит также от специфической характеристики микроорганизма, зачастую обладающего адаптивными свойствами, позволяющими ему противостоять определенным специфическим процессам — фагоцитозу (криптококки), слиянию лизосомы — фагосомы (токсоплазмы) или разрушению в лизосомах (лейшмании).

Иммунный ответ. Основными клеточными компонентами иммунного ответа являются Т- и В-лимфоциты (гл. 62), находящиеся в кровяном русле, в тканях и циркулирующие по всему организму. Эти клетки взаимодействуют между собой, а также с моноцитами, макрофагами, иммуноглобулинами и системой комплемента. Т-лимфоциты — основной клеточный компонент клеточно-опосредованной иммунной системы. Они секретируют множество растворимых продуктов, влияющих на функциональное состояние других Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов. В-лимфоциты и плазматические клетки секретируют специфические антитела, способствующие ликвидации определенных инфекций. Как отмечено выше, свойство моноцитов и макрофагов поглощать и умерщвлять самые разнообразные бактерии, грибы и простейшие микроорганизмы зависит от способности Т-лимфоцитов активировать деятельность этих клеток. Любой процесс, требующий опсонизации, например, процесс, происходящий между нейтрофилами и многими бактериями, в значительной мере подвержен влиянию регуляторного воздействия Т-лимфоцитов на В-лимфоциты (гл. 62).

Этиология и **патогенез инфекции.** Возникновение и развитие в организме человека любого инфекционного процесса отражает нарушение взаимодействия иммунных и неиммунных защитных механизмов макроорганизма с эндогенной и экзогенной микробной флорой. В ослабленном организме эндогенная микрофлора хозяина под влиянием некоторых трансформирующих факторов может приобретать потенциальную возможность служить этиологическим агентом болезни. К таким факторам относятся антимикробная терапия, инвазивные процедуры, выполненные без соблюдения правил асептики и антисептики, травмы, аспирация или ингаляция инфицированного материала и даже госпитализация. У ослабленных больных инфекционные болезни значительно чаще являются следствием повреждения защитных механизмов макроорганизма, чем трансформации микробной флоры, хотя оба фактора несомненно важны. Многочисленные процессы, в частности нарушения анатомических и физиологических барьеров защитной системы макроорганизма, могут предрасполагать к развитию серьезных инфекций. Например, целостность кожных и слизистых барьеров может быть нарушена развивающимися опухолями, некрозом опухолей или сосудистой недостаточностью, вызванной артериитом или атеросклерозом; повреждениями при ожогах, давлении или травмах, терапевтическими процедурами, в частности радиационной или цитотоксической химиотерапией; индуцированным лекарственными препаратами шелушением кожи, а также венопункциями или хирургическими вмешательствами. Дыхательные пути становятся местом развития инфекции при нарушении защитной функции анатомических барьеров: например, в случае неспособности надгортанника предохранить нижние отделы дыхательного пути, как это происходит у человека, находящегося в бессознательном состоянии, при интубации или бронхоскопии. На процесс удаления из организма микробных агентов неблагоприятное влияние оказывают такие факторы, как инфекции, опухоли или лекарственные препараты, способные вызвать у больного нарушение сознания или кашлевого механизма, повреждении мукоцилиарного транспорта, обусловленные врожденными дефектами ресничек (синдром Картагенера), курением, прочими ингалируемыми токсинами, анестезирующими препаратами или цитотоксической терапией; обструкция дыхательных путей опухолью, инородным телом или увеличенными лимфатическими узлами. Значение барьерной роли желудочно-кишечного тракта против внедрения микроорганизмов снижается при изменении кислотности желудочного сока в результате хирургического вмешательства, анацидной терапии (инфекции, вызванные сальмонеллами и микобактериями, играют особую роль) или разрушения его слизистой оболочки опухолью или цитотоксической терапией, в частности у больных с нейтропенией. Закупорка кишечника или желчных протоков опухолью или конкрементом или стриктура также дает воз-

можность эндогенной или внедрившейся флоре проникать в капиллярную и лимфатическую системы. Мочеполовой тракт становится основными воротами инфекции при повреждении его слизистой оболочки опухолью, радиационным воздействием или цитотоксической терапией. Условия, благоприятствующие размножению микроорганизмов и их внедрению в капилляры и лимфатическую систему, возникают также при обструкции мочевых путей опухолью, конкрементом, стриктурах или гипертрофии предстательной железы. В случае почечной недостаточности, связанной с олигурией и анурией, нарушаются присущая мочевым путям способность вымывать микроорганизмы струей мочи, а также антимикробные свойства самой мочи. Введение инородных тел в мочеиспускательный канал при катетеризации или цистоскопии является ятрогенной причиной внедрения экзогенных микроорганизмов в эту систему. Любой орган или участок тела может стать воротами инфекции, если находящиеся там некротизированные ткани или инородные тела обсеменены бактериями или инфицируются в момент прямой пенетрации. Особенно легко инфицируются спонтанные или травматические гематомы, инфаркты, кальцифицированные сердечные клапаны и протезы (суставы, сердечные клапаны или аппараты, применяемые при поражениях центральной нервной системы).

Нарушение функционирования иммунной системы организма приводит к тому, что инфекция, которая в нормальных условиях может быть быстро преодолена, начинает прогрессировать и приводит к развитию клинически выраженных заболеваний. Эти количественные и качественные изменения могут быть обусловлены врожденными дефектами, предшествующим заболеванием или лекарственной терапией. Несколько специфических типов дефектов ассоциируют с особенно частыми и тяжелыми инфекционными осложнениями.

Повреждения лейкоцитов. Клинические последствия повреждений лейкоцитов зависят от характера поврежденной субпопуляции, характера повреждений (количественные или функциональные) и продолжительности состояния дисфункции (табл. 84-2). Наиболее частым дефектом защитных механизмов макроорганизма является нейтропения — наличие менее $3 \cdot 10^9$/л нейтрофилов (гл. 56).

Когда число нейтрофилов уменьшается до $1 \cdot 10^9$/л, отмечается прогрессирующее повышение чувствительности к бактериальным и грибковым инфекциям и выраженное уменьшение клинических признаков и симптомов воспаления, которые обычно дают ключ к определению локализации инфекции. Когда же число нейтрофилов в периферической крови понижается до $0{,}5—0{,}1 \cdot 10^9$/л, чувствительность к инфекции в значительной степени возрастает. На клиническое проявление болезни влияют также скорость уменьшения количества нейтрофилов и продолжительность нейтропении. Последняя может быть результатом недостаточности функции костного мозга, деструкции периферических нейтрофилов, секвестрации клеток. Самыми частыми причинами нейтропении являются антинеопластическая или цитотоксическая химиотерапия, неопластическая инвазия костного мозга, апластическая анемия и идиосинкразические реакции на лекарственные препараты.

Дисфункция нейтрофилов проявляется также в значительной предрасположенности к серьезной инфекции и может быть результатом врожденных болезней, таких как хроническая гранулематозная болезнь или синдром Чедиака — Хигаси (гл. 56), следствием лекарственной терапии, например, применения кортикостероидов. В этом отношении некоторые многокомпонентные химиотерапевтические режимы могут одновременно нарушать как функцию, так и численность циркулирующих нейтрофилов.

У взрослых людей лимфопения характеризуется наличием менее $1 \cdot 10^9$/л лимфоцитов. Клинические последствия лимфопении определяются тем, какие субпопуляции лимфоцитов повреждаются; независимо от общего количества лимфоцитов тяжелые инфекции могут развиваться на фоне резко выраженной недостаточности В- или Т-лимфоцитов. Наиболее важные последствия с точки зрения чувствительности индивида к инфекции имеет значительное уменьшение количества Т-хелперов. Причинами лимфопении, как правило, являются злокачественные гематологические заболевания, кортикостероидная терапия, антилимфоцитариые глобулины, цитотоксические препараты и инфекции, вызванные определенными вирусами, например, цитомегаловирусом (гл. 137) и HTLV III (гл. 257).

Таблица 84-2. **Инфекции, связанные с общими дефектами в воспалительном или иммунном ответе**

Дефект макроорганизма	**Заболевания или терапевтические режимы, ассоциированные с дефектом**	**Этиологические агенты инфекции**
Воспалительный ответ		
Нейтропения	Злокачественные болезни крови	Грамотрицательные бактерии
	Цитотоксическая химиотерапия	Staphylococcus aureus
	Апластическая анемия	Грибы рода Candida Грибы рода Aspergillus
Хемотаксис	Синдром Чедиака — Хигаси	Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes
	Синдром Джоба	Staphylococcus aureus • Haemophilus inftuenzae
	Белковое истощение	Грамотрицательные бактерии
Фагоцитоз (клеточный)	Системная красная волчанка Хронический миелолейкоз Мегалобластическая анемия	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae
Микробицидный дефект	Хроническая гранулематозная болезнь	Каталазоположительные бактерии и грибы: стафилококки, Escherichia coli. клебсиеллы, Pseudomonas aeruginosa, грибы рода Candida, грибы рода Aspergillus, представители рода Nocar-*A* ja
	Синдром Чедиака — Хигаси	Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes
Система комплемента		
C3	Врожденный Болезни печени Системная красная волчанка	Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae псевдомонады, Pseudomonas species, im/VrAu iiJJUi си
C5	Врожденный	Грамотрицательные бактерии, нейссерии
C6; C--7	Врожденный	Neisseria meningitidis
C -8	Системная красная волчанка	Neisseria gonorrhoeae
Альтернативный путь	Серповидно-клеточная анемия Спленэктомия	Stpertococcus pneumoniae Сальмонеллы
Иммунный ответ		
Недостаточность Т-лимфоцитов	Аплазия тимуса Гипоплазия тимуса • Болезнь Ходжкина Саркоидоз Лепроматозная лепра	Listeria monocytogenes Микобактерии Грибы рода Candida Грибы рода Aspergillus Cryptococcus neoformans Herpes simplex

Продолжение

Дефект макроорганизма	Заболевания или терапевтические режимы, ассоциированные с дефектом	Этиологические агенты инфекции
		Herpes zoster
	Синдром приобретенного иммунодефицита	Pneumocystis carinii, цитомегаловирус Herpes simplex Mycobacterium avium-intracellulare Cryptococcus neoformans Candida species
Т-лимфоциты	Кандидоз кожи и слизистых оболочек	Грибы рода Candida
	Недостаточность фосфорилазы пуриннуклеозида	Грибы, вирусы
Недостаточность/дисфункция В-клеток	Агаммаглобулинемия Брутона	Streptococcus pneumoniae другие стрептококки
	Агаммаглобулинемия	Haemophilus influenzae
	Хронический лимфоцитарный лейкоз	Neisseria meningitidis Staphylococcus aureus
	Множественная миелома	Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae," Escherichia coli Giardia lamblia
	Дисгаммаглобулинемия	Pneumocystis carinii, энтеровирусы
	Селективная недостаточность IgM	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Escherichia coli
	Селективная недостаточность	Giardia lamblia, вирусный гепатит Streptococcus pneumoniae Haemphilus influenzae
Смешанная Т- и В-клеточная недостаточность/дисфункция	Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия	Pneumocystis carinii, цитомегаловирус. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, различные другие бактерии
	Атаксия — телеангиэктазия	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Rubella, Giardia lamblia
	Тяжелые комбинированные иммунодефициты	Candida albicans Pneumocystis carinii, Varicella, Rubella, Цитомегаловирус
	Синдром Уискотта — Олдрича	Инфекции проявляются в повреждениях Т- и В-клеток

Врожденные лимфопении также могут иметь тяжелые последствия.

Дисфункция лимфоцитов даже при сохранении нормального их количества может предрасполагать к развитию угрожающих жизни инфекций. Наиболее часто она является следствием воздействия кортикостероидов или цитотоксической антинеопластической или противовоспалительной терапии.

Повреждения иммуноглобулинов. Глубокое угнетение способности организма синтезировать функциональные иммуноглобулины, особенно IgG, может вызывать заметное повышение чувствительности к инфекционным болезням (гл. 62). Для больных со значительно сниженным содержанием IgG (обычно менее 200—300 мг/дл) характерны повторные инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями, особенно Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis и некоторыми простейшими (Pneumocystis carinii и Giardia lamblia). Селективный дефицит IgA, если он значителен, может ассоциироваться с инфекциями, вызванными Giardia lamblia, а также с тяжелым вирусным гепатитом: Несколько документально зафиксированных случаев выраженного селективного дефицита IgM также связаны с развитием тяжелых инфекций, особенно вызванных грамотрицательными бактериями, в частности Neisseria meningitidis. К числу причин клинически выраженной недостаточности или дисфункции иммуноглобулинов относятся как врожденные, так и приобретенные поражения, злокачественные новообразования (множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз), серповидно-клеточная анемия, спленэктомия в детском возрасте (см. табл. 84-2) (гл. 256).

Повреждения системы комплемента. Последствия полного отсутствия протеинов функциональной системы комплемента зависят от того, каких именно компонентов последней не достает (см. табл. 84-2) (гл. 62). Недостаток ранних компонентов (CI, C4, C2) связывают с пневмококковыми инфекциями, тогда как недостаточность C3, C5, C6, C7 или C8 — с рецидивирующими инфекциями, вызванными Neisseria meningitidis или Neisseria gonorrhoeae. Большинство случаев тяжелой недостаточности отдельных компонентов системы комплемента отмечают при наследственных заболеваниях, хотя есть сообщения о выраженных дефицитах при системной красной волчанке, циррозах, спленэктомии.

Спленэктомия. Селезенка — это основной орган формирования независимых Т-клеточных иммунных ответных реакций. В ней находится также большое количество В-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов; она играет важную роль в фагоцитозе циркулирующих опсонизированных микроорганизмов. После спленэктомии у детей повышается риск развития молниеносных инфекций, вызываемых Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae и Neisseria meningitidis. У взрослых после спленэктомии риск развития этих инфекций менее выражен, особенно в течение первых 3 лет после хирургического вмешательства. Однако у них возможно развитие молниеносных инфекций, вызываемых паразитирующими в эритроцитах простейшими — Plasmodium malariae и Babesia.

Диагностика. Диагностика инфекционных болезней у ослабленных больных в значительной степени затруднена, так как инфекция может протекать атипично. В таких случаях необходимо без промедления подбирать и исследовать наиболее информативный патологический материал, так как микробные заболевания могут очень быстро приобретать опасное для жизни течение. Важно выявить больных, подверженных высокому риску возникновения инфекции, до развития у них болезни с тем, чтобы проспективно учесть даже слабые симптомы и признаки инфекции, особенно в то время и в тех местностях, где отдельные контингенты населения наиболее чувствительны к заражению. Например, даже незначительное повышение температуры тела на 2-й или 3-й неделе после какой-либо операции (например, вживления протеза сердечного клапана или удаления из брюшной полости большой травматической гематомы) должно ориентировать врача на поиск источника лихорадки, даже если подъем температуры выражен незначительно, так как инфицированные протезы сердечных клапанов или сгустки крови в брюшной полости без соответствующего лечения могут быстро привести к смерти больного. Известно, что у лиц, перенесших трансплантацию почки, в силу значительной операционной травмы в 1-й месяц после операции возможно развитие бактериальной инфекции раневой поверхности и мочевых путей. Оппортунистические вирусные, грибковые и протозойные инфекции обычно развиваются на 2-6-м месяце после операции. Больной со злокачественным заболеванием крови

нуждается в особом внимании, если количество нейтрофилов резко снижается до $0,1 \cdot 10^9$/л клеток (время, когда это происходит, обычно можно заранее определить на основании анализа фармакокинетики химиотерапевтического режима). Повышенное внимание следует уделять также лицам с недавно диагностированной множественной миеломой, детям в возрасте до 2 лет, недавно перенесшим спленэктомию, или больным СПИДом, у которых общее количество Т-хелперов снизилось почти до нуля. Значение этих типичных примеров не исключает тщательной разносторонней клинической оценки индивидуального состояния каждого больного, но такая информация позволяет клиницисту сосредоточить свое внимание на времени, месте и микроорганизмах, которые с большой долей вероятности вызвали или в ближайшее время вызовут клинически выраженное заболевание.

Лечение. Лечение ослабленных больных при наличии у них инфекционных осложнений должно включать восстановление пораженных механизмов противомикробной защиты, дренаж локализованных скоплений инфекционного материала и специфическую противомикробную терапию. У активно инфицированных больных некоторые защитные антимикробные механизмы можно усилить вливанием свежей замороженной плазмы для пополнения в организме компонентов системы комплемента, применением иммунного сывороточного глобулина для восстановления содержания IgG, ограничением приема иммуиосупрессивых препаратов (крртикостероидов или цитотоксических средств) для восстановления клеточно-опосредованных иммунных механизмов или продукции нейтрофилов. Нейтропения способствует развитию рецидивирующих инфекций, угрожающих жизни. Увеличить продукцию нейтрофилов или осуществить замещение их можно временно путем трансфузий белых кровяных клеток или постоянно при помощи пересадки костного мозга. Однако обе эти процедуры дороги, технически сложны и не всегда эффективны.

Применение антимикробной химиотерапии вызывает много ожесточенных и неразрешимых споров. Следует ли начинать эмпирическую терапию или антимикробное лечение должно быть отложено до полной идентификации этиологического агента? Какие антимикробные препараты и в каких комбинациях предусматривает оптимальная эмпирическая или специальная терапия? Какова оптимальная продолжительность терапии с учетом особенностей этиологического агента и нарушенной защитной системы макроорганизма?

Для некоторых больных эмпирическая терапия несомненно наиболее подходяща. Так, эмпирическая терапия препаратами широкого спектра, действующими против основных грамположительиых и грамотрицательных патогенных бактерий, оказывается эффективной у больных с тяжелой нейтропенией, сопровождающейся высокими подъемами температуры тела. Больным же, ослабленным в результате отсутствия свободной соляной кислоты в желудочном соке, недавнего удаления злокачественной опухоли толстой кишки или бронхоскопического исследования, эмпирическая терапия, начатая только в связи с подъемом температуры тела, обычно не приносит пользы.

Профилактика инфекции. У ослабленных больных некоторые инфекции можно предупредить, избежав повреждения физиологических барьеров, поддержав защитные силы организма, уменьшив поступление новых потенциально патогенных микроорганизмов и подавив колонизирующую флору. Повреждение физиологических барьеров можно свести к минимуму, если по возможности избегать проведения инвазивных процедур, таких как венепункция, введение в сосуды постоянных катетеров, катетеризация мочевыводящих путей или хирургические вмешательства. Поддержать защитные силы организма у некоторых категорий больных можно введением иммунного сывороточного глобулина (больные с гипогаммаглобулинемией); гипериммунного иммуноглобулина ветряной оспы—опоясывающего лишая, который может предотвратить развитие инфекции, вызванной этими вирусами в результате острого воздействия, или значительно ослабить ее тяжесть; вакцинация против пневмококковой, гемофильной, менингококковой и других инфекций больных, имеющих специфическую чувствительность к этим возбудителям, например спленэктомированных лиц. Наконец, у некоторых категорий больных положительный эффект может быть достигнут улучшением питания. К сожалению, большинство методов, направленных на усиление подавленного клеточно-опосрелованного иммунитета, мобилизацию выработки нейтрофилов или пополнение их количества, неэффективны. Снижение загрязнения потенциально пато-

генными микроорганизмами можно достигнуть мытьем рук перед контактом с больными, а также путем своевременной изоляции больных от специфических потенциально контагиозных микроорганизмов (Herpes zoster, Mycobacterium tuberculosis) и от устойчивых к антибиотикам грамотрицательных бактерий. Более строгие меры (контроль за стерильностью воздуха, пищи и воды) не дают положительного результата и экономически неэффективны, хотя и снижают частоту развития инфекций у больных с продолжительной и тяжелой гранулоцитопенией. Важной концепцией является угнетение эндогенной инфекции, так как более 80% микроорганизмов, вызывающих заболевания у больных раком и страдающих нейтропенией, могут быть обнаружены в составе эндогенной микрофлоры больного. С практической точки зрения в последних исследованиях показано, что стерилизация крови или профилактическое системное применение антибиотиков, как правило, неэффективны. Однако в отношении некоторых специфических инфекций, характерных для строго определенных контингентов больных с чрезвычайно высокой частотой инфекционных поражений, такая антимикробная профилактика может быть признана целесообразной. В этом отношении весьма показательным примером служит выраженный защитный эффект триметаприма — сульфаметоксазола у детей с острым лимфоцитарным лейкозом при пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii.

Список литературы

Brovn A. E., Armstrong D. A. Symposium on infectious complications of neoplastic disease. — Amer. J. Med., 1984, 76, 413, 631.

Eraklis A. I. et al. Hazard of overwhelming infection after splenectomy in childhood. — New Engl. J. Med., 1967, 276, 1255.

Gallin I. I., Fauci A. S. Advances in Host Defense Mechanisms, vol 1: Phagocytic Cells. — New York: Raven, 1982.

Gallin J. I. Advances in Host Defense Mechanisms, vol. 2: Lymphoid Cells. — New York: Raven, 1983.

Gallin J. I. Advances in Host Defense Mechanisms, vol. 3: Chronic Granulomatous Disease. - New York: Raven, 1983.

Kapadia S. B. Multiple myeloma: A clinicopathologic study of 62 corresponding autopsy cases. — Medicine, 1980, 5, 380.

Lau W. K. et al. Comparative efficacy and toxicity of amikacin/carbenicillin versus gentamycin/carbenicillin in leukopenic patients. — Amer. J. Med., 1977, 62, 959.

Notter D. T. et al. Infections in patients with Hodgkin's disease: A clinical study of 300 consecutive adult patients. — Rev. Infect. Dis., 1980, 2, 761.

Pizzo P. A. et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. — Amer. J. Med., 1982, 72, 101.

Pizzo P. A. et al. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: A prospective study of 1001 episodes. — Medicine, 1982, 61, 153.

Pizzo P. A., Schimpff S. C. Strategies for the prevention of infection in the myelosuppressed or immunosuppressed cancer patient. — Cancer Treat. Rep., 1983, 67, 223.

Ross S. C, Densen P. Complement deficiency states and infection. Epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. — Medicine, 1984, 63, 243.

Rubin R. H., Young L. S. The Clinical Approach to Infection in the Immunocompromised Host. New York: Plenum, 1981.

Tratnont E. C General or non-specific host defense mechanisms. — In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 2d ed./Eds. G. L. Mandel et al. New York: Wiley, 1985, 25—31.

ГЛАВА 85

ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Пирс Гарднер, Пол М. Арноу
(Pierce Gardner, Paul M. Arnow)

Определение. Внутрибольничные инфекции, называемые также нозокомиальными, являются важной причиной заболеваемости и смертности. Их определяют как инфекции, которые возникают у больных после поступления в лечебное учреждение при условии, что в момент поступления у больного не было клинических проявлений этих инфекций, и он не находился в инкубационном- периоде. В эту категорию включают также инфекции, приобретенные больным во время пребывания в стационаре, но не проявлявшиеся клинически до момента его выписки. Многие, но не все из этих инфекций можно предупредить, поэтому термин внутрибольничная инфекция не следует считать эквивалентным понятию ятрогенная инфекция, которое обозначает инфекцию, вызванную диагностическими или терапевтическими процедурами (введение уретрального или венозного катетера). Оппортунистические инфекции развиваются у больных с поврежденными защитными механизмами. Их возбудителями служат инфекционные агенты, которые обычно не вызывают заболевания у здоровых людей. Причиной многих оппортунистических инфекций являются микроорганизмы, входящие в состав собственной флоры больного (аутоинфекция), причем эти оппортунистические инфекции часто неизбежны, так как их развитие связано с дефектами слизистых оболочек или других защитных механизмов (аутохтонная инфекция).

Этиология и эпидемиология. Частота развития и стоимость лечения. Внутрибольничные инфекции развиваются у 2—10% (в среднем 5%) больных, поступивших в лечебные учреждения общего профиля. Наибольшая частота развития инфекций наблюдается в муниципальных больницах и третичных центрах здравоохранения, тогда как в общинных больницах она значительно ниже. Вероятно, эти различия в частоте обусловлены тем, что в муниципальные и третичные лечебницы поступают больные с более тяжелыми заболеваниями, а также более широким применением инвазивных процедур и диагностических тестов при их лечении. В среднем внутрибольничные инфекции служат причиной смерти больных в 1 % случаев и тем и иным образом способствуют этому по крайней мере еще в 3 %. Следовательно, на 2 млн наблюдаемых ежегодно в Соединенных Штатах Америки эпизодов внутрибольничных инфекций приходится приблизительно 20 000 смертельных исходов и 60 000 больных, у которых внутрибольничная инфекция послужила косвенной причиной смерти. Пребывание лиц с внутрибольничной инфекцией в стационаре составляет в общем •7,5 млн дней и требует затрат на здравоохранение более I биллиона долларов.

Этиологические агенты. Список патогенных микроорганизмов, вызывающих внутрибольничные инфекции, возглавляют грамотрицательные бактерии (табл. 85-1), что обусловлено их ведущей ролью при инфекциях мочевых путей. Но грамотрицательные бактерии являются важным этиологическим фактором и при инфекциях других локализаций. Многие из этих микроорганизмов, особенно псевдомонады и клебсиеллы, требуют минимальных количеств питательных веществ и способны создавать резервуары как на предметах больничного обихода, так и в организме больного. Более того, у грамотрицательных бактерий лекарственная устойчивость к антибиотикам развивается значительно быстрее, чем у грамположительных кокков. В большинстве случаев устойчивость грамотрицательных бактерий обусловлена приобретением плазмид, называемых факторами резистентности (R-факторы). R-фактор плазмид состоит из внехромосомной кольцевой ДНК, которая опосредует антибактериальную устойчивость с помощью кодирования для ферментов, инактивирующих препарат или модифицирующих системы, принимающие участие в восприятии антибиотика. Некоторые свойства плазмид имеют большое значение: устойчивость к нескольким антибиотикам часто связана с одним и тем же R-фактором; передача R-фактора может осуществляться через виды и даже роды грамотрицательных бактерий; малые генные фрагменты, закодированные для одного единственного фермента, инактивирующего антибиотик, были включены в состав различных плазмид, распростра-

Таблица 85-1. Процентное распределение наиболее часто выделяемых из **очага инфекции патогенных микроорганизмов (по данным 1983 г.)**

Патогенный микроорганизм	Мочевой тракт	Хирургические раны	Нижние отделы дыхательных путей	Кровоток	Кожа	Прочие	Общее количество выделенных штаммов	%
E. coli	31,7	П.4	7,1	9,5	7,7	7,3	5 779	18,6
S. aureus	1,6	19,0	12,8	12,8	33.3	16,4	3 356	10,8
Энтерококки	14,9	11,4	1,6	7,3	9,5	7,3	3 308	10,7
P. aeruginpsa	12,5	8,1	15,1	6,1	7,2	6,2	3 286	10,6
Klebsiella spp.	7,6	4,8	12,8	9,1	4,4	4,0	2 288	7,4
Коа гулазоотр и цательные стафилококки	3,7	8,4	1.1	14,2	9,5	11,1	1892	6,1
Enterobact'er spp.	4,4	6,9	10,0	6,9	4,1	4,1	1 811	S.8
Proteus spp.	7,3	5,0	4,4	1,7	3,5	3,2	1667	5,4
Candida spp.	5,1	1,4	4.2	5,6	4,5	13,4	1570	5,1
Serratia spp.	1,2	2,0	5,6	2,8	1,8	1.8	691	2.2
Прочие	10,0	21,6	25,3	24,0	14,5	25,2	5 364	17,1
Число выделенных штаммов	13 165	6 163	4 490	2 292	1 798	3 104	31 012	100,0

Из: Centers for Disease Control. National Nosocomial Infections Study, 1983. — Morb. Mort. Week Rep. (suppl.), 1984, 33, 2 SS.

нившихся среди многих родов грамотрицательных бактерий. У определенных грамотрицательных бактерий (наиболее часто у Enterobacter, Pseudomonas и Serratia) развился дополнительный хромосомный механизм устойчивости к пенициллину и антибиотикам группы цефалоспоринов, т. е. введение ферментов |$-лактамазы. Так как продукция этих ферментов усиливается при экспозиции р-лактамовыми антибиотиками (особенно более новыми цефалоспоринами), широкое применение этих антибиотиков в больницах оказывает влияние на появление этих трудно поддающихся воздействию грамотрицательных бактерий.

Среди грамположительных кокков наиболее важным патогенным агентом остается золотистый стафилококк — бич 50-х и начала 60-х годов. В последнее время размножение устойчивых к антибиотикам штаммов золотистого стафилококка зарегистрировано во многих лечебных учреждениях Европы и Северной Америки, где они вызывают эпидемические вспышки инфекций, прежде всего в реанимационных отделениях. Эти штаммы обычно устойчивы ко всем р-лактамовым антибиотикам, а также к эритромицину, клиндамицину и аминогликозидам. При тяжелых инфекциях, вызванных этими штаммами, препаратом выбора является ванкомицин. Существуют эпидемиологические и лабораторные доказательства того, что лекарственно-устойчивые штаммы S. epidermidis являются важным резервуаром генов, опосредующих множественную лекарственную устойчивость и что они могут передавать эти гены S. aureus. Для выделяемых в настоящее время из патологического материала штаммов золотистого стафилококка характерна бактериальная толерантность, т. е. способность подвергаться тормозящему действию лекарственных препаратов, но противостоять их бактерицидному влиянию. Однако клиническое значение этого феномена, наблюдаемого in vitro при инфекционных болезнях человека, окончательно /не установлено. Энтерококки (стрептококки группы D), которых длительное время считали важными патогенными агентами нозокомиальных инфекций мочеполового тракта, являются также важным патогеном, вызывающим раневые инфекции

особенно у больных, которые получали цефалоспорины широкого спектра действия, так как к последним энтерококки, как правило, устойчивы.

Спектр микроорганизмов, которым принадлежит важная патогенная роль при внутрибольничных инфекциях, значительно расширился. Повсеместно описаны оппортунистические инфекции, вызванные низковирулентными бактериями (S. epidermidis, JK-дифтероид) и грибами (Aspergillus, Candida, возбудители мукороза). Достаточно распространенной причиной инфекций, развивающихся во время пребывания больных в стационаре, служат респираторные вирусы, особенно респираторно-синцитиальный вирус и вирус инфлюэнцы. Другие вирусы, передаваемые через кровь (вирус гепатита, HTLV III), опасны как для больных, так и для медицинского персонала.

Трансмиссия нозокомиальных патогенов. Основным способом передачи микроорганизмов, вызывающих внутрибольничные инфекции, остаются контакты с обслуживающим персоналом больниц, и главной мерой борьбы остается мытье рук. К числу других менее важных способов передачи внутрибольничнвй инфекции относятся воздушный путь, играющий роль в распространении таких инфекций, как ветряная оспа и туберкулез, а также контакт с источниками окружающей среды. Предметы больничного окружения обычно не являются источниками инфицирующих микроорганизмов, и современное понимание эпидемиологии нозокомиальных инфекций фокусирует внимание на других аспектах борьбы с ними. Однако доказано, что резервуары инфекции в окружающей среде имеют первостепенное значение при групповых вспышках аспергиллеза, вызванных вдыханием спор, обсеменяющих пыль или огнеупорные материалы, а также при эпидемиях болезни «легионеров», связанных с загрязнением увлажнителей воздуха или системы горячего водоснабжения в больницах.

Факторы макроорганизма. К основным детерминантам, определяющим частоту и исходы внутрибольничных инфекций, относятся характер заболевания, возраст больного, целостность слизистых оболочек и кожных покровов, состояние его иммунной системы (см. гл. 84).

Основные внутрибольничные инфекции. Инфекции мочевых путей. Считается, что инфекции мочевых путей составляют приблизительно 40 % внутрибольничных инфекций и являются результатом инструментальных манипуляций на мочеиспускательном канале, мочевом пузыре или почках. Наиболее частым предрасполагающим фактором служит введение постоянного уретрального катетера, который повышает проницаемость нормальных анатомических барьеров для восходящей инфекции. Исследования, выполненные в больницах, показали, что 10— 15 % всех взрослых больных нуждаются в постоянных мочевых катетерах. Так как инфекции мочевых путей являются самым частым источником, приводящим к развитию грамотрицательной бактериемии, мероприятия по профилактике инфекций, связанных с катетеризацией, заслуживают особого внимания и заключаются в следующем:

1. Ограничение использования постоянных катетеров, за исключением случаев обструкции выходного отверстия мочевого пузыря или необходимости постоянного мониторинга баланса жидкости и электролитов у тяжелобольного.

2. Контроль за самым строгим соблюдением правил асептики и антисептики при введении катетера.

3. Поддержание системы закрытого дренажа. При тщательном соблюдении технических приемов и стерильности моча может оставаться стерильной в течение 5—7 дней. После этого риск инфекции возрастает пропорционально времени — от 5 до 10 % на каждый последующий день функционирования дренажа.

4. Содержание собирающих мочу трубок и мочезаборника в свободном, полностью расправленном состоянии и определенном положении.

5. При необходимости получить порцию мочи ее следует аспирировать с помощью стерильной иглы и шприца в начальной части системы мочезаборных трубок, а не путем раскрытия закрытой дренажной системы.

6. У больных, нуждающихся в кратковременном дренировании мочевого пузыря, во избежание применения постоянного катетера следует использовать интермиттирующую прямую катетеризацию.

Раневые инфекции. Большинство раневых инфекций вызывается микроорганизмами, внедряющимися непосредственно в ткани во время проведения хирургических операций. При этом большинство инфицирующих микроорга-

низмов являются представителями постоянной микрофлоры больного, хотя и персонал, принимающий участие в проведении хирургических манипуляций, также может быть источником инфекции, особенно стрептококками группы А или золотистого стафилококка. К основным факторам, влияющим на частоту развития раневой инфекции, относятся тип хирургического вмешательства, его продолжительность, мастерство хирурга, состояние здоровья пациента. Операции, выполняемые на загрязненных микрофлорой участках организма, например на кишечнике или влагалище, подвергаются большей вероятности развития инфекционных осложнений, чем операции на стерильных органах и тканях. Продолжительные по времени операции и хирургические вмешательства, которые сопровождаются иссечением некротизированных тканей, удалением инородных тел, иссечением гематом, связаны с повышенным риском развития раневой инфекции. К другим факторам, предрасполагающим к развитию раневой инфекции, относятся пожилой возраст больных, пониженное питание, наличие отдаленных очагов инфекции, диабета, почечной недостаточности, кортикостероидная терапия.

Большинство раневых инфекций развивается в период от 3 до 7 дней после хирургического вмешательства. Ранние послеоперационные инфекции, возникающие в течение 24—48 ч после операции, обычно вызываются стрептококком группы А или клостридиями. Для стафилококковых инфекций характерно возникновение через 4—6 дней после операции, а грамотрицательные и анаэробные инфекции могут проявиться через неделю и позже. Если оперативное вмешательство производится под прикрытием антибиотиков, инфекция может развиться позднее. Для выявления бактериальных возбудителей раневых инфекций ценную раннюю информацию дают окрашенные по Граму мазки раневого отделяемого и посевы его на питательные среды.

Кроме необходимости строго соблюдать стерильность в операционной и требовать выполнения технических приемов хирургических вмешательств, особое внимание следует уделять предупреждению послеоперационной раневой инфекции путем назначения в послеоперационном периоде коротких профилактических курсов соответствующих антибиотиков* Принципы, которыми следует руководствоваться при применении в этих случаях антибиотиков, заключаются в следующем: начинать применение антибиотиков в раннем послеоперационном периоде, но не раньше;. обеспечивать адекватные концентрации антибиотиков в тканях во время проведения хирургического вмешательства, вводя при необходимости соответствующие дозы их во время операции; прекращать антибиотикопрофилактику в течение 24—48 ч после операции. Это кратковременное применение антибиотиков не повреждает микрофлору больного и не содействует колонизации лекарственно-устойчивыми штаммами. В то же время продолжительные пред- и послеоперационные курсы применения антибиотиков нецелесообразны, дороги и потенциально опасны из-за возрастающего риска развития лекарственной токсичности и суперинфекции. Проведенная согласно этим принципам профилактика антибиотиками снижает частоту развития инфекционных осложнений при целом ряде хирургических вмешательств, которые традиционно ассоциируются с большим риском инфекции, в частности, при хирургических манипуляциях на толстом кишечнике или при влагалищной гистерэктомии.

К нехирургическим ранам, которые часто служат очагом развития внутрибольничной инфекции, относятся ожоги, локтевые язвы и кожные язвы, возникающие в результате сужения просвета вен и артерий. Патогенные микроорганизмы аналогичны тем, которые обнаруживаются при хирургических раневых инфекциях, за исключением инфекционных агентов, обусловливающих нагноение ожоговых ран, из которых чаще всего выделяются Pseudomonas aeruginosa, язв органов тазовой полости и нижних конечностей, обычно содержащих фекальную флору. Бактериемическая псевдомонадная инфекция может вызывать бактериальные васкулиты и кожные инфаркты, проявляющиеся геморрагическими буллами (гангренозная эктима—см. гл. 105).

Пневмония. Инфекции нижних отделов дыхательных путей являются ведущей причиной смерти больных от внутрибольничных инфекций, хотя по частоте заболеваемости они занимают третье место после инфекции мочевых путей и раневых инфекций. Основными патогенными агентами служат грамотрицательные бактерии и золотистый стафилококк, вызывающие, как правило, некротизирующую бронхопневмонию. Указанные микроорганизмы попадают в дыха-

тельные пути из глотки при аспирации. Этот путь является более частым, чем гематогенное распространение инфекции. Многочисленными наблюдениями установлено, что фарингеальная флора тяжелобольных содержит в своем составе большое количество грамотрицательных бактерий. Наиболее часто внутрибольничные пневмонии развиваются в следующих случаях: у больных с угнетенными рвотным и кашлевым рефлексами; у больных с предшествующими заболеваниями или врожденной сердечной недостаточностью, у которых повреждены механизмы легочного клиренса, и у больных, которые по состоянию дыхательных путей нуждаются в инструментальной помощи или искусственной вентиляции легких.

Так как антибактериальное лечение больных с нозокомнальной пневмонией часто оказывается неэффективным, особое значение приобретают профилактические мероприятия. При этом самым основным способом предупреждения аспирации у больных с ослабленными защитными рефлексами является соблюдение ими позы пловца или положения Gatch. Эффективность защитных механизмов дыхательных путей повышается при лечении по поводу врожденной сердечной недостаточности, что также уменьшает количество отечной жидкости в легких, являющейся отличной питательной средой для микроорганизмов. Проводя обработку трахеи, особое внимание следует уделить соблюдению правил асептики, а при проведении искусственной вентиляции лёгких Необходимо соответствующим образом поддерживать дыхательный цикл. Рутинное применение в ближайшем послеоперационном периоде искусственной вентиляции легких с положительным давлением необязательно. Более того, подобная процедура подвергает больных дополнительному риску инфицирования при использовании вентиляционных систем. Несмотря на то что в современных условиях больные туберкулезом обследуются и лечатся в лечебных учреждениях общего профиля, внутрибольничное распространение туберкулеза наблюдается редко, что достигается своевременным распознаванием случаев активного туберкулеза легких и немедленным созданием условий для изоляции и соответствующего лечения таких больных. Больницы общего профиля, расположенные в местностях, население которых в значительной степени подвержено заболеваемости туберкулезом, должны осуществлять программу активного его выявления.

Внутрибольничное распространение вирусной респираторной инфекции наблюдается часто, особенно в педиатрических отделениях, однако это редко приводит к тяжелым заболеваниям, за исключением инфицирования вирусом инфлюэнцы и респираторно-синцитиальным вирусом. В настоящее время установлено, что больничный персонал часто заражается респираторными вирусами, циркулирующими у больных, а прямые и непрямые контактные пути распространения вирусной инфекции через руки персонала — более важный путь передачи, чем аэрогенный. При широком распространении в изолированном коллективе вируса инфлюэнцы А неиммунизированным больным, находящимся в стационаре и подвергающимся высокому риску заражения инфлюэнцией и развития осложнений, в профилактических целях следует рекомендовать прием амантадина, а также иммунизацию. Вероятно, возросший уровень иммунизации среди больничного персонала может способствовать снижению риска внутрибольничного распространения вирусов инфлюэнцы.

Бактериемия. Хотя попадание возбудителя в сосудистое русло может произойти при любой нозокомиальной инфекции, наиболее частой и наиболее легко предупреждаемой причиной возникновения первичной внутрибольничной бактериемии и гематогенной грибковой инфекции служат инфицированные сосудистые канюли. В США ежегодно более 10 млн человек подвергаются различным манипуляциям на сосудах (венопункция и т. д.) и, следовательно, даже при низкой частоте инфекции этот путь приобретает большое клиническое значение. Инфекции, связанные с манипуляциями на сосудах, составляют около 5 % всех внутрибольничных инфекций и 10 % всех положительных результатов посева крови. Наиболее частыми этиологическими агентами являются S. epidermidis, золотистый стафилококк, грамотрицательные бактерии и энтерококки, а в тех случаях, когда через катетер вводятся обогащенные питательными веществами жидкости, в роли патогена могут выступать грибы рода Candida. Хотя микроорганизмы могут проникнуть в систему обеспечения жидкостями в любой точке, наиболее часто инфицирование происходит в участке прохождения системы через

кожу в момент введения канюли или при последующих манипуляциях и сопровождается миграцией возбудителя по канюле в кровоток. Иногда может произойти гематогенное обсеменение канюли. Загрязнение микроорганизмами вводимых внутривенно жидкостей может произойти при добавлении в них лекарственных средств или, реже, во время проведения разнообразных манипуляций. Ключом к разгадке возможного заражения через вводимые в организм растворы является неожиданная бактериемия, вызванная одним из следующих патогенных агентов (Enterobacter, Klebsiella, Serratia, Pseudomonas cepacia или Citrobacter freundii), способных развиваться в применяемых для внутривенного введения растворах, содержащих 5 % декстрозы.

Риск септического осложнения, связанного с использованием внутривенной канюли, определяется ее типом, выбором места введения, адекватностью дезинфекции кожных покровов и продолжительностью применения. При этом иглы из нержавеющей стали, особенно венозные иглы, предпочтительнее пластиковых канюль, представляющих большой риск развития локальных флебитов, одного из наиболее тяжелых осложнений, связанных с применением канюль, и которое не развивается при использовании стальных игл. Канюли предпочтительнее вводить в верхние конечности, чем в нижние, так как это значительно снижает частоту развития флебитов и сепсиса. Если возникает подозрение на микробное загрязнение канюли, весьма эффективным методом выявления больных с массивно инфицированными канюлями, подвергающихся высокому риску развития бактериемии или гематогенной грибковой инфекции, служит полуколичественное микробиологическое исследование кончика удаленного из сосуда катетера с помощью посева или прямой микроскопии окрашенных по Граму мазков с поверхности катетера. Профилактические меры, направленные на снижение частоты развития инфекций, связанных с внутривенными манипуляциями, представлены ниже.

Рекомендации по снижению риска развития инфекций, связанных с инфузионными процедурами

1. Ограничение использования сосудистых канюль специфическими клиническими обстоятельствами, когда затруднены другие пути введения жидкостей или лекарственных препаратов.
2. Следует избегать катетеризации участков, характеризующихся высокой степенью риска развития инфекции (например, нижние конечности).
3. Предпочтительное использование игл из нержавеющей стали, а не пластиковых катетеров.
4. Адекватная дезинфекция кожных покровов в участках введения канюли.
5. Соблюдение правил асептики в процессе введения канюли.
6. Надежное закрепление канюли для ограничения ее подвижности.
7. Обеспечение стерильности участка введения канюли (желательно путем применения мазей, содержащих антибиотики).
8. Ежедневное наблюдение за состоянием места введения канюли и немедленное ее удаление при возникновении воспаления, флебита или нарушении проходимости.
9. Смена периферических канюль через каждые 48—72 ч.

При тщательном соблюдении правил центральные венозные катетеры, используемые для парентерального введения питательных веществ, могут длительное время поддерживаться в неинфицированном состоянии. Однако в подобных обстоятельствах нередко развиваются инфекционные осложнения, в частности сепсис, вызванный грибами рода Candida. В случае применения катетеров с целью осуществления мониторинга давления, так же как и катетеров для инфузионной терапии, многие факторы риска аналогичны. Кроме того, наличие у больного в период бактериемии постоянного катетера в легочной артерии может увеличить риск развития эндокардита.

Транзиторная бактериемия, обычно сопровождающая диагностические или терапевтические манипуляции в ротовой полости или дыхательном, желудочно-кишечном, а также мочеполовом трактах, обычно легко переносится здоровыми людьми. Однако у больных с приобретенными или врожденными заболеваниями

сердца или искусственными клапанами во время таких эпизодов существует риск развития эндокардита. Таким больным при выполнении им процедур, связанных со значительным риском развития бактериемии, следует в профилактических целях рекомендовать прием антибиотиков. К процедурам, связанным с риском развития бактериемии, относятся манипуляции в ротовой полости, инструментальные вмешательства на мочевых путях в брюшной полости и другие хирургические манипуляции на загрязненных микробами тканях. Для больных с искусственными сердечными клапанами эти рекомендации должны быть расширены. Подробная программа профилактики приводится в главе, посвященной инфекционным эндокардитам (см. гл. 188).

Особые внутрибольничные инфекции. Гепатит В. Риск заражения внутрибольничным гепатитом В значителен не только для больных, но и для медицинского персонала, работающего с больными или с их кровью. Группу особого риска в отношении вирусного гепатита В составляют больные, получившие препараты крови или подвергающиеся гемодиализу. Благодаря широко распространенной практике скрининга проб крови на присутствие поверхностного антигена гепатита В (HBs Ag) заметно снизилась, частота посттрансфузионных форм гепатита В, и в настоящее время в большинстве случаев заболевание вызывают другие вирусы гепатита (ни А ни В гепатит). Однако трансмиссия вируса гепатита В остается нерешенной проблемой во многих онкологических отделениях и медицинских учреждениях, где проводится гемодиализ. По некоторым причинам инфекция вирусом гепатита В часто протекает более тяжело у здорового медицинского персонала, чем у больных.

Меры по предупреждению внутрибольничного заражения гепатитом В должны включать: пристальное внимание к мерам предосторожности, направленным на ограничение распространения патогенных возбудителей при инъекциях или при непосредственном контакте; тщательную маркировку всех проб крови и тканевых материалов от больных гепатитом; иммунизация против гепатита В больничного персонала, который в силу своих профессиональных обязанностей подвергается высокому риску инфекции; немедленная пассивно-активная иммунизация иммуноглобулином против гепатита А и вакциной против гепатита В всего персонала и больных, подвергающихся риску заболевания гепатитом В.

Большое беспокойство вызывает то обстоятельство, что приблизительно I % врачей и стоматологов являются бессимптомными носителями HBs Ag и могут быть источником заражения лиц, контактирующих с ними. Хотя установлено несколько случаев передачи инфекции от здоровых медицинских работников..... носителей вируса больным людям, оказалось, что подавляющее большинство медицинского персонала с этой точки зрения не представляет опасности для больных. Необходимо лишь уделить особое внимание личной гигиене и мытью рук, а также обязательно пользоваться перчатками при выполнении инвазивных процедур или манипуляций, сопровождающихся контактом со слизистыми оболочками. При соблюдении этих мер предосторожности активность больных можно не ограничивать.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Эпидемиологические и лабораторные данные показывают, что лимфотропный вирус **III,** поражающий Т-клетки человека, распространяется по тем же путям (кровь и интимные половые контакты), что и вирус гепатита В, но является менее трансмиссивным. Как оказалось, кровь и другие жидкости организма оказывают защитное действие при СПИДе. Риск передачи оппортунистических возбудителей от больных СПИДом другим больным также оказался достаточно низким, тем не менее у больных с активной пневмонией, вызванной Pneumocystis carinii, следует предпринимать соответствующие меры предосторожности для защиты дыхательных путей от потенциальной перекрестной инфекции.

Болезнь «легионеров». Внутрибольничной формой болезни «легионеров», широко известной в Соединенных Штатах Америки и в Европе, как правило, болеют люди с какими-либо нарушениями иммунного статуса. Причиной заболевания считается загрязнение легионеллами водопроводных сетей, и поиски источников, поддерживающих эпидемии, почти всегда указывают на наличие массивного загрязнения легионеллами системы горячего водоснабжения. Зараженные легионеллами аэрозоли горячей воды могут распространяться во время водных процедур, кроме того, их источником могут быть увлажнители, запол-

няемые горячей водой. Этиологическая роль контаминированной легионеллами системы горячей водопроводной сети в больницах была подтверждена тем, что гиперхлорирование или нагревание до высокой температуры горячей водопроводной воды в медицинском учреждении, где наблюдалась эпидемия легионеллеза, давали положительные результаты.

Колит, вызванный Clostridium difficile. Бактериальная суперинфекция C. difficile является последствием повреждения кишечной флоры под влиянием антимикробной терапии. Больные колитом, вызванным C. difficile, выделяют во внешнюю среду большое количество возбудителя и создают этим опасность для других больных. Следовательно, необходимо строго соблюдать меры предосторожности по предупреждению распространения инфекции и тщательно дезинфицировать ванные.комнаты, которыми пользовались больные колитом, вызванным C. difficile.

Меры борьбы с инфекцией. Бригада по борьбе с инфекцией. Целями мероприятий по борьбе с инфекцией являются: снижение риска приобретения инфекции больными, находящимися на излечении в стационарах; обеспечение адекватного ухода за больными с потенциально контагиозной инфекцией; снижение до минимума риска заражения персонала, окружающего контагиозного больного, посетителей и др.

Функции бригады по борьбе с инфекцией заключаются в следующем:

1. Обеспечение мероприятий, направленных на соответствующее ведение больных с контагиозными инфекциями.

2. Развитие комплексной системы по выявлению больных с контагиозными инфекциями, определению частоты заболеваемости и распространенности внутрибольничных инфекций, а также исследованию проблемы применения лекарственных препаратов.

3. Учет и выявление возможных факторов и участков обратного заражения, т. е. заражения врачей и другого медицинского персонала от больных (включая хирургическую раневую инфекцию).

4. Взаимодействие с персоналом медицинских отделений, центрального снабжения, вспомогательных служб, фармакологических и других подразделений в поддержании соответствующего контроля за состоянием окружающей среды.

5. Обучение персонала соответствующим техническим приемам, направленным на предотвращение распространения инфекции в лечебном учреждении.

6. Сотрудничество с работниками общей сети здравоохранения в целях расширения соответствующей иммунизации медицинского персонала и обеспечении специальных мероприятий по защите персонала, имеющего контакт с потенциально контагиозными болезнями.

7. Постоянный учет использования антибиотиков и изучение храктера лекарственной чувствительности наиболее распространенных возбудителей внутрибольничных инфекций.

В общем эффективная программа борьбы с внутрибольничной инфекцией может снизить частоту ее возникновения примерно на 30 %. В большинстве лечебных учреждений для претворения в жизнь этой программы используют весь вспомогательный персонал, медицинских сестер и/или врачей с тем, чтобы обеспечить возможность объединения разносторонних усилий, направленных на борьбу с болезнями.

Профилактика. Краеугольными камнями в профилактике внутрибольничной инфекции остаются основные принципы эпидемиологии, включающие обязательное мытье рук при контакте с больными, достаточно эффективную изоляцию больных, выделяющих возбудитель во внешнюю среду, и использование эпидемиологических методов выявления и идентификации источников инфекции.

Работники здравоохранения. Принципы профилактической медицины должны применяться не только по отношению к больным, но также и к медицинскому персоналу. Работники службы здравоохранения должны осуществлять программу, направленную на выявление контагиозных инфекций, таких как туберкулез, и осуществлять повседневный контроль за иммунизацией медицинского персонала, имеющего контакт с больными корью, эпидемическим паротитом, полиомиелитом, дифтерией или столбняком. Кроме того, медицинские работники (независимо от пола), имеющие контакт с беременными женщинами, должны пройти обследование на наличие у них в крови антител к вирусу крас-

нухи и в случае необходимости подвергнуться иммунизации прежде, чем им будет разрешено работать на тех участках, где возможен контакт с беременными женщинами. Медицинские работники, профессиональная деятельность которых связана с частыми исследованиями крови или прямым контактом с больными, имеющими высокий риск заболевания или наличия гепатита В, должны быть вакцинированы против этой болезни. Ежегодно должна проводиться иммунизация медицинских работников против инфекции. Эта иммунизация преследует двоякую цель — снизить частоту передачи внутрибольничной инфекции больным и свести до минимума зимние потери рабочего времени в связи с заболеванием персонала.

Медицинские работники, заразившиеся теми или иными инфекционными болезнями, не должны контактировать с больными в течение всего периода, когда они могут служить источником распространения возбудителя. Часто недооценивается опасность возникновения паронихии и других гнойных очагов, вызываемых S. aureus или стрептококками группы А. Забывают также и о том, что при контакте с носителями вируса опоясывающего лишая у чувствительных к этой инфекции лиц может развиться ветряная оспа.

Скрининг при поступлении больного в лечебное учреждение. В том случае, если в госпитализации в определенное медицинское учреждение нуждается больной с уже имеющейся инфекционной болезнью или больной, находящийся в инкубационном периоде, помещение его в лечебное учреждение должно быть отложено до тех пор, пока не закончится заразительный период болезни. Скрининг на наличие контагиозных инфекций при поступлении в медицинское учреждение особенно важен для педиатрических отделений, онкологической и трансплантационной служб, в которых могут быть сконцентрированы больные с нарушениями иммунного статуса. Для таких больных чрезвычайно опасными могут оказаться даже такие инфекции, как ветряная оспа или корь, которым обычно не придают особого значения.

Меры по предупреждению заражения. Каждому патогенному микроорганизму свойственны характерные для него пути распространения, и на основании знания этих особенностей могут быть разработаны соответствующие меры предосторожности, позволяющие предвидеть ситуацию и управлять ею. Процедуры по выделению возбудителя требуют длительного времени, дорогостоящи и при строгом их соблюдении могут в значительной мере помешать своевременному оказанию помощи больному. Их следует применять только в случаях крайней необходимости и только на самый короткий период при условии хорошо налаженной медицинской помощи. Обычно используются следующие приемы по выделению возбудителя и меры предосторожности:

1. Строгая изоляция больного в случаях, когда возможно аэрогенное или контактное распространение инфекции, например при оспенной пневмонии.

2. Респираторная изоляция в случаях, когда инфекционный агент содержится в воздушных аэрозолях, у которых размер частиц соответствует размеру вдыхаемых частиц, как, например, при туберкулезе.

3. Соблюдение предосторожности при наличии кожных ран, когда прямой или непрямой контакт с инфицированными кожными очагами или загрязненной одеждой может привести к трансмиссии микроорганизмов, например, при стафилококковой раневой инфекции.

4. Соблюдение мер предосторожности в случае наличия кишечных инфекций, при которых передача возбудителя происходит фекально-оральным путем и основные усилия должны быть направлены на предотвращение контакта с предметами, загрязненными фекалиями, например, при гепатите А.

5. Защитная (обратная) изоляции, когда меры предосторожности направлены на защиту чрезвычайно чувствительного к инфекции больного с нарушенными защитными механизмами от микроорганизмов, циркулирующих в окружающей среде, например, для больных с ожогами.

6. Соблюдение мер предосторожности при манипуляциях с кровью, когда передача инфекции осуществляется при случайном проникновении инфицирующего агента через кожу или слизистые оболочки в кровь, например, при гепатите В.

7. Соблюдение мер предосторожности, направленных на ограничение передачи бактерий с множественной лекарственной устойчивостью другим больным.

Если же профилактические меры оказались неэффективными, необходимо соблюдать следующие принципы.

1. Предотвратить дальнейшее распространение болезни, изолировав больного или, если позволяет его состояние, прервав пребывание в стационаре.

2. Выявить все контакты данного больного и определить их чувствительность к инфекции и степень возможного заражения.

3. Принять все доступные профилактические меры в отношении лиц, подвергшихся возможному заражению.

4. Разработать план предупреждения распространения инфекционного агента лицами, чувствительными к инфекции, основывающийся на значении эпидемиологии данной инфекции, эффективности и доступности различных мер по борьбе с ней и возможных последствий ее дальнейшего распространения.

Методы, обычно применяемые для ограничения распространения контагиозных болезней лицами, чувствительными к инфекции, включают: как можно более раннюю выписку больного из стационара; изоляцию лиц, бывших в контакте с больным на протяжении заразительного периода болезни; объединение всех лиц, чувствительных к данной инфекции и подвергшихся контакту с больным (включая обслуживающий персонал), и лечение их (хотя такое объединение затруднительно, оно остается важным мероприятием, позволяющим контролировать внутрибольничные вспышки ветряной оспы и эпидемической диареи).

Прогноз. Большинство внутрибольничных инфекций — это болезни, связанные с прогрессом медицины, и возрастающая ориентация современной медицины на более интенсивное использование техники, как в области диагностики, так и в области терапии, позволяет предположить, что риск заражения больных внутрибольничной инфекцией будет продолжать увеличиваться. С другой стороны, уже установлены многие факторы, способствующие развитию внутрибольничной инфекции, и разработаны меры борьбы с ними. В связи с этим особую роль играет проведение в жизнь таких мероприятий по борьбе с инфекцией, как соблюдение режима мытья рук, дезинфекции катетеров, ограничения применения антибиотиков.

Список литературы

Bennett J. V., Brachman P. S. (Eds.) Nosocomial Infections. — Boston: Little, Brown, 1979.

Committee on Immunizations: Guide for Adult Immunization. — Philadelphia: American College of Physicians, 1985.

Conte J. E. Jr et al. Infection control guidelines for patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). —New Engl. J. Med., 1983, 309, 740.

Cooper G. L., Hopkins C. C Rapid diagnosis of intravascular catheter-associated infection by direct gram staining ofcatheter segments.— New Engl. J. Med., 1985, 312, 1142.

Dixon R. E. (Ed.) Symposium on nosocomia! infections.— Amer. J. Med., 1981, 70, 379, 478, 631, 744, 899, 986.

Garner J. S., Simmons B. P. CDC guidelines for isolation precautions in hospitals. — Infect. Contr., 1983, 4, 249.

Haley R. W. et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. — Amer. J. Epidemiol., 1985, 121, 182.

Kim K-H. et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis.--J. Infect. Dis., 1981, 143, 42.

Meyer R. D. Legionella infections: A review of five years of research.— Rev. Infect. Dis., 1983, 5, 258.

ГЛАВА 86

СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК

Дэвид К. Дейл, Роберт Г. Петерсдорф
(David C. Dale, Robert G. Petersdorf)

Определение. Септический шок характеризуется недостаточной перфузией тканей вследствие бактериемии, чаще всего обусловленной грамотрицательными кишечными бактериями. У большинства больных отмечают гипотензию, олигурию, тахикардию, тахипноэ и лихорадочное состояние. Циркуляторная недостаточность обусловливается диффузным повреждением клеток и тканей, а также застоем крови в микроциркуляторном русле.

Этиология и эпидемиология. Септический шок может быть вызван грамположительными микроорганизмами, преимущественно стафилококками, пневмококками и стрептококками, но чаще он развивается при бактериемии в результате инфекции грамотрицательными возбудителями. К ним относятся кишечная палочка, клебсиелла,. другие энтеробактерии, протей, синегнойные палочки и Serratia. К важной причине септического шока относится также бактериемия при заражении менингококками или грамотрицательными анаэробными бактероидами. При вызванной грамотрицательными возбудителями бактериемии шоковый синдром не обусловлен проникновением в кровоток бактерий как таковых, он развивается под воздействием микробных токсинов. Наиболее изучен из этих токсинов в настоящее время эндотоксин, представляющий собой вещество липополисахаридной природы бактериальной стенки.

Грамотрицательная бактериемия и септический шок развиваются главным образом у стационарных больных обычно на фоне основного заболевания, при котором отмечается проникновение возбудителей инфекции в кровь. К числу предрасполагающих факторов относят сахарный диабет, цирроз печени, лейкоз, лимфому или распространенную карциному, противоопухолевые химиотерапевтичет ские средства и иммуиодепрессанты, а также целый ряд хирургических процедур и инфекции мочевыводящих, желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта. Группы особого риска составляют новорожденные, беременные и лица пожилого возраста с нарушением мочевыделения в результате патологии предстательной железы. Частота случаев сепсиса при бактериемии грамотрицательными микроорганизмами увеличивается, и в настоящее время в некоторых крупных городских больницах она составляет 12 на 1000 госпитализированных больных. Наряду с указанными факторами увеличению масштабов этой серьезной проблемы способствуют широкое использование антибиотиков, глюкокортикоидных препаратов, внутривенных катетеров, увлажнителей и другого больничного оборудования, а также увеличение продолжительности жизни больных с хроническими болезнями (см. гл. 84 и 85).

Патогенез, патологические анатомия и **физиология.** Бо́льшая часть вызывающих грамотрицательный сепсис бактерий — это обычные комменсалы желудочно-кишечного тракта, из которого они могут распространяться по прилегающим тканям, например, при перитоните в результате перфорации аппендикса, либо могут мигрировать из области промежности в уретру или мочевой пузырь. Грамотрицательная бактериемия обычно развивается на фоне локальной первичной инфекции мочеполовых и желчевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта или легких и значительно реже на фоне инфекции кожи, костей и суставов. У больных с ожогами и при лейкозе входными воротами инфекций часто бывают кожа или легкие. Во многих случаях, особенно у больных с изнуряющими болезнями, циррозом и раком, выявить первичный очаг инфекции не удается. Если при бактериемии происходит метастатическое поражение отдаленных участков тела, то в них формируются классические абсцессы. Однако чаще результаты аутопсии при грамотрицателыюм сепсисе свидетельствуют прежде всего о первичном очаге инфекции и поражении органов-мишеней, а именно: отек, кровоизлияния и образование гиалиновых мембран в легких, канальцевый или корковый некроз почек, очаговый некроз миокарда, поверхностное изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, тромбы в капиллярах многих органов.

Основные механизмы патофизиологии. Септический шок развивается в результате воздействия бактериальных продуктов на клеточные мембраны и компоненты систем свертывания крови и комплемента, что приводит к повышению свертываемости, повреждению клеток и нарушению кровотока, особенно микроциркуляции. Экспериментальные данные по введению бактерий и эндотоксина свидетельствуют о том, что многие из этих реакций начинаются одновременно. Большинство современных представлений о патофизиологии септического шока основываются на результатах изучения влияния бактериального эндотоксина и его токсического компонента, липида А.

Эндотоксин и другие бактериальные продукты активируют фосфолипазы клеточной мембраны, что приводит к высвобождению арахидоновой кислоты и стимулирует синтез и выход лейкотриенов, протагландинов и тромбоксанов. В содержащих фосфолипазу A_2-клетках (например, нейтрофилы, моноциты, тромбоциты) образуется также фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ). Эти медиаторы воспаления оказывают большое воздействие на вазомоторный тонус, проницаемость мелких сосудов и агрегацию лейкоцитов и тромбоцитов. Например, тромбоксан Аг и простагландин F2» вызывают заметное сужение легочных сосудов, лейкотриены С4 и D4 повышают проницаемость мелких сосудов, а лейкотриен В4 и ФАТ способствуют агрегации и активации нейтрофилов. Несмотря на то что противоположные действия и взаимодействия этих веществ представляют собой очень сложный процесс, их суммарный эффект на развитие шока, по-видимому, весьма значителен (см. гл. 68 «Простагландины и эйкозаноиды»).

Микроорганизмы активируют классический путь комплемента, а эндотоксин активирует альтернативный путь; при этом оба пути приводят к образованию С3а и С5а, влияющих на агрегацию лейкоцитов и тромбоцитов и на сосудистый тонус. Активация комплемента, образование лейкотриена и прямые воздействия эндотоксина на нейтрофилы обусловливают накопление этих воспалительных клеток в легких, высвобождение содержащихся в них ферментов и продукции токсичных кислых радикалов, повреждающих легочный эндотелий и вызывающих синдром острой дыхательной недостаточности. Активация системы свертывания приводит к образованию тромбина и формированию тромбов в микроциркуляторном русле многих тканей.

Грамотрицательные бактерии или эндотоксин стимулируют высвобождение катехоламинов и глюкокортикоидов из надпочечников, гистамина из тучных клеток и серотонина из тромбоцитов. Секреция опиоилов в центральной нервной системе, образование брадикинина из кининогена и продукция сосудоактивного арахидоната происходят во многих клетках, одновременно. Тахикардия, гипотензия и развивающийся циркуляторный коллапс представляют собой результат комбинированного воздействия веществ. Их ингибиторы и антагонисты используются в клинике для того, чтобы изменить течение септического (пока. В настоящее время признано, что инъекция глюкокОртикостероидов перед введением эндотоксина экспериментальным животным обеспечивает защитный эффект, который связан, как полагают, с блокированием высвобождения арахидоновой кислоты из клеточных мембран. Если вначале вводят эндотоксин, эффект после инъекции глюкокортикоидов выражен в значительно меньшей степени. Секреция опиоидов, т. е. р-эндорфинов и энкефалинов, может сыграть решающую роль в развитии шокового состояния. Результаты некоторых экспериментов свидетельствуют о том, что налоксон, антагонист опиатов, значительно усиливает функцию сердечно-сосудистой системы.

Септический шок сопровождается повреждением клеток и наступлением смерти в результате прямого воздействия эндотоксина и других продуктов бактериального происхождения, непрямого воздействия эндогенных медиаторов, а также тканевой аноксии. Особенно подвержен этим воздействиям эндотелий сосудов; экспериментальные данные свидетельствуют о диффузном повреждении, вакуолизации и десквамации этих клеток. Аноксия и высвобождение гормонов (например, катехоламинов, глюкагона, инсулина, глюкокортикоидов) вызывают резкий сдвиг условий тканевого метаболизма от аэробных к анаэробным изменениям и метаболизма жиров, катаболизма белков, гипогликемию, молочнокислый ацидоз. Многие клинические последствия септического шока обусловлены этими метаболическими изменениями.

Нарушения гемодинамики. На раннем этапе развития шока кровь скапли-

вается в капиллярном русле, а белки плазмы пропотевают в инстерстициальную жидкость. Это в свою очередь приводит к резкому уменьшению эффективного объема циркулирующей крови, снижению сердечного выброса, а также системной артериальной гипотензии. В дальнейшем повышается активность симпатической нервной системы, сужаются сосуды и избирательно уменьшается приток крови в сосуды, внутренних органов и кожи. Если недостаточная перфузия жизненно важных органов продолжается, наступают метаболический ацидоз и тяжелые повреждения паренхиматозных органов, и шок становится необратимым. У человека особенно чувствительны к эндотоксину почки и легкие; при этом раньше всего развиваются олигурия и тахипноэ, а в ряде случаев отек легких. В целом на ранних стадиях шока сердце и головной мозг повреждаются в меньшей степени, поэтому сердечная недостаточность и кома относятся к поздним и часто терминальным проявлениям шокового синдрома. Имеются также экспериментальные данные о том, что после введения живых грамотрицательных бактерий вокруг капиллярного русла чувствительных органов происходит значительное артериовенозное шунтирование крови. Это усиливает тканевую аноксию. В некоторых случаях поврежденные клетки, по-видимому, не в состоянии использовать доступный кислород. Общий результат недостаточной перфузии тканей заключается в резком уменьшении артериовенозной (АВ) разницы в содержании кислорода и молочнокислой ацидемии.

На ранних стадиях септического шока обычно в первую очередь расширяются сосуды и увеличивается сердечный выброс, уменьшается системное сопротивление сосудов и снижается центральное венозное давление, увеличивается ударный объем. В противоположность этому на поздних стадиях преобладают сужение сосудов с увеличением их системного сопротивления, уменьшение сердечного выброса, снижение центрального венозного давления и уменьшение ударного объема. При обследовании больших групп больных с септическим шоком были выявлены определенные типы клинических и лабораторных нарушений: 1) не измененные сердечный выброс, объем крови, скорость циркуляции, не измененное или повышенное центральное венозное давление, не измененные или повышенные значения pH, сниженное сопротивление периферических сосудов; кожа при этом теплая и сухая; несмотря на гипотензию, олигурию и молочнокислую ацидемию, прогноз в целом благоприятный; полагают, что шок в этом случае обусловлен шунтированием крови через артериовенозные анастомозы, что приводит к нарушению перфузии жизненно важных органов; 2) низкие объем крови и центральное венозное давление, высокий уровень гематокрита, повышенное сопротивление периферических сосудов, низкий сердечный выброс, гипотензия, олигурия при умеренном повышении уровня лактата в крови и не измененном или несколько повышенном значении pH; возможно, что до развития бактѐремии у этих больных была некоторая гиповолемия, и прогноз у них достаточно благоприятный при условии восстановления внутрисосудистого объема крови, лечения соответствующими антибиотиками, устранения или дренирования септических очагов и назначения сосудоактивных лекарственных веществ; 3) не измененный объем крови, высокое центральное венозное давление, не измененный или высокий сердечный выброс, сниженное сопротивление периферических сосудов на фоне выраженного метаболического ацидоза, олигурии и очень высокий уровень лактата в крови, свидетельствующий о недостаточной перфузии тканей или недостаточном усвоении кислорода; несмотря на то что руки и ноги у этих больных теплые и сухие, прогноз в этих случаях неблагоприятный; 4) низкий объем крови, центральное венозное давление и сердечный выброс, выраженные декомпенсированный метаболический ацидоз и молочнокислая эпидемия; руки и ноги у этих больных холодные на ощупь и цианотичные. Прогноз в этих случаях крайне неблагоприятный.

Эти данные свидетельствуют о разных стадиях септического шока: от гипервентиляции, дыхательного алкалоза, расширения сосудов повышенного или не измененного сердечного выброса на раннем этапе до снижения перфузии с выраженными молочнокислой ацидемией и метаболическим ацидозом, низким сердечным выбросом, а также незначительной АВ кислородной разницей на необратимом позднем этапе шока. Более того, у некоторых больных корреляция между исходом шокового состояния и гемодинамическими нарушениями невелика.

Осложнения. Нарушения процессов коагуляции. У большин-

ства больных с септическим шоком отмечается дефицит ряда свертывающих факторов вследствие их повышенного потребления. Этот синдром получил название диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Его патогенез состоит в активации внутренней системы свертывания посредством фактора XII (фактор Хагемана) с последующим отложением склеенных фибрином тромбоцитов на капиллярных тромбах, образовавшихся в результате генерализованной реакции Шварцманна. Формирование склеенных фибрином тромбоцитных масс типично для ДВС, характеризующегося снижением уровня факторов II, V и VIII, уменьшением количества фибриногена и тромбоцитов. Возможно развитие умеренного фибринолиза с появлением продуктов расщепления. Эти нарушения процессов свертывания встречаются в той или иной степени у большинства больных с септическим шоком, однако клинически кровотечение обычно отсутствует, несмотря на то что иногда появляются геморрагии вследствие тромбоцитопении или дефицита свертывающих факторов. Более серьезным последствием прогрессирующего ДВС бывает образование капиллярных тромбов, в частности в легких. Если признаки кровотечения отсутствуют, при коагулопатии не требуется специальное лечение, она спонтанно разрешается по мере лечения по поводу шока.

Дыхательная недостаточность. К важнейшим причинам смерти больных с шоком относится дыхательная недостаточность, особенно после коррекции нарушений гемодинамики. Существенными факторами в развитии острой дыхательной недостаточности (ОДН) служат отек легких, кровоизлияния, ателектаз, образование гиалиновых мембран и формирование капиллярных тромбов. Выраженный отек легких может быть следствием заметного повышения проницаемости капилляров. Он может развиться и при отсутствии сердечной недостаточности. Дыхательная недостаточность может возникнуть и нарастать даже после того, как исчезнут другие нарушения. Уровень легочного сурфактанта снижается при прогрессивном снижении дыхательной функции легких.

Почечная недостаточность. Олигурия развивается на ранней стадии шока и, вероятно, бывает обусловлена уменьшением внутрисосудистого объема крови и недостаточной перфузией почек. Если последняя остается недостаточной, развивается острый канальцевый некроз. Иногда наступает некроз коркового слоя, подобный тому, который встречается при генерализованном феномене Швартцмана.

Сердечная недостаточность. У многих больных с септическим шоком развивается недостаточность функции миокарда, даже если до наступления шока они не страдали болезнью сердца. На основании экспериментальных данных полагают, что сердечная недостаточность развивается под воздействием вещества, образующегося в результате активности лизосомальных ферментов в зоне тканевой ишемии. Это вещество получило название фактора депрессии миокарда (ФДМ). Функционально патология проявляется как левожелудочковая недостаточность, о чем свидетельствует повышение давления в левом желудочке в конце диастолы.

Нарушения функций других органов. Часто определяются поверхностные изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что проявляется кровотечением, а также и нарушения функций печени в виде гипопротромбинемии, гипоальбуминемии и умеренно выраженной желтухи.

Клинические проявления и данные лабораторных исследований. Бактериемия при инфекции грамотрицательными возбудителями обычно начинается остро с озноба, лихорадочного состояния, тошноты, рвоты, диареи и прострации. По мере развития шока к ним присоединяются тахикардия, тахипноэ, гипотензия, руки и ноги больного становятся холодными на ощупь и бледными, часто цианотичными, больной заторможен, появляется олигурия. Шок, вызванный грамотрицательными возбудителями, при выраженной клинической картине диагностировать легко, однако иногда клинические признаки могут быть стертыми, особенно у престарелых, ослабленных больных или у детей. Гипотензия неясного генеза, нарастающая спутанность сознания и дезориентация или гипервентиляция могут стать единственным ключевым моментом для диагностики септического шока. У некоторых больных отмечается гипотермия, а отсутствие лихорадки часто мешает распознать болезнь. Появляющаяся иногда желтуха свидетельст-

вует об инфекции желчных путей, внутрисосудистом гемолизе или токсическом гепатите. По мере прогрессирования шока сохраняется олигурия, начинают нарастать признаки сердечной и дыхательной недостаточности и коматозного состояния. Смерть обычно наступает в результате отека легких, вторичной генерализованной аноксемии вследствие дыхательной недостаточности, сердечной аритмии, ДВС с кровотечением, аноксии головного мозга или в результате комбинации этих факторов.

Лабораторные данные резко варьируют и во многих случаях зависят от причины, вызвавшей шоковый синдром, а также от стадии шока. Показатель гематокрита часто повышен и по мере восстановления объема циркулирующей крови становится меньше нормы. Обычно отмечается лейкоцитоз (число лейкоцитов составляет 15-—30- 10^9/л) со сдвигом формулы белой крови влево. Однако число лейкоцитов может быть в пределах нормы, а у некоторых больных отмечается лейкопения. Число тромбоцитов обычно уменьшается, протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время может быть изменено, что отражает потребление свертывающих факторов.

В моче специфических изменений не отмечается. Вначале ее удельная плотность бывает высокой; если олигурия продолжается, развивается изостенурия. Уровни азота мочевины в крови (АМК) и креатинина повышены, а клиренс креатинина уменьшен.

Одновременное определение осмотического давления мочи и плазмы может быть использовано для распознавания угрожающей почечной недостаточности. Если осмотическое давление мочи превышает 400 мОсмоль, а соотношение осмотического давления мочи и плазмы превышает 1,5, функция почек сохранена и олигурия, вероятно, обусловлена снижением, объема циркулирующей крови. С другой стороны, осмотическое давление менее 400 мОсмоль и соотношение давления мочи и плазмы менее 1,5 свидетельствуют о почечной недостаточности. Наряду с этим судить о преренальной азотемии можно по таким показателям, как уровень натрия в моче менее 20 моль/л, соотношение креатинина в моче и сыворотке более 40 или соотношение азота мочевины в крови и креатинина в сыворотке более 20. Типы электролитных нарушений значительно меняются, однако при этом выявляется тенденция к гипонатриемии и гиохлоремии. Уровень калия в сыворотке может быть высоким, низким или оставаться в пределах нормы. Концентрация гидробикарбоната обычно бывает невелика, а уровень лактата в крови повышается. Низкий показатель pH крови и высокий уровень в ней лактата относятся к наиболее достоверным признакам недостаточной перфузии тканей.

В начале эндотоксинового шока определяется дыхательный алкалоз, проявляющийся низким показателем Pco_2, и высоким pH артериальной крови, вероятно, в результате прогрессирующей аноксемии и выведения углекислоты на фоне гипервентиляции легких, направленной на компенсацию молочнокислой эпидемии. По мере прогрессирования шока развивается метаболический ацидоз. Нередко бывает резко выражена аноксемия, с Po_2 ниже 70 мм рт. ст. На ЭКГ обычно отмечают снижение сегмента *ST,* отрицательный зубец *Т* и разные виды аритмий, в связи с чем может быть ошибочно поставлен диагноз инфаркта миокарда.

До начала лечения у больных с септическим шоком в посевах крови обнаруживают возбудителей болезни, однако бактериемия может быть непостоянной, и результаты посева крови в ряде случаев могут быть отрицательными. Более того, результаты бактериологических исследований могут быть искажены, поскольку многие больные к моменту обследования успевают принять противомикробные препараты. Отрицательные результаты не исключают диагноза септического шока. Результаты посева материала из первичного очага инфекции могут способствовать установлению диагноза, однако они могут быть искажены под влиянием предшествующей химиотерапии. Способность эндотоксина коагулировать кровь подковообразного краба мечехвоста Limulus представляет собой основу теста на эндотоксинемию, однако он недоступен для широкого использования и поэтому имеет ограниченное клиническое применение.

Диагноз. При ознобе у больного, лихорадке и выявлении явного очага инфекции распознать септический шок нетрудно. Однако ни одного из этих призна-

ков может не быть. У лиц пожилого возраста и особенно у ослабленных больных инфекция может не сопровождаться лихорадочным состоянием. У больного, у которого отсутствуют рентгенологические изменения в легких, но спутано сознание и он дезориентирован на фоне гипервентиляции, причина его не ясна, следует подумать о септическом шоке. Чаще всего его путают с такими болезнями, как эмболия легочных сосудов, инфаркт миокарда, тампонада сердца, расслойка аорты, а также «немые» кровотечения.

Течение. В основе рационального лечения при сепатическом шоке лежит тщательное наблюдение за больным. Весьма полезна непрерывная регистрация клинических данных. У постели больного особенно важно следить за четырьмя основными показателями:

1. Состояние легочного кровотока (и желательно функцию левого желудочка) контролируют с помощью катетера Свана — Ганца. Давление в легочных сосудах выше 15—18 см вод. ст. свидетельствует о застойных явлениях. При отсутствии катетера Свана — Ганца необходимо измерять центральное венозное давление (ЦВД). Введение катетера в крупные вены или в правое предсердие позволяет получить точные данные о связи между состоянием правого желудочка и объемом циркулирующей крови, что дает возможность регулировать объем вводимой жидкости. Центральное венозное давление выше 12—14 мм вод. ст. указывает на некоторую опасность продолжения введения жидкостей и угрозу развития внезапного отека легких. Весьма важно следить за тем, чтобы кровоток через катетер был свободный и чтобы катетер не находился в правом желудочке. Каждому больному с септическим шоком необходимо ввести катетер либо Свана — Ганца, либо для измерения ЦВД.

2. Пульсовое давление позволяет оценить величину ударного объема сердца.

3. Сужение кожных сосудов свидетельствует о сопротивлении периферических сосудов, хотя и не отражает полностью нарушения кровотока в почках, мозге или кишечнике.

4. Почасовое измерение объема выделенной мочи позволяет контролировать уровень кровотока во внутренних органах и степень их перфузии. Обычно для этого требуется введение постоянного мочевого катетера.

Перечисленные показатели достаточно полно отражают состояние больных с септическим шоком и позволяют проводить рациональное лечение. Результаты непрямого измерения артериального давления не позволяют точно определить состояние гемодинамики, поскольку при этом перфузия жизненно важных органов может быть адекватной у больных с гипотензией; и наоборот, у некоторых больных, у которых АД находится в пределах нормы, могут развиться застой крови и недостаточный кровоток в сосудах внутренних органов. Могут быть полезны результаты прямого измерения АД, но проводить его на практике необязательно. При возможности этих больных следует лечить в отделениях интенсивной терапии в больницах, в которых лаборатории оснащены оборудованием для определения pH артериальной крови, ее газового состава, количества в ней лактата, а также функции почек и уровня электролитов в крови.

Лечение. Поддержание дыхательной функции. У многих больных с септическим шоком Po_2 артериальной крови заметно снижено. В связи с этим им с самого начала важно обеспечить свободное дыхание и поступление кислорода через носовой катетер, маску или трахеостому. Вентиляцию легких обеспечивают уже на ранних стадиях шока для того, чтобы предупредить развитие ацидоза и гипоксии.

Восстановление объема циркулирующей крови. Ориентируясь на показатели ЦВД или давление в легочных сосудах, необходимо восстановить объем циркулирующей крови путем введения крови (при анемии), плазмы или других коллоидных растворов. С этой целью предпочтительнее использовать сывороточный альбумин человека, равно как и соответствующие растворы электролитов, прежде всего декстрозу на изотоническом растворе хлорида натрия и гидрокарбонат (последний имеет преимущество перед лактатом при лечении больного с ацидозом). В большинстве случаев гидрокарбонат вводят для того, чтобы довести pH крови примерно до 7,2—7,3, но не выше. Требуемое для лечения количество жидкости может значительно превышать объем крови в норме и достигает 8-12 л всего за несколько часов. Большие количества жид-

кости могут потребоваться даже в тех случаях, когда сердечный индекс находится в пределах нормы. При гипотензии олигурия не служит противопоказанием для продолжения интенсивного введения жидкостей. С целью предупреждения отека легких в тех случаях, когда ЦВД достигает примерно 10—12 см вод. ст., а давление в легочной артерии 16—18 см вод. ст., следует ввести фуросемид с целью усиления диуреза.

Лечение антибиотиками. До начала лечения необходимо произвести посевы крови и соответствующих жидкостей и экссудатов. Препараты следует вводить внутривенно, при этом желательно использовать бактерицидные антибиотики. При получении результатов посевов крови и проб на чувствительность следует назначить один из соответствующих антибиотиков, рекомендуемых при конкретлых инфекциях, обзор которых приведен в гл. 88. При отсутствии данных о возбудителе в основу начальной терапии должен быть положен принцип выбора препарата с максимально широким спектром действия и эффективного при инфекции наиболее вероятным возбудителем. Большую помощь при начальном выборе противомикробных препаратов может оказать анализ клинических данных. Например, если у молодой женщины отмечаются дизурия, ознобы, боли в боковых отделах живота и септический шок, то, по-видимому, бактериемия у нее вызвана кишечной палочкой. У больного с ожогами причиной грамотрицательного сепсиса, вероятно, служат синегнойные бактерии. Во время эпидемий гриппа препараты следует выбирать с учетом их действия на золотистый стафилококк, поскольку он часто вызывает тяжелые бактериальные суперинфекции и пневмонии.

Если этиология септического шока не установлена, следует одновременно назначить лечение гентамицином (или тобрамицином) и цефалоспорином или устойчивыми к пенициллиназе препаратами пенициллина; многие врачи к этим препаратам добавляют карбенициллин. Ввиду токсического действия на вестибулярную часть **VIII** пары черепных нервов гентамицин, томбрамицин и другие аминогликозиды следует с осторожностью назначать больным с олигурией. При подозрении на инфекцию бактероидами к этим препаратам можно добавить хлорамфеникол (левомицетин), 7-хлорлинкомицин (клиндамицин) или карбенициллин. Получив результаты посевов, в лечение вносят необходимые поправки.

Хирургическое вмешательство. У многих больных с септическим шоком выявляют абсцессы, инфаркты или некроз кишечника, воспаление желчного пузыря, инфицирование матки, пионефроз или другие очаговые воспалительные процессы, при которых требуется хирургический дренаж или удаление. Как правило, для успешного лечения больного с шоком необходимо хирургическое вмешательство даже в тех случаях, когда его состояние крайне тяжелое. Не следует откладывать операцию с тем, чтобы стабилизировать его состояние, так как оно в этих случаях продолжает ухудшаться до тех пор, пока не будет удален или дренирован септический очаг.

Сосудоактивные препараты. Обычно септический шок сопровождается максимальной стимуляцией альфа-адренергических рецепторов, поэтому прессорные агенты, действующие путем их стимуляции (норадреналин, левартеринол и метараминол), как правило, не показаны. При септическом шоке эффективными оказались две группы препаратов: стимуляторы бета-рецепторов (особенно изопротеренол и дофамин) и блокаторы альфа-рецепторов (феноксибензамин и фентоламин).

Дофамин гидрохлорид широко применяется для лечения больных с шоком. В отличие от других сосудоактивных средств он повышает почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, экскрецию натрия, а также выделение мочи. Эффект отмечается при введении низких доз препарата (1—2 мкг/кг в 1 мин). В дозе 2—10 мкг/(кг • мин) он стимулирует бета-рецепторы сердечной мышцы с последующим увеличением сердечного выброса, но без повышения частоты сердечных сокращений или артериального давления, в дозе 10—20 мкг/(кг - мин) несколько стимулирует альфа-рецепторы, вслед за чем повышается АД. При дозе более 20 мкг/(кг • мин) преобладающей становится стимуляция альфа-рецепторов, при этом сосудосуживающее действие может нейтрализовать дофаминергический эффект на сосуды почек и других внутренних органов. Лечение следует начинать с дозы 2—5 мкг/(кг • мин) при дальнейшем ее увеличении до тех пор, пока не усилится выделение мочи и не нормализуется артериальное давление. У большинства больных эффективна доза 20 мкг/(кг- мин)

или менее. К побочным реакциям относят эктопические нарушения ритма, тошноту и рвоту и иногда тахикардию. Они обычно нивелируются при уменьшении дозы препарата.

Изопротереиол противодействует спазму артериальных и венозных сосудов в микроциркуляторном русле путем прямого сосудорасширяющего действия. Наряду с этим он оказывает прямое инотропное действие на сердце. Сердечный выброс увеличивается путем стимуляции миокарда и снижения нагрузки на сердце в результате уменьшения сопротивления периферических сосудов. В среднем для взрослого человека доза изопротеренола составляет 2—8 мкг/мин. При его введении могут возникнуть желудочковые аритмии, а в тех случаях, когда введение жидкости не соответствует степени уменьшения спазма сосудов, признаки шока могут усилиться.

Феноксибензамин, адренолитическое средство, влияет на центральное венозное давление путем снижения сопротивления сосудов и повышения эффективности кровотока. Таким образом, он вызывает перераспределение крови. Усиливается ее отток из легких, уменьшается отек легких и усиливается газообмен, снижаются ЦВД и остаточное диастолическое давление в левом желудочке, повышается сердечный выброс, уменьшается сужение периферических венозных сосуда*. Препарат рекомендуется вводить внутривенно в дозе 0,2—2 мг/кг. Малые дозы можно вводить струйно, а большие в течение 40—60 мин. Одновременно следует вводить жидкости с тем, чтобы компенсировать увеличение пропускной способности венозных сосудов, в противном случае будут нарастать явления шока. Феноксибензамин (на момент публикации для использования в этих целях он не был разрешен Управлением по пищевым продуктам и лекарственным средствам) недоступен для практического применения, а опыт по использованию фентоламина недостаточен для того, чтобы его можно было рекомендовать для широкого клинического использования.

Лечение диуретиками и сердечными гликозидами. Весьма важно поддерживать мочевыделение с тем, чтобы предупредить некроз почечных канальцев. По восстановлении объема циркулирующей крови следует назначить диуретик, предпочтительно фуросемид, чтобы количество ежечасно выделяемой мочи превышало 30—40 мл/ч. Больным, у которых, несмотря на повышенное ЦВД или давление в сосудах легких, сохраняется гипотензия, может помочь дигоксин, однако вводить его следует осторожно, ввиду частых изменений кислотно-основного равновесия, гиперкалиемии и нарушений функции почек при септическом шоке.

Глюкокортикоиды. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют в пользу кортикостероидных препаратов при проявлениях эндотоксинемии и септического шока. Стероиды, по-видимому, защищают клеточные мембраны от повреждений, вызываемых эндотоксинами, предупреждают трансформацию арахидоновой кислоты в ее сосудоактивных производных, уменьшают агрегацию тромбоцитов и высвобождение во внеклеточное пространство ферментов из лейкоцитов. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что стероиды могут также непосредственно снижать сопротивление периферических сосудов. Из-за сложности клинической картины у больных с эндотоксическим шоком довольно трудно доказать безусловную эффективность стероидных препаратов. В некоторых контролируемых исследованиях была показана эффективность метилпреднизолона (30 мг/кг) или дексаметазона (3 мг/кг), если препарат назначали при первых же признаках шока. При крайне тяжелом состоянии больного препарат вводили повторно в той же дозе через 4 ч. Результаты этих исследований и опыт специалистов многих центров свидетельствуют в пользу раннего назначения больших доз стероидов в течение относительно небольшого периода (24—48 ч). В поздние стадии септического шока стероиды, вероятно, неэффективны. Длительное лечение ими сопряжено с серьезными проблемами, такими как гипергликемия, желудочно-кишечные кровотечения и др., в связи с чем их использования следует избегать.

Другие методы лечения. При кровотечениях в зависимости от причины нарушений свертываемости следует переливать цельную кровь, свежезамороженную плазму, криопреципитат или тромбоцитную массу. На стадии экспериментального изучения находятся налоксон, ингибиторы синтеза простагландина, а также простациклина. Использование при диссеминированном внутрисосудистом свертывании гепарина остается противоречивым и рискованным методом. Лечение боль-

ных с бактериемией, обусловленной грамотрицательными возбудителями, с помощью гипербарической оксигенации не дало каких-либо определенных результатов.

Прогноз и профилактика болезни. Применение перечисленных методов лечения обеспечивает по меньшей мере временно выживание большинства больных. О его эффективности свидетельствуют: 1) коррекция мозговых функций и улучшение общего состояния; 2) уменьшение выраженности периферического цианоза; 3) потепление кожи рук и ног; 4) объем мочи 40—50 мл/ч; 5) повышение пульсового давления; 6) нормализация ЦВД и давления в легочной артерии; 7) повышение АД.

Вместе с тем конечный исход зависит от ряда других факторов. Во-первых, от возможности ликвидировать источник инфекции хирургическим методом или с помощью антибиотиков. Прогноз при инфекции мочевых путей, септическом аборте, абсцессах брюшной полости, желудочно-кишечных или желчных свищах, а также при подкожных или аноректальных абсцессах более благоприятный, нежели при локализации первичных очагов в коже или легких. Однако при обширных операциях на органах брюшной полости, проводимых по жизненным показаниям, он всегда весьма серьезен. Во-вторых, исход зависит от контактов с возбудителем в прошлом. У больных с хронической инфекцией мочевых путей бактериемия редко осложняется шоком, вызванным грамотрицательными возбудителями, возможно, в связи с тем, что у них формируется толерантность к эндотоксину бактерий. В-третьих, имеет значение основное заболевание. Если у больного с лимфомой или лейкозом септический шок развивается в период не поддающегося лечению обострения гематологического заболевания, они редко выживают; и наоборот, при достижении гематологической ремиссии существует большая вероятность успешного лечения шока. У больных с предшествующими болезнью сердца и сахарным диабетом прогноз при септическом шоке также довольно неблагоприятный. В-четвертых, важен метаболический статус. Тяжелые формы метаболического ацидоза и молочнокислой эпидемии независимо от состояния сердечной деятельности связаны с неудовлетворительным прогнозом. В-пятых, легочная недостаточность, несмотря на нормализацию гемодинамических показателей, также чревата неблагоприятным прогнозом.

Общая летальность при септическом шоке остается на уровне 50 %, однако по мере совершенствования контроля за состоянием больного и более физиологически обоснованного его лечения прогноз будет становиться более благоприятным.

Неудовлетворительные результаты лечения при септическом шоке обусловлены отнюдь не отсутствием эффективных антибиотиков или сосудоактивных препаратов. Очевидно, основное препятствие для успешного лечения заключается в запаздывании начала соответствующего лечения. Септический шок обычно распознается слишком поздно и слишком часто уже после того, как происходят необратимые изменения. Поскольку 70 % больных, у которых имеется вероятность развития септического шока, находятся в стационарах, перед тем как у них появляются признаки шока, весьма важно тщательно следить за их состоянием, проводить энергичное и раннее лечение при инфекциях, производить соответствующие хирургические операции до развития катастрофических осложнений. Особенно важно не допускать инфицирования венозных и мочевых катетеров, которые могут стать входными воротами для грамотрицательных возбудителей, вызывающих сепсис, и удалять эти катетеры у всех больных как можно быстрее при первой же возможности. Имеются предварительные данные о том, что раннее начало лечения при септическом шоке способствует более благоприятному прогнозу. И, наконец, защитное действие антисыворотки у экспериментальных животных, возможно, будет использовано при лечении человека.

Список литературы

Bernton E. W. et al. Opioids and neuropeptides: Mechanisms in circulatory shock. — Fed. Proc, 1985, 44, 290.

Bryan C S. et al. Analysis of 1186 episodes of gram-negative bacteremia in non-university hospitals. The effects of antimicrobial therapy. — Rev. Infect. Dis., 1983, 5, 629.

Houston M. C. et al. Shock diagnosis and management. — Arch. Intern. Med., 1984, 144, 1433.
Houtchens B. A., Westenskow D. R. Oxygen consumption in septic shock: Collective review. — Circ. Shock, 1984, 13, 361.
Kreger B. E. et al. Gram-negative bacteremia: III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. — Am. J. Med., 1980, 68, 322.
Kreger B. E. Gram-negative bacteremia: IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. — Am. J. Med., 1980, 68, 344.
McCabe W. R. et al. Pathophysiology of bacteremia. — Am. J. Med., 1983, 75, 225.
Mizock B. Septic shock—a metabolic perspective. — Arch. Intern. Med., 1984, 144, 579.
Parker M. M., Parrillo J. E. Septic shock: Hemodynamics and pathogenesis. — JAMA, 1983, 250, 3324.
Root R. K., Sande M. M. Septic shock. — New York: Churchill Livingstone, 1985.
Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock.— Ann. Surg., 1976, 184, 333.
Sprung C L. et. al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. — N. Engl. J. Med., 1984, 311, 1137.

ГЛАВА 87

ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ И АБСЦЕССЫ

Ян В. Хиршманн (Jan V. Hirschmann)

Общие положения. В то время, как для многих бактериальных болезней описаны специфические этиологические агенты, при некоторых из них клиническую картину определяет первичная локализация. К числу таких инфекций относятся абсцессы, инфекции мягких тканей, бактериальные эндокардиты (см. гл. 188), гнойные инфекции центральной нервной системы (см. гл. 346), инфекции мочевых путей (см. гл. 225), абсцессы легких (см. гл. 205), медиастиниты (см. гл. 214), аппендициты и аппендикулярные абсцессы (см. гл. 241), дивертикулиты (см. гл. 239), остеомиелиты (см. гл. 340) и инфекции перикарда (см. гл. 194). Инфекции этих локализаций могут вызывать многие патогенные микроорганизмы. Знание видового состава микрофлоры, вызывающей инфекции в определенных анатомических областях организма человека, позволяет проводить соответствующее лечение до получения результатов культурального исследования, так как бактериологическая идентификация возбудителей, как правило, требует длительного времени.

Этиология. Локализованная гнойная инфекция может развиваться в любом участке или органе тела человека. Она может быть следствием травмы и вторичного бактериального загрязнения; нарушения местных условий, обусловливающих тканевую чувствительность к инфекции микроорганизмами, составляющими часть нормальной флоры, к которой они обычно устойчивы; распространения по контакту из близлежащего очага или в результате метастатической имплантации, микроорганизмов, разносимых током крови или лимфы.

При соответствующих условиях сниженной активности локальных механизмов защиты макроорганизма почти любые бактерии могут вызывать инфекционный процесс. Посевы материала из открытых очагов, например, из очагов поражения кожи или из внутрибрюшных фокусов, возникающих при перфорациях желудочно-кишечного тракта, часто содержат несколько бактериальных видов. Как и следовало ожидать, в этих участках поражения наиболее часто обнаруживают нормальную микрофлору организма.

Более вероятно, что инфекционные поражения некоторых участков вызываются определенными микроорганизмами, в частности поражения кожи — стафилококками, мочевых путей — кишечными бактериями. При этом определенные особенности тканевых реакций, вызываемых некоторыми бактериальными видами, создают возможность с большой точностью распознавать по ним инфекцию. Так, стафилококки вызывают быстрый некроз и раннее нагноение очага поражения с большим количеством сливкообразного желтого гноя (см. гл. 94). Инфекции,

обусловленные р-гемолитическими стрептококками группы А (см. гл. 95), имеют тенденцию быстро распространяться по тканям, вызывая массивный отек и эритему, но относительно слабовыраженныи некроз и образование экссудата, подобного сыворотке; анаэробные бактерии (см. гл. 102) вызывают некроз и образование большого количества коричневатого гноя с неприятным запахом.

Идентификация инфекционного агента важна для выбора противомикробиой химиотерапии. Однако в тех случаях, когда инфекция развивается в определенных местах, например, в параназальных синусах или кожных язвах, или выявляется в мокроте, маловероятно, что лечение приведет к стерилизации очага инфекции. При указанных локализациях инфекции серийные посевы материала из очага поражения в процессе противомикробного лечения обычно малоинформативны, и в этом случае следует руководствоваться преимущественно клиническим состоянием процесса.

Патогенез. К факторам, предрасполагающим к развитию инфекции и ее персистенции, относятся травма, затруднение нормального дренажа (потовые железы, желчные протоки, бронхиальное дерево, мочевые пути), ишемия (инфаркт, гангрена), химическое раздражение (желудочное содержимое, желчь, введенные внутримышечно лекарственные средства), гематомы, скопления жидкости (обструкция лимфатических протоков, сердечный отек), инородные тела (пули, занозы, рубцы) и другие причины, такие как наличие стаза или турбулентности в сосудистой системе.

Инфекция мягких тканей обычно начинается с целлюлита, острого диффузного воспаления с гиперемией, отеком и лейкоцитарной инфильтрацией без некроза и нагноения или с незначительными их проявлениями. Однако у некоторых лиц это сопровождается выраженным некрозом, разжижением, скоплением лейкоцитов и детрита, нагноением, локализацией гноя и формированием одного или нескольких абсцессов. По всей вероятности, формирование абсцессов особенно характерно при развитии инфекции в предсуществующих полостях, как это имеет место в фаллопиевых трубах или легочных кистах.

Локальное распространение инфекции обычно происходит по пути наименьшего сопротивления вдоль фасциальных пространств; для адекватного хирургического лечения необходимо знание этих путей, которые будут описаны для отдельных инфекций позднее в этой главе. Распространение инфекции по лимфатическим протокам может привести к возникновению лимфангита, лимфаденита или к формированию воспалительной опухоли лимфатического узла (бубона), если нагнаиваются регионарные лимфатические узлы. Вовлечение в воспалительный процесс локальных венул или больших вен может привести к инфекционному тромбофлебиту с развитием бактериемии, септической эмболизации и системной диссеминации инфекции. Образование сосудистых очагов такого типа часто вызывают стафилококки, стрептококки и Bacleroides.

В зависимости от вида инфекционного агента и анатомии пораженного участка маленькие абсцессы могут полностью рассасываться; накопленный гной может постепенно инкапсулироваться, и сформировавшийся инфекционный фокус может персистировать в спокойном состоянии; наконец, очаг может «созреть», и содержимое его может выделиться в прилежащие ткани или на наружную поверхность тела, как это обычно происходит с фурункулами. Поверхностно расположенные гнойные фокусы обычно рассасываются с помощью спонтанного дренажа. Однако если абсцесс расположен глубоко и хорошо инкапсулирован, часто наблюдается либо персистирование свищевого хода, либо формирование хронического дренирующего синуса. Развитие персистирующих синусов в участках нагноения, вызванного обычными гноеродными бактериями, всегда указывает на вовлечение в гнойный процесс подлежащей кости или на присутствие инородного тела. Свищи, которые открываются на коже, вскоре, конечно, заселяются микроорганизмами из окружающей среды. При посевах отделяемого таких свищей почти неизменно получают рост смешанной флоры, что не дает никакой информации для этиологической диагностики заболевания. Такие исследования особенно важны при заболеваниях, для которых характерно формирование персистирующих синусов, а именно при туберкулезе и актиномикозе. При таких обстоятельствах поверхностные микробы, вегетирующие вблизи от отверстия синуса, могут замаскировывать истинную природу поражения и действительно патогенного агента.

Клинические проявления. Вторичное инфицирование раневых поверхностей и кожных язв обычно распознается в результате соответствующего обследования. Инфекции кожных покровов и подкожных тканей почти неизменно сопровождаются следующими классическими проявлениями: покраснение, уплотнение, местное повышение температуры и припухлость. Полосы покраснения, распространяющиеся проксимально и сопровождающиеся уплотнением и увеличением в размерах регионарных лимфатических узлов служат признаками лимфангита. Общие симптомы заболевания могут, отсутствовать или выражены слабо, либо проявляются лихорадкой, прострацией и лейкоцитозом.

Инфекционный процесс и нагноение в более глубоких тканях или в полостях часто вызывают болезненность и уплотнение в области воспаления, но определение точной локализации и природы очага затруднено. Дополнительную информацию дает пальпация уплотненного участка, но при этом часто мешает сопутствующее напряжение и вовлечение в процесс прилежащих структур. Иногда в таких случаях целесообразным оказывается обследование с применением анестезии органов брюшной и тазовой полостей.

При аускультации можно выявить шум трения над пораженным участком брюшины, плевры или перикарда. Предположение о наличии инфекции можно сделать по быстрому накоплению выпота в перикарде, плевре, брюшной полости или в суставной полости. Обнаружение жидкости при диафаноскопии параназальных синусов или осмотре тимианической мембраны также служит первым признаком инфекции.

В зависимости от локализации абсцесса в клинической картине заболевания доминируют разнообразные симптомы.

Первым признаком медиастинального абсцесса может быть обструкция дыхательных путей; дисфагия часто служит первым симптомом, позволяющим предположить наличие околоминдаликового перитонзиллярного или заглоточного (ретрофарингеального) абсцессов; тампонада сердца иногда является начальным признаком инфекционного поражения перикарда. Локальные признаки дисфункции особенно показательны и важны при абсцессах спинного и головного мозга, хотя абсцессы мозга могут протекать клинически бессимптомно (см. гл. 346). У некоторых больных локальные боли и уплотнение тканей или признаки дисфункции могут быть слабовыраженными, и в картине заболевания доминируют лихорадка, прострация, потеря массы тела. Повышение температуры тела может быть незначительным, лихорадка часто носит гектический характер с повторными ознобами и повышенным потоотделением в ночное время. Часто отмечается утомляемость, а потеря массы тела может развиваться настолько быстро, что в течение нескольких недель приводит к истощению. У больного с такими признаками и клиническими симптомами может быть диагностирован хронический поддиафрагмальный, паранефральный или другой абсцесс на фоне полного отсутствия каких-либо выявляемых физикальных признаков, указывающих на локализацию больших скоплений гноя. Предшествующая антимикробная терапия приводит к тому, что некоторые глубокорасположенные абсцессы дают картину хронического заболевания, проявляющегося только недомоганием, легкой утомляемостью, небольшим повышением температуры тела, незначительной анемией и ускорением СОЭ.

Флюктуация при пальпации области очага поражения является достоверным признаком того, что в очаге имеется жидкость, возможно гной, но неудачи при попытке обнаружить этот признак в процессе исследования глубжерасположенных структур не исключают нагноения или указывают на то, что пораженные структуры не инфицированы, или очаг поражения не нуждается в дренировании.

Лабораторные исследования. Наличие у больного периферического полиморфно-ядерного лейкоцитоза (часто в сочетании с абсцессом) и значительного необъяснимого повышения количества лейкоцитов указывают на наличие локализованных очагов нагноения. В зависимости от тяжести и продолжительности инфекции может наблюдаться хроническая нормоцитарная, нормохромная анемия. СОЭ почти,всегда повышена. Невысокая альбуминурия, иногда отмечаемая у лихорадящих больных, не имеет диагностического значения.

Мазки из гноя или жидкости, полученные при аспирации иглой или вскры-

тии подозреваемого очага, следует окрасить и исследовать бактериоскопически в дополнение к обязательному культуральному исследованию на наличие аэробной и анаэробной микрофлоры. Гной — плохой питательный субстрат, поэтому при посеве гноя из длительно существующих абсцессов бактерии, содержащиеся в нем, могут не дать роста. В таких случаях результаты микроскопического исследования могут быть единственным основанием для выбора адекватного химиотерапевтического режима. Неудачи при исследовании экссудата с помощью окраски по Граму являются единственным наиболее надежным критерием при выборе соответствующего лечения; как терапевт, так и хирург должны быть уверены, что это исследование проводилось.

Посевы крови часто дают положительные результаты при внутрисосудистых (септический тромбофлебит и эндокардит) и гнойных инфекциях, когда локализованные абсцессы носят метастатический характер, как это имеет место в случае стафилококковых, стрептококковых и сальмонеллезных бактериемии. Более того, различные манипуляции на любом локализованном очаге инфекции, включая хирургическое вскрытие, могут вызвать транзиторную бактериемию.

Неинвазивные технические приемы -часто оказывают помощь в диагностике абсцесса. В ходе рентгенологического исследования по косвенным признакам (необычные скопления газа, смещение органов или необычные по локализации затемнения тканей) выявляют локализованные скопления гноя. С помощью радиоизотопных исследований можно обнаружить абсцессы мозга, печени, селезенки, щитовидной железы. Изотоп цитрат галлия (^{67}Ga) избирательно концентрируется в участках нагноения. Однако он обладает способностью скапливаться также в участках асептического воспаления и в опухолевой ткани, поэтому многие исследователи считают, что сцинтиграфическое исследование с галлием имеет ограниченную ценпость в диагностике абсцессов. Сцинтиграммы, полученные с помощью меченных ^{111}In лейкоцитов, могут быть более точными. Методика применения в диагностических целях ультразвука не только полезна при верификации локализации абсцесса, но также может дать ценную информацию относительно его размеров, наличия множественных абсцессов или скоплений гноя. Очень ценные данные в отношении выявления абсцессов, особенно расположенных в мозге и брюшной полости, включая забрюшинное пространство, можно получить с помощью компьютерной томографии.

Терапевтические подходы. Наблюдения значительного симптоматического улучшения состояния больного, наступившего после самопроизвольного опорожнения гнойного фокуса, привели к тому, что для лечения абсцессов, как правило, применяется хирургическое вскрытие очага. Точные причины того, почему при адекватном дренаже гноя отмечается улучшение как местного состояния, так и общего самочувствия больного, неизвестны, но клинически такое улучшение очевидно.

Вскрытие пораженных тканей до развития стадии разжижения и накопления гноя нецелесообразно, так как не облегчает дискомфорт и может способствовать распространению инфекции. Поэтому иногда необходимо подождать, пока абсцесс «созреет», т. е. локализуется и «подойдет к верхушке».

Применение тепла в области поверхностного воспаления облегчает боль и часто ускоряет обратное развитие целлюлита без нагноения. В тех случаях, когда некроз тканей уже начался, применение тепла облегчает локализацию процесса и накопление гноя, что позволяет произвести вскрытие и дренирование очага в более ранние сроки. Уменьшить отек и облегчить боль можно также, расположив пораженную часть тела несколько выше по сравнению с другими его частями.

Специфические химиотерапевтические препараты не уменьшают необходимость применения тепловых процедур и придания приподнятого положения пораженному участку или хирургического вскрытия абсцесса. Раннее применение химиотерапевтнческих средств снижает частоту гнойных осложнений при многих заболеваниях, но, если нагноение уже возникло, противомикробные препараты не способны полностью уничтожить возбудителей, хотя могут нивелировать классические клинические симптомы, наблюдающиеся при формировании абсцесса.

Оказалось, что некоторые противомикробные препараты, особенно пеншшллины, сохраняют в гнойных очагах свою антибактериальную активность, тогда

как другие, например аминоглюкозиды, хотя бы частично инактивируются. Однако неспособность препарата проникать в участок нагноения редко служит причиной терапевтических неудач. Хотя при некоторых инфекциях, в частности остеомиелите, такая возможность и существует, ее обычно преодолевают путем повышения дозы. Так как прямая инстилляция антибиотиков в инфекционный очаг не является, как таковая, лечебной процедурой, то очевидно, что более важными с терапевтической точки зрения являются какие-то другие факторы, а не наблюдающееся при таком способе введения нарушение диффузии препарата в гнойный фокус.

Образующийся воспалительный экссудат — относительно плохая среда для размножения бактерий. В силу того, что пенициллины и цефалоспорины обладают бактерицидным действием только по отношению к размножающимся микроорганизмам, невозможность полной стерилизации абсцессов этими препаратами может быть объяснена тем, что микробная флора этих очагов находится в метаболически неактивном состоянии. В то же время такие бактериостатические средства, как тетрациклин или левомицетин, также не способны уничтожить бактерии в статической фазе роста, хотя механизм их антибактериального действия существенно отличается от такового у пенициллинов. Согласно определению, эти препараты только тормозят размножение бактерий и обычно не оказывают прямого летального действия; гибель микроорганизмов при любой инфекции, лечение которой осуществляется бактериостатическими препаратами, зависит от других механизмов. Для большинства гноеродных бактерий одним из наиболее важных является фагоцитоз, хотя несомненно должны быть и другие, не так хорошо изученные механизмы. И в случае отсутствия фагоцитоза или при обстоятельствах, угнетающих его активность, бактериостатические препараты оказываются относительно неэффективными. В заполненных жидкостью полостях, особенно в метаболически неблагоприятной среде абсцесса, фагоцитоз значительно ослаблен. Следовательно, несмотря на торможение размножения бактерий, микроорганизмы могут оставаться в дремлющем состоянии и переживать в течение длительного времени. Вероятно, именно такое стечение двух этих обстоятельств — замедленного размножения бактерий и ослабленного фагоцитоза—делает, например, инфекционные процессы в сердечных клапанах столь устойчивыми к антимикробной терапии. В таких случаях изменение может быть достигнуто применением высоких доз бактерицидных препаратов на протяжении длительных периодов времени.

Применение антимикробных препаратов на ранних стадиях инфекционного процесса может воспрепятствовать нагноению или предотвратить распространение существующего абсцесса; но обычно не заменяет хирургический дренаж. Таким образом, применение противомикробных средств при наличии очага, требующего эвакуации гноя, является одной из самых распространенных и серьезных ошибок в лечении больных с гнойными инфекциями.

При эмпиеме, гнойном перикардите или гнойном артрите отличные терапевтические результаты достигаются иногда с помощью аспирации гноя и проведения системной антимикробной терапии. Успех, однако, полностью зависит как от адекватного дренажа, так и от применения антибиотиков; и в том случае, если происходит осумкование гнойного очага или экссудат становится слишком вязким и не поддается удалению, обязательными становятся хирургическое вскрытие и дренирование очага поражения.

При инфекционном тромбофлебите для предупреждения обсеменения других органов инфицированными эмболами иногда показано хирургическое пересечение вен путем перевязки или в некоторых случаях путем полного иссечения инфицированного сегмента.

Клинические проявления инфекционных процессов различной локализации

Поверхностные абсцессы. Кожа и подкожные ткани. Импетиго — поверхностная инфекция, вызванная гемолитическими стрептококками группы А, иногда в сочетании с золотистым стафилококком. Это прежде всего заболевание детей, распространенное в теплый период года, характеризующееся наличием

множественных эритематозных очагов, проявляющихся интенсивным зудом и формированием гнойных пузырьков (пустул). У взрослых лиц импетиго является наиболее частым инфекционным осложнением хронического дерматита.

Локальное распространение инфекции происходит при расчесывании и осуществляется с помощью инфицированного жидкого содержимого везикул. Серьезными осложнениями являются метастатические абсцессы и острый гломерулонефрит. Лечение заключается в местной и общей дезинфекции (очистка) кожи, применении соответствующих системных антибиотиков и любых имеющихся, в распоряжении дерматологических средств.

Более глубокие инфекции кожи, как правило, имеют стафилококковую природу и описаны в гл. 94. Рожистое воспаление, характерное поражение кожи, вызываемое стрептококками группы А, описано в гл. 95.

Лимфадениты с нагноением или без него могут осложнять любой гнойный очаг поражения кожи и часто связаны с поверхностными инфекциями. Специфические заболевания, характеризующиеся гнойным поражением регионарных лимфатических узлов, включают венерический (паховый) лимфогранулематоз (см. гл. 150), болезнь от кошачьих царапин (см. гл. 118), туляремию (см. гл. 113) и бубонную чуму (см. гл. 114).

Инфекции в области верхних конечностей. Они почти всегда являются вторичными и развиваются в результате травмы. Из-за стремительности, с которой инфекция может распространяться по сложным фасциальным пространствам кисти, запястья и предплечья, и вызываемого ею непоправимого функционального ущерба, больному с глубоким инфекционным поражением в этой области немедленно должна быть оказана хирургическая помощь. Наличие и использование антибиотиков не должно ни в коей мере уменьшать значение такой помощи.

Обыкновенная паронихия (воспаление околоногтевых тканей) — поверхностная инфекция эпителия, расположенного по периферии от ногтя — обычно возникает в результате обрывания заусениц и наиболее часто вызывается стафилококком. Применение тепла приводит к прекращению дальнейшего развития паронихиального целлюлита, но часто на его месте появляется венчик гноя. Небольшой разрез или просто отделение ногтевого ложа от ногтя обеспечивает достаточный дренаж. Если же инфекция распространяется под ноготь и вызывает развитие болезненного подногтевого абсцесса, этот абсцесс необходимо вскрыть и дренировать с частичным или полным удалением ногтя. У лиц, имеющих привычку обкусывать ногти, часто развиваются рецидивы, и эта тривиальная на вид инфекция может привести к нетрудоспособности. Хроническое паронихиальное воспаление, обычно вызываемое грибами рода Candida, наблюдается у лиц, руки которых подвергаются частому и продолжительному воздействию воды.

В межпальцевой области иногда появляются, образования, которые первоначально имеют вид мелких фурункулов, а впоследствии иногда вызывают развитие кольцевого узловатого абсцесса, состоящего из системы поверхностных и глубоких камер, соединенных узкими проходами. Эвакуация содержимого поверхностного кармана без опорожнения более глубокого абсцесса может привести к непонятному для врача состоянию персистенции инфекции. В ряде случаев в коже между пальцами формируется гранулема, обусловленная инородным телом. Наиболее часто это наблюдается у парикмахеров, а сердцевину гранулемы, обусловленной инородным телом, формирует волос — «содержащий волосы межпальцевый синус парикмахеров».

Гнойное воспаление подушечки пальца (разновидность панариция) обычно развивается вслед за уколом булавкой, колючкой и пр. Это гнойная инфекция в плотно закрытых фиброзных вместилищах мягких тканей пальца, например, в «переднем закрытом влагалище», воспаление которого может привести к нарушению кровоснабжения дистальных отделов за счет компрессии пальцевых артерий с последующим некрозом кости и развитием остеомиелита. Воспаление сопровождается развитием опухоли, резкой болезненностью в области подушечки пальца. Лечение заключается в немедленном разрезе непосредственно над очагом поражения, иногда с помощью трепана, и иссечении всех фиброзных перегородок, которые идут от надкостницы к подкожной фасции.

Гнойный теносиновит (гнойное воспаление сухожильного влагалища), обычное осложнение проникающей раны, является очень серьезным ин-

фекционным поражением кисти. Для предупреждения долговременной нетрудоспособности вследствие деструкции сухожилия или его влагалища необходимы ранняя диагностика и лечение. Для теносиновита характерны три основных проявления: резко выраженная болезненность по ходу сухожильного влагалища; вынужденное согнутое положение пальцев и мучительная боль, более выраженная у основания пораженного пальца при разгибании его. Показано немедленное вскрытие пораженного влагалища, не только для предотвращения повреждения самого сухожилия, но также и в целях предупреждения проксимального распространения гнойного процесса на большие фасциальные пространства кисти и предплечья. Хирургическое вмешательство должно сопровождаться энергичным антибактериальным лечением. Течение любого серьезного инфекционного процесса в области кисти зависит от мастерства хирурга, но решение о необходимости хирургического вмешательства часто приходится принимать врачам другого профиля.

Человеческие укусы вызывают очень серьезные инфекционные поражения кисти, которые, если ими пренебрегают, почти неизбежно приводят к развитию тяжелых деструктивных некротических очагов, загрязненных смешанной аэробной и анаэробной микрофлорой. Укус, умышленно нанесенный в кисть или в какую-либо другую область, обычно расценивается как опасно загрязненный, но раны на суставах кисти, вызванные ударами кулака о зубы оппонента, могут не рассматриваться как потенциально опасные. В общем раны от укусов следует тщательно продезинфицировать и не накладывать на них швы. Необходимо также принять профилактические меры против столбняка и применить антибиотики, желательно пенициллиназо-резистентный пенициллин и ампициллин.

Хронические кожные язвы. Неполный список причин, вызывающих развитие хронических язв кожи, включает расстройства кровообращения, такие как варикозные расширения вен и облитерирующие заболевания артерий, распространенные поражения, вызванные отморожениями или ожогами, трофические изменения, сопровождающие многие неврологические расстройства, пролежни, системные заболевания (серповидно-клеточная анемия, неоплазмы) и различные инфекции. Независимо от того, какое заболевание является предшествующим, кожные язвы могут заживать, приобретать осложненное течение или способствовать распространению процесса.

Вторичная бактериальная инфекция, осложняющая течение кожных язв при облитерирующих поражениях артерий, является важной проблемой при диабете. В этих случаях она приобретает особое значение, так как инфекция часто способствует распространению гангренозного воспаления и вызывает необходимость ампутации.

Микрофлора хронических кожных язв представлена многими видами бактерий, включая стафилококки, аэробные и анаэробные стрептококки, кишечные бактерии и представителей родов Proteus и Pseudomonas. В зависимости от окружения больного и системного или местного применения антимикробных препаратов, состав преобладающих видов микроорганизмов может значительно варьировать при серийных культуральных исследованиях. В процессе химиотерапии лекарственно-устойчивые штаммы или виды бактерий обычно вытесняют чувствительные микроорганизмы.

При лечении больных с хроническими кожными язвами внимание должно быть направлено прежде всего на основное заболевание, но также необходимо и местное очищение раны и химиотерапевтяческое воздействие. Иногда требуется очистка язвы путем хирургического удаления омертвевших тканей, однако в ряде случаев бывает достаточным местное применение влажно-высушивающих повязок или других методов «медицинской очистки». Интенсивное системное применение антибиотиков следует практиковать только в сочетании с определенными хирургическими процедурами или в тех случаях, когда с инфекцией не удается справиться другими методами. Предупреждение инфекции путем профилактического применения противомикробных препаратов бесполезно, так как оно приводит к развитию у вегетирующей флоры лекарственной устойчивости к антибиотикам. Иногда хороший эффект дает местное применение антибактериальных агентов, при этом наилучший результат оказывают некоторые сильнодействующие, но токсичные антибиотики, подавляющие хроническую смешанную инфек-

цию. Мази или растворы, содержащие неолицин, бацитрацин и полимиксин, оказывают бактерицидное действие на самые разнообразные микроорганизмы и иногда временно стерилизуют хронические очаги. Другими эффективными препаратами местного действия являются фурацилин и 3% раствор уксусной кислоты, обладающий наиболее выраженным действием при инфекциях, вызванных Pseudomonas.

Дифтеритические язвы кожи описаны в гл. 96.

Инфекции в области головы и шеи. Гнойные очаги, располагающиеся в области носа или верхней губы, особенно опасны, так как инфекция может распространяться по внутричерепным путям через v. angularis в кавернозный синус. Эти очаги подлежат консервативному лечению по возможности без травмирующих манипуляций или хирургического вмешательства, а в случае возникновения отека или покраснения следует применять системные антибиотики.

Гнойный паротит. Типичный гнойный паротит развивается у пожилых или хронически больных людей, у которых в силу каких-либо причин (уменьшенный прием Лиши после общей анестезии или хирургических вмешательств, либо в результате приема препаратов, обладающих атропиноподобным действием, например антигистаминных средств или фенотиазинов) возникает сухость в ротовой полости. У большинства больных гнойный паротит представляет собой восходящую инфекцию, вызванную золотистым стафилококком, который в норме вегетирует в области выходного отверстия протока околоушной железы. Иногда в этой области располагается обтурирующий конкремент. Началу процесса, обычно внезапному, предшествует односторонняя локальная боль и развитие опухоли, часто сопровождающиеся лихорадкой и ознобами. Из протока выделяется гной, в котором обнаруживаются скопления грамположительных кокков. Сама железа при этом уплотнена и болезненна, кожа над ней часто отечна и гиперемирована. Лечение включает системную антимикробную терапию пенициллиназо-резистентным пенициллином или некоторыми другими антибиотиками, эффективными против золотистого стафилококка (если не выделен другой этиологический агент). Антибиотикотерапия должна сочетаться с улучшенной гидратацией и гигиеной ротовой полости. Массаж железы и средства, усиливающие выделение слюны (например, лимон), помогают поддерживать дренаж через проток железы. Хирургическое вмешательство обычно не требуется, но оно может быть необходимо больным, у которых после 4—5 дней консервативного лечения не наступает улучшения.

Смешанные инфекции. Антибиотики в значительной степени снизили частоту развития многих ранее широко распространенных осложнений стрептококкового фарингита. Однако все еще наблюдаются абсцессы глубоких тканей в области шеи, возникающие как результат стрептококковых инфекций зева, бактероидных поражений глотки или внедрения возбудителя при травматических повреждениях дна ротовой полости или стенок глотки.

Гнойные шейные аденитыранее достаточно распространенное осложнение стрептококкового фарингита у детей - в настоящее время наблюдаются редко. Околоминдаликовый абсцесс (острый гнойный тонзиллит) сопровождается лихорадкой, ангиной, шейной лимфаденопатией, односторонней болью, иррадиирующей в ухо при глотании, увеличением и покраснением миндалин, отеком дужек мягкого неба. Иногда оказывается достаточным применение пенициллина и орошения теплым физиологическим раствором, но если при пальцевой пальпации выявляется флюктуация, показаны аспирация иглой или хирургическое дренирование. Некоторые специалисты рекомендуют немедленное или отсроченное (спустя несколько недель) проведение тонзиллэктомии; другие считают, что ее следует проводить только больным с рецидивирующими тонзиллярными инфекциями. К числу микроорганизмов, вызывающих околоминдаликовые абсцессы, относятся Streptococcus pyogenes и анаэробные бактерии ротовой полости.

Течение глубоких шейных инфекций зависит от анатомического расположения фасциальных пространств. Инфекция в этой области протекает тяжело и сопровождается лихорадкой, прострацией « лейкоцитозом. Ткани в области очага инфекции болезненны, однако, ни в коем случае не следует медлить с проведением хирургического вмешательства в ожидании появления флюктуации, так как последняя может и не появиться из-за плотных фасциальных слоев в этой области.

Инфекция подъязычных и подчелюстных пространств, так называемая ангина Людвига, характеризуется образованием уплотнений коричневого цвета в подчелюстной области, отеком дна ротовой полости и поднятием языка. Она обычно развивается как исход апикальных абсцессов 2 и 3 моляров нижней челюсти. Процесс сопровождается сильной болью, дисфагией и развивающейся в течение нескольких часов одышкой в результате обструкции дыхательных путей. Этиологическими агентами этого и других шейных абсцессов являются главным образом стрептококки и анаэробная микрофлора ротовой полости. Ранее смертность достигала 50 %. Лечение заключается в применении высоких доз пенициллина и тщательном наблюдении за больным. При выраженной обструкции дыхательных путей необходима трахеостомия. Так как инфекционный процесс в значительной степени является фиброзным воспалением подкожной клетчатки, показано хирургическое вскрытие и дренирование очага нагноения, что и применяют в случае появления флюктуации.

Заглоточное пространство располагается между мышцами, прилегающими спереди к шейным позвонкам, и слизистой оболочкой глотки. Заглоточный абсцесс, ранее часто наблюдавшийся у детей, сопровождается дисфагией, прогрессирующим стридором, болезненностью, лихорадкой. В просвете глотки хорошо видны выпячивающиеся массы, которые могут в течение нескольких часов полностью закрыть просвет дыхательных путей. Обязательны вскрытие и дренирование абсцесса; спонтанный разрыв опасен, так как может привести в результате аспирации к смертельному исходу. Образование абсцесса может быть прявлением позднего осложнения перфорации пищевода, возникшей при эндоскопии. Иногда в заглоточном пространстве развивается туберкулезный абсцесс, как вторичное проявление туберкулеза позвоночника. Обычно он безболезненный, а хирургический разрез для ослабления напряжения приводит к уменьшению обструкции.

Субмастоидальный абсцесс, или нагноение тканей в области, расположенной под сосцевидным отростком височной кости, известный как абсцесс Безольда, обычно развивается как вторичная инфекция после отита и вызывает ригидность в области затылка, что может быть ошибочно диагностировано как отогенный менингит. Инфекция может распространяться вниз по каротидному влагалищу в средостение. Процесс обычно сопровождается гнойным тромбофлебитом яремной вены, причем пораженный сосуд легко выявляется в виде уплотненного тяжа, бактериемией и системным распространением инфекции. Пораженный участок вены следует удалить хирургическим путем. Редким осложнением этой патологии является спонтанный разрыв сонной артерии с мгновенным смертельным исходом от массивной потери крови.

Лечение больных с абсцессами в области головы и шеи включает хирургическое вскрытие и дренирование очага гнойной инфекции, открытую обработку инфицированных ран и системное применение антибиотиков, в состав которых следует включать препараты, эффективные при анаэробной инфекции, особенно если из воспаленного очага выделяется гной с неприятным запахом. Препаратом выбора обычно является пенициллин.

Абсцессы в брюшной полости. Согласно существующей в настоящее время классификации, абсцессы в брюшной полости подразделяются в зависимости от локализации на большие группы, каждая из которых включает несколько подгрупп: внутрибрюшинные, забрюшинные и висцеральные (табл. 87-1). Клинические проявления различны, но обычно наблюдается лихорадка, не имеющая характерного образца (от слабовыраженной до гектической), лейкоцитоз и повышение СОЭ. Как правило, окружающие абсцесс ткани болезненны, наблюдают потерю аппетита, снижение массы тела, тошноту, рвоту и нарушения функции кишечника. На рентгенограммах органов брюшной полости абсцесс может быть заподозрен при выявлении затемнения в области мягких тканей, смещения соседних (прилежащих к очагу поражения) органов или при обнаружении располагающихся вне пределов кишечника скоплений газа из перфорированных органов или выделившегося из полости абсцесса, где он продуцируется микроорганизмами, вызвавшими гнойный процесс.

Наиболее эффективными неинвазивными методами диагностики являются ультразвуковое исследование и компьютерная томография. Ультразвуковое исследование характеризуется диагностической точностью порядка 80—90 %. Оно

Таблица 87-1. **Абсцессы в брюшной полости**

Внутрибрюшинные:
Поддиафрагмальные:
Правый надпеченочный
Правый подпеченочный
Левый поддиафрагмальный
Абсцесс малого мешка
Среднебрюшинные:
В правом нижнем квадранте
В левом нижнем квадранте
Межпетельный (межкишечный)
В области тазовой полости
Забрюшинные:
Передний забрюшинный
Перинефральный
Висцеральные:
Абецесс печени
Селезеночный
Панкреатический
Почечный

наиболее эффективно при выявлении абсцессов, расположенных в правом верхнем квадранте брюшной полости, в забрюшинном пространстве и в тазовой полости. При исследовании выявляются проницаемые для ультразвука ткани. В том случае, если в тканях имеются скопления детрита или перегородки, ультразвук отражается от этих участков. По внешнему виду они не отличаются от других образований, содержащих жидкость, но клинические проявления, а в случае необходимости результаты аспирации иглой позволяют установить их природу. Так как газ блокирует лучи, применение ультразвука неэффективно; как правило, такие скопления газа наблюдают в желудке и селезеночном изгибе. Поэтому левый верхний квадрант брюшной полости наиболее труден для проведения диагностических исследований. Также трудно обнаружить и оценить изменения в петлях заполненного газом кишечника в средней области брюшной полости. Так как ультразвуковой приемник должен иметь хороший контакт с кожей, исследование раневых поверхностей, свищей и хирургических повязок с помощью ультразвука невозможно.

Однако эти факторы не препятствуют проведению компьютерной томографии, поэтому ее можно применять у больных в послеоперационном периоде, когда не выявляется локальных признаков или симптомов патологического процесса или очаг поражения находится в левом верхнем квадранте, поджелудочной железе или в средней области брюшной полости. Компьютерная томография позволяет выявлять абсцессы более чем у 90 % больных, по характерной картине скопления жидкости с хорошо определяемыми стенками полости, причем после внутривенного введения контрастных веществ изображение становится более четким. Однако если газ скапливается не в полости абсцесса, последний неотличим от простых кист, старых гематом или муциновых метастазов. В таких случаях постановке правильного диагноза помогают клинические проявления болезни и данные аспирации содержимого очага иглой.

Лечение должно включать применение противомикробных препаратов, активных против микроорганизма, вызвавшего процесс. Так как состав микрофлоры разнообразен, необходимо использовать препараты, обладающие широким спектром противомикробного действия в отношении кишечных бактерий и смеси разнообразных аэробных и анаэробных бактерий, включая Bacteroides fragilis. Наиболее целесообразна комбинация аминогликозидного препарата (например, гентамицина) с антианаэробным агентом, таким как клиндамицин, левомицетин или метронидазол. Альтернативным средством является цефокситин, однако, если

инфекция носит внутрибольничный характер или больному ранее проводили антимикробную терапию, следует добавить аминогликозидный препарат.

Часто при некоторых абсцессах - аппендикулярном, почечном, абсцессах печени — эффективна только антимикробная терапия. Однако для достижения полного излечения требуется также провести дренирование гнойного содержимого хирургическими методами или с помощью чрескожных катетеров, введение которых осуществить под контролем УЗИ или компьютерной томографии. Проведение чрескожного дренирования показано в тех случаях, когда гной достаточно жидкий, чтоб проходить через катетер; обнаружено не более двух абсцессов или скоплений гноя; нет постоянного источника инфекции, такого как перфорированный орган (за исключением аппендикулярного и дивертикулярного абсцессов); создать дренажный путь, который не пересекает кишку, неинфицированные органы или стерильные плевральную или перитонеальную полости (за исключением большинства абсцессов в тазовой полости и межкишечных абсцессов). Более того, чрескожный дренаж пригоден менее чем для 50 % абсцессов брюшной полости и не всегда эффективен при абсцессах поджелудочной железы. Однако при наличии соответствующих показаний дли его применения успех достигается почти в 85 % случаев при условии функционирования катетера на протяжении 10—20 дней.

Внутрибрюшинные абсцессы. Абсцессы подобной локализации обычно сопровождают общие перитониты, развивающиеся при перфорации органов брюшной полости, пенетрирующих травмах или послеоперационных инфекциях. Иногда возникновению абсцесса препятствует местный перитонит, в этом случае инфекция распространяется по контакту с прилежащего участка. При общем перитоните под влиянием силы тяжести, внутрибрюшного давления и дыхательных движений инфекция локализуется в поддиафрагмальпых пространствах, в тазовой полости, в околокишечных пространствах, располагающихся латеральнее восходящей и нисходящей частей ободочной кишки.

Поддиафрагмальный абсцесс. Эти абсцессы локализуются в поддиафрагмальном пространстве, располагающемся между диафрагмой и поперечной ободочной кишкой и включающем четыре кармана. Надпеченочное и подпеченочное пространства (карманы) располагаются с правой стороны; слева находится поддиафрагмальиое пространство; к нему примыкает малый меток, включающий пространство, располагающееся кзади от желудка и кпереди от поджелудочной железы. Около 55 % поддиафрагмальных абсцессов имеют правостороннюю локализацию, 25 % - левостороннюю и 20 % - множественную. Около 90 % абсцессов возникают как осложнения после хирургических операций на желчных протоках, желудке и двенадцатиперстной кишке. Инфицирование возможно как во время операции, так и после нее, особенно из участка анастомоза. Обычно симптомы развития инфекции появляются через 3 .. 6 нед после хирургического вмешательства, но иногда и позже — через несколько месяцев. Повышение температуры тела чаше бывает незначительным. Характерны абдоминальные боли, но локализованная болезненность выявляется редко, так же как редко удается обнаружить пальпируемые массы. Субдиафрагмальный абсцесс часто вызывает кашель, одышку, боли в области грудной клетки. Их появление объясняется раздражением диафрагмы, распространением воспаления в грудную полость и вздутием живота. Иногда наблюдаются икота, обусловленная раздражением диафрагмы, и чувство дискомфорта в плечевом суставе, вызванное болями, иррадиирующими из области диафрагмы. При исследовании органов грудной клетки могут выявляться притупление перкуторного звука, ослабление дыхания, кренитирующие хрипы, шум трения плевры. На рентгенограмме органов грудной клетки выявляются располагающиеся на стороне внутрибрюшинного абсцесса односторонние ателектазы, плевральный выпот, приподнятый купол диафрагмы.

Абсцессы средней части брюшной полости. К этим абсцессам относятся те, которые располагаются в правом и левом нижних квадрантах брюшной полости и между петлями кишечника (межкишечные абсцессы). Абсцесс правого нижнего квадранта обычно возникает как осложнение острого аппендицита, иногда в результате дивертикулита толстой кишки, болезни Крона или перфорации верхнего отдела пищеварительного тракта, содержимое которого из перфорационного отверстия стекает в правое

околокишечное пространство, и сопровождается лихорадкой, болью в нижних отделах живота справа. В правом нижнем квадранте брюшной полости определяются пальпируемые массы. Эти симптомы позволяют предположить острый аппендицит. Иногда абсцесс вызывает частичную или полную обструкцию тонкой кишки. При аппендикулярном абсцессе эффективны только антибиотики. Абсцесс левого нижнего квадранта является осложнением левосторонних перфораций толстой кишки, возникающих обычно в результате дивертикулита, карциномы или болезни Крона. Он также сопровождается повышением температуры тела, болями и появлением пальпируемых масс в левом нижнем квадранте живота. Межкишечные абсцессы представляют скопления гноя между соприкасающимися поверхностями тонких и толстых кишок и их брыжейками. Они возникают при нарушениях герметичности анастомоза, перфорациях кишечника или болезни Крона.

Клинические проявления слабовыраженные, характеризуются небольшим повышением температуры тела, иногда — некоторым нарушением деятельности желудочно-кишечного тракта, появлением болезненности в области брюшной полости, механической обструкцией кишечника или обнаружением пальпируемых масс. Рентгенограмма органов брюшной полости выявляет отек кишечной стенки, расхождение петель кишечника, локализованную кишечную непроходимость, уровни воздуха и жидкости при вертикальном положении обследуемого.

Абсцессы в тазовой полости. Они возникают в результате осложнений острого аппендицита, дивертикулитов толстого кишечника или острого сальпингита и сопровождаются повышением температуры тела и ощущением дискомфорта в нижней части живота. Абсцессы, прилежащие к толстой кишке, могут вызвать диарею, прилежащие к мочевому пузырю — учащенные позывы к мочеиспусканию. В процессе обследования брюшной полости обычно выявляется болезненность, однако признаков раздражения брюшины, симптомов защитного напряжения брюшной стенки или пальпируемых масс обычно не обнаруживают. При ректальном или влагалищном исследовании можно выявить массы кпереди от прямой кишки или в пространстве Дугласа. Абсцессы в тазовой полости подлежат хирургическому дренированию. При абсцессах, развивающихся как осложнения острого сальпингита, обычно достаточно эффективны антибактериальные препараты.

Забрюшинные абсцессы. Забрюшинное пространство располагается между задним листком брюшины и поперечной фасцией, выстилающей заднюю часть брюшной полости. В переднее забрюшинное пространство, располагающееся между задним листком брюшины и передней почечной фасцией, входит экстраперитонеальная часть пищеварительного тракта: восходящая и нисходящая ободочная кишка, петля двенадцатиперстной кишки и поджелудочная железа. Абсцессы, возникающие в этой области, обычно являются результатом панкреатита или перфораций располагающихся там экстраперитонеальных отделов кишечника и сопровождаются лихорадкой, болями в брюшной полости или в боковых ее отделах (от ребер до подвздошной кости), болезненностью при пальпации и появлением в полости пальпируемых масс.

Околопочечное пространство располагается между передним и задним листками почечной фасции (фасция Героты) с обеих сторон. В нем находятся почка, надпочечник и мочеточник. Околопочечные абсцессы почти всегда возникают в результате прорыва абсцесса, располагающегося в паренхиме почки, через ее капсулу. Такой абсцесс может иметь стафилококковую этиологию и возникать в результате гематогенной диссеминации инфекции из другого участка, например, кожи. Однако чаще такие абсцессы развиваются как осложнения пиелонефрита, особенно обусловленного почечнокаменной болезнью. В связи с этим- этиологическими агентами обычно являются кишечная палочка, протей, клебсиеллы, энтеробактер. Лихорадка, ознобы, односторонние боли в боковом отделе брюшной полости, в области живота, дизурия — основные симптомы заболевания. Нередко обнаруживаются пальпируемые массы. Типичны также лейкоцитоз, пиурия и положительные результаты культурального исследования мочи. В посевах крови у 20—40 % больных удается выделить возбудитель. Клинически околопочечный абсцесс отличается от неосложненного острого пиелонефрита более продолжительным периодом наличия симптомов болезни до момента госпитализации (обычно более 5 дней) и неудачными попытками снизить темпе-

ратуру тела в течение 5 дней применением антимикробных средств. На рентгенограммах органов грудной клетки выявляются пневмония, ателектазы легочной ткани, плевральный выпот или высокое положение купола диафрагмы на стороне поражения. На экскреторной урограмме обнаруживается плохо визуализирующаяся почка, разрушение почечных чашек, переднее смещение или односторонняя фиксация почки, которые лучше видны при рентгеноскопическом исследовании, а также на снимках, сделанных во время вдоха и выдоха. Наиболее эффективно эти абсцессы можно выявить с помощью ультразвукового исследования или компьютерной томографии. Лечение заключается в применении соответствующих системных антибиотиков, хирургического дренирования и ликвидации (или уменьшении) любой обструкции мочевых путей; иногда необходима нефрэктомия.

Абсцессы внутренних органов. Абсцесс печени. Как правило, это абсцессы амебной (см. главу 153) или бактериальной (пиогенной) этиологии. Возникновение бактериальных абсцессов печени обусловлено одним из пяти факторов: бактериемия воротной вены, исходящая из пораженного инфекцией участка брюшной полости (аппендицит, дивертикулит, перфорированная кишка); системная бактериемия, происходящая из отдаленных участков, откуда возбудитель попадает в печень через печеночную артерию; восходящее воспаление желчных протоков (холангит) при полной или частичной закупорке их просвета конкрементом, опухолью или в результате сужения; прямое распространение инфекции из прилежащего очага, расположенного за пределами желчных протоков, например из поддиафрагмального абсцесса; травма —" либо пенетрирующая с непосредственным попаданием возбудителя в печень, либо тупая, вызывающая развитие гематомы, которая затем инфицируется вторично. В большинстве случаев причина возникновения абсцесса очевидна, однако в отдельных случаях его патогенез необъясним («криптогенный»). Большинство абсцессов единичны; множественные абсцессы обычно имеют микроскопические размеры и обусловлены системной бактериемией или полной закупоркой желчных протоков. В таких случаях абсцесс развивается внезапно на фоне доминирующих проявлений предрасполагающего к его развитию заболевания.

Большинство же абсцессов печени характеризуются подострым началом, и болезнь, как правило, продолжается несколько недель. Почти всегда отмечаются повышение температуры тела и такие неспецифические симптомы, как озноб, тошнота, рвота, отсутствие аппетита, снижение массы тела и слабость. Примерно у половины больных отмечаются боли или болезненность в правом верхнем квадранте брюшной полости, а также увеличение печени, у некоторых — плевральные боли в правой половине грудной клетки. Желтуха выявляется обычно только тогда, когда имеется обструкция желчных протоков.

При лабораторном исследовании у большинства больных обнаруживают анемию, лейкоцитоз, повышение СОЭ, повышенный уровень щелочной фосфатазы, пониженный уровень альбумина или слегка повышенный — сывороточного билирубина. Почти у половины больных на рентгенограмме органов грудной клетки выявляются отклонения от нормы — правосторонние ателектаз, пневмония, плевральный выпот или высокое положение одного из куполов диафрагмы.

Радиоизотопное сканирование печени выявляет дефект наполнения для большинства абсцессов диаметром более 2 см. При ультразвуковом исследовании обычно удается отличить образования, заполненные жидкостью, от плотных масс, облегчая дифференциацию инфекционых поражений от неопластических. Наиболее точным методом диагностики множественных абсцессов является компьютерная томография.

Результаты бактериологического исследования при абсцессах печени зависят от этиологии абсцесса. **При** абсцессах, появившихся на фоне бактериемии, наиболее часто возбудителями служат стафилококки и стрептококки. Абсцессы, возникающие на фоне инфекционных поражений органов брюшной полости, обычно вызываются аэробными грамотрицательными бактериями, особенно кишечной палочкой, клебсиеллами и энтеробактер, анаэробными бактериями, чаще всего анаэробными грамположительными кокками, Fusobacterium nucleatum и B. fragilis; или сметанной аэробно-анаэробной популяцией. Посевы крови положительны примерно у половины больных, но они могут давать рост не всех микроорганизмов, выделяемых непосредственно из абсцесса.

Лечение заключается в хирургическом или чрескожном дренировании

абсцесса с помощью катетера в сочетании с соответствующей антибактериальной терапией. Когда неизвестна этиология абсцесса, целесообразно применять левомицетин или клиндамицин в сочетании с аминогликозидами. Курс лечения антибиотиками длится несколько недель после проведения дренирования. При неосложненных гнойных абсцессах положительный эффект достигается применением лишь противомикробной терапии, проведенной на основании определения этиологического агента с помощью диагностической аспирации содержимого абсцесса иглой.

Если абсцесс диагностирован своевременно и больной получал адекватное лечение, вероятность смертельного исхода составляет от 20 до 40 %, при множественных абсцессах смертность выше, чем в случае единичных поражений.

Если у больного клиническая картина болезни, изменения, выявляемые при радиоизотопном и ультразвуковом исследованиях, а также данные компьютерной томографии позволяют предположить наличие абсцесса печени, необходимо уточнить, имеет ли он бактериальную или амебную этиологию, так как амебные абсцессы редко нуждаются в дренировании. Для абсцессов амебного происхождения характерно следующее: возраст больного менее 50 лет; преимущественно единичные, а не множественные абсцессы, диарея, особенно с выделением крови; присутствие Entamoeba histolytica в испражнениях; отсутствие условий, предрасполагающих к развитию бактериального абсцесса печени. Наиболее важным с дифференциально-диагностической точки зрения признаком является то, что почти все больные с амебными абсцессами печени имеют положительные-серологические реакции на E. histolytica.

Абсцесс селезенки. Большинство абсцессов селезенки представляют собой множественные, мелкие и клинически бессимптомные очаги, обнаруживаемые неожиданно на вскрытии и развивающиеся как терминальное проявление бессимптомно протекающего инфекционного процесса различной локализации. Имеющие клиническое значение абсцессы селезенки обычно бывают единичными и возникают при системной бактериемии, исходящей из другого органа, например при эндокардите или сальмонеллезе; инфицирований, вероятнее всего гематогенным путем, селезенки, поврежденной локальным инфарктом (как это имеет место при гемоглобинопатиях, серповидно-клеточной анемии), травмой, проникающей или тупой (с суперинфекцией подкапсульной гематомы), или другими болезнями (малярия, эхинококкоз); при распространении инфекции и прилежащего очага воспаления, например, с поддиафрагмалыюго абсцесса. Наиболее частыми возбудителями абсцесса селезенки служат стафилококки, стрептококки, анаэробная микрофлора, аэробные граметрицательные палочковидные бактерии, включая сальмонеллы.

Начало заболевания обычно подострое, основные симптомы - повышение температуры тела, левосторонняя боль, которая часто носит характер плевральной и локализуется в верхнем или боковом отделе живота, или в нижней части грудной клетки. Боль может иррадиировать в левое плечо. Обычно процесс сопровождается болезненностью в области левого верхнего квадранта живота и увеличением селезенки, но шум трения селезенки обнаруживается редко. Как правило, наблюдается лейкоцитоз.

При рентгенографическом исследовании могут выявляться мягкие массы в левом верхнем квадранте брюшной полости; скопления газа, располагающиеся вне просвета кишечника и возникающие в результате жизнедеятельности газообразующих микроорганизмов, находящихся в полости абсцесса; смещение других органов, включая ободочную кишку, почку и желудок; подъем левого купола диафрагмы; левосторонний плевральный выпот. Радиоизотопное сканирование печени и селезенки позволяет обнаруживать абсцессы более 2—3 см в диаметре, ультразвуковое исследование — макроскопические абсцессы селезенки. Однако наиболее информативным диагностическим методом является компьютерная томография.

Лечение заключается в применении соответствующих системных антибиотиков и спленэктомии. Абсцессы селезенки могут рассматриваться как возможная, хотя и редкая, причина длительной бактериемии при остром эндокардите, несмотря на соответствующую химиотерапию, поэтому епленэктомию можно считать необходимым этапом на пути к окончательной ликвидации инфекции.

Абсцесс поджелудочной железы. Эти абсцессы обычно разви-

ваются в участках некроза поджелудочной железы, возникающих в результате острого панкреатита. Типична картина, когда после острого приступа панкреатита у больного отмечается улучшение состояния, но спустя 10—21 день повышается температура тела, возникают боли в брюшной полости, появляются болезненность, тошнота, рвота, иногда развивается непроходимость кишечника. Реже абсцесс возникает вскоре после острого приступа. В таких случаях на мысль о его развитии могут навести персистирующая лихорадка, лейкоцитоз и характерные симптомы со стороны брюшной полости, появляющиеся спустя 7—10 дней. Примерно у 50 % больных в брюшной полости определяется пальпируемая масса. При исследовании крови выявляют лейкоцитоз, в ряде случаев повышен уровень сывороточной амилазы, в сыворотке может быть повышен уровень щелочной фоофатазы и снижено содержание альбуминов.

На рентгенограммах органов грудной клетки часто определяются левосторонний плевральный выпот, ателектазы или пневмония, высокое состояние купола диафрагмы. Ультразвуковое исследование с высокой точностью выявляет содержащие жидкость участки поджелудочной железы, однако с его помощью не удается отличить инфицированную жидкость от неинфицированной. Наиболее точным методом диагностики абсцессов является компьютерная томография, с помощью которой удается обнаружить в поджелудочной железе скопление газа, скопление жидкости вокруг железы или массы, в качестве диагностического признака инфекции можно рассматривать только скопление газа.

Лечение заключается в хирургическом дренировании и применении соответствующих антибактериальных средств. Так как обычно возбудителями абсцесса поджелудочной железы являются кишечные бактерии, стафилококки, стрептококки и анаэробные микроорганизмы, препаратами выбора до получения результатов культурального исследования следует считать левомицетин или клиндамицин в сочетании с аминогликозидом. Даже при применении хирургического дренирования смертность достигает 40 %, часто наблюдаются рецидивирующие абсцессы, требующие повторных хирургических вмешательств.

Абсцесс почки. Единичные или множественные абсцессы коркового слоя почки могут развиваться в результате метастатического внедрения стафилококков из другого очага. Не установлено никакой связи с предшествующими болезнями почек. Инфекция возникает, как правило, у молодых людей, обычно развивается с одной, чаще правой, стороны. У многих больных в анамнезе отмечается недавняя кожная инфекция, например, фурункул. Хотя острый пиелонефрит является диффузным заболеванием с участками клеточной инфильтрации в интерстициальной ткани мозгового вещества почки, эти воспалительные фокусы могут объединиться, формируя в мозговом слое почки единичные или множественные четко отграниченные полости абсцесса. Такая ситуация, вероятно, имеет место значительно чаще, чем принято считать.

Начало почечного абсцесса внезапное, сопровождается ознобом, лихорадкой, болями в реберно-позвоночной области. Если абсцесс локализуется в кортикальном слое почки, то лейкоциты в моче не обнаруживаются; для абсцессов мозгового слоя, как правило, характерна пиурия. В окрашенном осадке мочи при кортикальных аосцессах можно обнаружить огромное число грамположительных кокков, а при абсцессах мозгового слоя почек — грамотрицательные микроорганизмы. В момент начала болезни может наблюдаться массивная транзиторная гематурия или микрогематурия. Число лейкоцитов, как правило, повышено и может достигать 30 • 10^9/л. Как правило, наличествующие физикальные признаки говорят о нарушениях, локализующихся в области почек, но абдоминальный спазм может привести к ошибкам в диагностике аппендицита, холецистита или панкреатита. На ранних стадиях заболевания могут быть диагностированы мочекаменная болезнь или острый гидронефроз. Внезапное повышение температуры тела, появление лейкоцитоза и почечных болей при отсутствии пиурии позволяют предположить наличие абсцесса коркового слоя почки, особенно у больных, имеющих другие очаги инфекции в организме. Обструкция мочеточника гноем или клеточным детритом может привести к попаданию в осадок мочи единичных лейкоцитов и бактерий. Экскреторные урограммы обычно выявляют расположенную в почке массу, а ультразвуковое исследование и компьютерная томография — абсцесс как дефект ткани, заполненный жидкостью. Лечение состоит в применении соответствующих антибиотиков, адекватных жид-

костей и средств, облегчающих боли. Абсцесс может внезапно опорожниться в почечную лоханку, что приводит к уменьшению боли и выделению мутной мочи, содержащей бесчисленное количество лейкоцитов и бактерий. Выздоровление обычно наступает быстро, хронические осложнения наблюдаются редко. Неудачные попытки понижения температуры тела до нормального уровня посредством лечения указывают либо на неправильный диагноз, либо на необходимость дренирования абсцесса путем аспирации иглой или хирургическими методами.

Прочие абсцессы. Ретрофасциальный абсцесс. Ретрофасциальное пространство, располагающееся между поперечной и поясничной фасциями, заключает в себе поясничную мышцу и квадратную мышцу поясницы. Абсцессы в этой области обычно бывают следствием инфекционных поражений позвоночника, подвздошной кости или подвздошно-крестцового сочленения. Реже они возникают в результате распространения абсцессов в переднем забрюшинном пространстве. Иногда видимые источники инфекции не выявляются; такие «первичные» инфекции обычно имеют стафилококковую этиологию и почти несомненно гематогенное происхождение. Симптомы ретрофасциальных абсцессов заключаются в наличии болей в подвздошной или паховой области, особенно с вовлечением поясничной мышцы, болей в области тазового пояса, болей и парестезии в области задней поверхности бедра. При тщательной пальпации нижних отделов живота и паховой области часто выявляют пальпируемую массу, а при ректальном и вагинальном исследовании — напряжение и болезненность в данной области. Обычно наблюдаются боли при движениях бедер, бедро находится в состоянии флексии, растяжение или внутренняя ротация его очень болезненны. Простая обзорная рентгенограмма брюшной полости может выявить массу или отсутствие тени поясничной мышцы; на экскреторной урограмме может выявляться смещение почки или мочеточника и сколиоз с вогнутостью на стороне инфекции. Ультразвук обычно выявляет массу в MHFKHX тканях, но компьютерная томография дает более точную информацию, включая области прилежащих костных структур. Лечение состоит в дренировании и соответствующей антибактериальной терапии.

Абсцесс предстательной железы. Эти абсцессы, обычно развивающиеся у людей среднего возраста, являются осложнениями острых простатитов, циститов, уретритов или эпидидимитов. У большинства больных температура тела не повышается, но отмечается учащенное мочеиспускание, задержка мочи или дизурия. Реже выявляют гематурию, промежностные боли и гнойные выделения из мочеиспускательного канала. У некоторых больных имеют место персистирующие или рецидивирующие инфекции мочевого тракта, несмотря на проводимую адекватную антимикробную терапию. Ректальное исследование может выявить болезненность или флюктуацию в области предстательной железы, но иногда удается обнаружить только увеличение предстательной железы, или какие-либо изменения отсутствуют. Как правило (но не всегда), наблюдаются пиурия и положительные результаты посева мочи. Многие из абсцессов данной локализации обнаруживаются неожиданно во время проведения хирургических вмешательств на предстательной железе или эндоскопических исследований по поводу ее доброкачественной гипертрофии. Лечение заключается в применении соответствующих антибиотиков и хирургического дренирования путем трансуретрального или промежностного разреза. Обычными возбудителями являются аэробные грамотрицательные бактерии и реже золотистый стафилококк.

Абсцесс прямой кишки. В большинстве случаев инфекционные процессы этой локализации поверхностные, с захватом тканей, расположенные в области прямой кишки, многие абсцессы связаны со свищами. Абсцессы прямой кишки могут быть следствием инфекционных поражений апокриновых желез (гидраденит) или фолликулита в иерианальнои области, расширения крипт или закупорки «анальных желез», которые открываются в крипты Морганьи, инфицирования подслизистых гематом, склерозирования геморроидальных шишек или трещин заднего прохода. У большинства больных причину, инфекции выявить не удается. Ректальные абсцессы обычно очень болезненны, легко обнаруживаются при пальпации, часто видимы при осмотре. Лечение заключается в проведении разреза и дренировании.

Затруднения в диагностике отмечаются при локализации инфекции выше заднепроходного отверстия по ходу прямой кишки. Большинство таких абсцессов располагается в седалищно-прямокишечной области, но те из них, которые расположены над диафрагмой таза, так называемые пельвиоректальные абсцессы практически не выявляются. У больных с инфекцией такого рода часто за несколько дней или даже недель до возникновения местных симптомов со стороны прямой кишки повышается температура тела, появляются недомогание и лейкоцитоз. Отмечаются неопределенный дискомфорт со стороны органов тазовой полости, облегчение которого достигается при дефекации, а также запоры, сменяющиеся краткими эпизодами диареи. У мужчин в воспалительный процесс часто вовлекается основание мочевого пузыря, и может возникнуть острая задержка мочи или другое ургентное состояние, симулирующее поражение мочевых путей и ошибочно принимаемое за основную причину повышения температуры тела и недомогания. Иногда абсцесс вызывает сильные боли, озноб и лихорадку; пальпация и инструментальные исследования выявляют опухолевидное образование в ампуле прямой кишки. Такой абсцесс может вызывать сужение прямой кишки: от неопластических образований дифференцируют на основании того, что при абсцессах слизистая оболочка остается интактной. Важным дифференциальным признаком глубокого абсцесса прямой кишки являются сильные боли, связанные с повышенным давлением в участке между заднепроходным отверстием и копчиком. Фасциальное пространство, располагающееся над мышцей, поднимающей прямую кишку, продолжается в седалищно-прямокишечное пространство, которое в свою очередь соединяется с ягодичным, запирательным и с забрюшинным пространствами. В запущенных случаях абсцесс может найти выход (прорваться) через кожу промежности, паховой или ягодичной областей или может распрбстраниться до высокой околопочечной области. Ректальные абсцессы нередко встречаются у больных с предшествующими анорскталъными заболеваниями, диабетом, алкоголизмом и неврологическими болезнями; инфекции в этой области наиболее часто развиваются также у больных с острым лейкозом, особенно при наличии нейтропении. Так как клиническая картина может в течение длительного периода расцениваться как лихорадка неясного происхождения, важно, чтобы у больных с необъяснимой лихорадкой обязательно производились тщательное пальцевое и эндоскопическое исследования прямой кишки. Больные с диабетическим кетоацидозом должны подвергаться разностороннему ректальному исследованию, так как прямокишечный абсцесс может вызывать осаждающийся кетоацидоз.

Абсцесс прямой кишки может быть предшественником как язвенного колита, так и регионального энтерита, он может развиваться за месяцы и даже годы до возникновения других явных проявлений этих заболеваний. Именно поэтому ректороманоскопия, колоноскопия, бариевая клизма и рентгенография верхних отделов желудочно-кишечного тракта нередко выявляют в прямой кишке незаживающие или рецидивирующие очаги.

Лечение, больных с высокими абсцессами прямой кишки заключается в вскрытии и дренировании абсцессов, применении обезболивающих средств и антибиотиков, активных в отношении кишечной палочки, клебсиелл, энтеробактера, Bacteroides и разнообразных стрептококков, представляющих полимикробную флору этих очагов.

Список литературы

Bartlett I. G. et. al. Anaerobic infections of the head and neck. — Otolaryng. Clin. North. Amer., 1976, 9, 655.

Chow A. W. et al. Orofacial odontogenic infections.— Ann. Intern. Med., 1978, 88, 392.

Federle M. P. et al. Computed tomography of pancreatic abscesses. — Amer. J. Roehtgenol., 1981, 136, 879.

Goligher J. C. Surgery of the Anus, Rectum, and Colon. 5th ed.— New York: Macmillan, 1984.

Hau T. et. al. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of abdominal abscesses. — Curr. Probl. Surg., 1984, 21, 8.

Hoverman IV et. al. Intrarenal abscess: Report of 14 cases. — Arch. Intern. Med., 1980, 140, 914.
Linscheid R. L. et al. Common and uncommon infections of the hand. — Orthop. Clin. N. Amer., 1975, 6, 1063.
McDonald M. I. et al. Single and multiple pyogenic liver abscesses. — Medicine, 1984, 63, 291.
Sart M. G., Zuidema G. D. Splenic abscess — Presentation, diagnosis and treatment. — Surgery, 1982, 92, 480.
Simons G. W. et al. Retroperltbneal and retrofascial abscesses. — J. Bone Jt Surg., 1983, 65-A, 1041.

ГЛАВА 88

ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ

Гарольд К. Нью (Harold C. Neu)

Введение. Есть много причин использования в практике очень большого числа новых противобактериальных препаратов. К наиболее важным из них относятся изменения макроорганизма, появление новых возбудителей и их лекарственная устойчивость к противобактериальным препаратам. Под изменениями макроорганизма подразумевают продолжительное переживание больных, находящихся в критическом состоянии, в результате лечения противоопухолевыми средствами, трансплантации или протезирования. Проблема лекарственной устойчивости особенно обострилась из-за распространившихся повсюду плазмид, обладающих способностью передавать одномоментно лекарственную устойчивость к многочисленным антибиотикам. Большинство их оказывает на инфекционный агент скорее угнетающее рост действие, нежели усиливающее защитные силы макроорганизма. В прошлом у врача часто была ограничена возможность выбора препарата. В настоящее время ситуация изменилась в связи с открытием новых препаратов и молекулярной модификацией уже известных компонентов лекарственных соединений. В дополнение к соображениям об эффективности и токсичности, в основном влияющих на выбор противобактериального препарата, возрастающее значение приобретает его стоимость. В настоящей главе можно ознакомиться с некоторыми общими положениями по лечению противобактериальными препаратами и их характеристиками. Рекомендации по лечению больных с конкретными инфекциями приведены в соответствующих главах. В табл. 88-1 и 88-2 суммирована важная информация о препаратах, обсуждаемых в настоящей главе.

Выбор препарата и результаты лечения. Некоторые факторы непосредственно влияют на выбор препарата. К первому из них следует отнести знание инфицирующего микроорганизма. Во многих случаях в момент начала лечения это бывает не так. В результате его часто проводят эмпирически. Однако даже эмпирический выбор препарата должен основываться на предположении вероятного возбудителя и его лекарственной чувствительности. Например, известно, что инфекции мочевых путей чаще бывают обусловлены грамотрицательными бактериями, а кишечная палочка ответственна в основном за их внебольничные инфекции. Следовательно, лечение в большинстве случаев должно быть направлено на подавление именно этого микроорганизма. Однако при нозокомиальных инфекциях мочевыводящих путей лечение может быть совершенно другим. Эту инфекцию, по всей вероятности, вызывают не кишечные палочки, особенно если она начинается на фоне постоянной катетеризации. Более того, возбудители нозокомиальных инфекций, вероятно, устойчивы к нескольким антибиотикам.

Состояние макроорганизма играет чрезвычайно важную роль при выборе препарата, так как для лечения лихорадящих больных с нейтропенией, несомненно, требуются антибиотики, отличные от применяемых для лечения лиц с малыми инфекциями, здоровых в остальных отношениях. Фактор макроорганизма заметно влияет на выбор метода и продолжительность лечения.

Идентификация инфицирующих микроорганизмов. Известны многочисленные технические методы для быстрой идентификации инфицирующего микроорга-

низма. Окраска по Граму относится к простым, недорогостоящим и быстрым методам идентификации многих бактерий и грибов. Ее следует использовать при исследовании всех доступных тканевых жидкостей. организма (моча, раневой экссудат, синовиальная, плевральная, перитонеальная и спинномозговая жидкости). Окраска по Граму мазков мокроты (при условии ее правильного сбора) полезна для определения возбудителей бактериальной пневмонии. Кампилобактерии могут быть идентифицированы в окрашенных препаратах кала. Другим методом, полезным для диагностики, служит выявление в тканевых жидкостях (например, в спинномозговой) антигенов (см. гл. 83).

Если в распоряжении исследователя нет объекта исследования, знание наиболее вероятного возбудителя чрезвычайно помогает выбрать препарат для лечения больного. Например, при укусе животным следует ожидать, что инфекция вызвана пастереллами. При целлюлите в области стопы у больного диабетом следует предположить, что процесс вызван гемолитическим стрептококком групп А, В и G, стафилококком или смешанной флорой, в том числе анаэробной.

Чувствительность инфицирующих микроорганизмов к препаратам. Существуют многочисленные методы определения лекарственной чувствительности бактерий. Методы определения лекарственной чувствительности вирусов и грибов разработаны значительно меньше, поэтому очень небольшое число лабораторий имеют возможность определять чувствительность паразитов к антипаразитарным средствам.

Широко используемый диффузионный метод определения чувствительности бактерий к антибиотикам с помощью дисков прост, дешев и позволяет получить результаты в течение 24 ч. Однако этот лишь полуколичественный метод неприменим для определения чувствительности медленно или с трудом растущих микроорганизмов и не стандартизован для анаэробных бактерий. С помощью метода дисков обычно определяют чувствительность, устойчивость к препаратам и промежуточное состояние. При чувствительности к ним зона торможения роста микроорганизма коррелирует с концентрациями при приеме тест-дозы испытуемого препарата, легко достигаемыми в сыворотке и моче. При устойчивости эта зона, по данным регрессионного анализа, меньше той, которая соответствует концентрации, достигаемой в крови или сыворотке в норме. Промежуточная чувствительность означает, что размер зоны торможения роста определяемого микроорганизма коррелирует с минимальной подавляющей концентрацией (МПК). Это особенно важно, если инфекционный агент обнаруживается в моче, в которой концентрация препарата намного выше, чем в крови или тканях.

Количественные данные о чувствительности определенных микроорганизмов к препаратам могут быть получены при проведении микро- или макроскопического исследования серийных разведений в жидкой питательной среде. Эти методы позволяют выявить самые малые концентрации препарата, предотвращающие видимый рост микроорганизма в течение 18—24 ч инкубации. Эта концентрация расценивается как МПК (тормозящая рост). Определять ее важно для понимания фармакокинетики противобактериального препарата. В общем микроорганизм считается чувствительным к нему, если МПК составляет не более 1/4 обычного «пикового» уровня в сыворотке испытуемого препарата. Используя микрометод разведений, можно также определить минимальную бактерицидную концентрацию (МБК), или минимальную летальную концентрацию (МЛК). За нее принимают концентрацию препарата, при которой исходное количество микробных тел (доза засева) уменьшается на 99,9 %, по данным субкультивирования на среде, не содержащей антибиотик. Определение МБК необходимо только в некоторых ситуациях (см. далее).

Большое число противобактериальных средств затрудняет рутинное определение в лаборатории чувствительности к ним выделенного микроорганизма. Во многих лабораториях используют лишь некоторые соединения, которые считают представителями группы родственных препаратов. Например, из цефалоспоринов первого поколения цефалотин относится к представительным препаратам, который, будучи исследован методом дисков либо методом серийных разведений в бульоне, позволяет составить представление о чувствительности микроорганизма к цефапирину, цефазолину, цефалексину и цефрадину.

Иногда при проведении тестов на определение чувствительности получают ложную информацию. Например, устойчивый к метициллину золотистый стафи-

Таблица 88-1. **Концентрации в сыворотке и тканевых жидкостях организма принимаемых внутрь противобактериальных препаратов**

Препарат	Тест-доза[1] (для приема внутрь)	Средняя концентрация. мкг/мл				Период "полураспада. ч		Дозы, допустимые при почечной недостаточности
		кровь[2]	моча[3]	желчь[4]	спинномозговая жидкость[5]	Ккр более 80 мл	Ккр более 10 мл	
Амоксициллин	0,5 г	10	1000	10	Лечение не подходит для больных с менингитом	1	6	Меньше
Ампициллин	0,25 г	1,5	50	5	То же	1	6	»
Цефалексин	0,25 г	8	500	3	» »	1	8—20	Больше
Цефрадин	0,25 г	8	500	85	» »	1	8	»
Хлорамфеникол (левомицетин)	1 г	13	100	3	6	2	5	Меньше
Ципрофлоксацин	0,75 г	4	100—300	8	1	3	5—10	Больше
Клиндамицин	0,15 г	2	30	20	Лечение не подходит для больных с менингитом	2	6—10	Меньше
Клоксациллин	0,5 г	,8	200	Данные отсутствуют	То же	1	4	»
Диклоксациллин	0,5 г	15	200	То же	» »	1	2—4	»
Доксициклин	100 мг	2,5	100	15	» »	15—20	15—20	Недопустима
Эритромицина эстолат	0,25 г	1,4	200	800	> »	1,5—2	4—6	
Карбенициллина инданил	1 г	15	600	Лечение не подходит для больных с менингитом	» »	1—2	15	Больше

Метронидазол	0,25 г	5	50	5	2	8	8	Меньше
Миноциклин	100 мг	2,5	100	15	Лечение не подходит для больных с менингитом	15	15—25	
Норфлоксацин	500 мг	4	200	Данные отсутствуют	То же	3 - 8	8—20	Больше
Офлоксацин	400 мг	6	100—500	5 - 15	» »	5—10	10-20	»
Пенициллин V	0,25 г	2	300	4	» »	1	2	Недопустима
Рифампицин	8 мг/кг	10	50	100	0,5	1,5—5	1,5—5	*
Сульфадиазин	1,0 г	25	100	25	15	10	12-25	Больше
Тетрациклин	0,25 г	2,2	100	15	Лечение не подходит для больных с менингитом	6—8	30—50	»
Триметопримсульфаметоксазол	0,16 г триметоприма в сочетании с 0,8 г сульфаметоксазола	1 и 30	10 и 100	3 и 30	0,5 и 15	10	25	>

[1] Предлагаемые дозы самые малые, обычно используемые для лечения взрослых или детей с массой тела более 32 кг и неизмененной функцией почек при системных инфекциях.

[2] Концентрации в крови через 1—2 ч. после внутримышечного или через 20—30 мин после внутривенного введения. В большинстве случаев в сыворотке достигаются значительно более высокие уровни при введении более высоких доз препаратов, например пик концентрации после введения 2 г ампициллина составляет пик 70—90 мкг/мл, после введения 2 г цефокситина — 120—140 мкг/мл.

[3] Концентрация препаратов может быть значительно меньше при выделении разведенной мочи или клиренсе креатинина менее 10 мл/мин. Концентрацию рассчитывают на основании данных о средней концентрации в течение первых 4 ч после приема препарата.

[4] Предполагается,, что функция печени не изменена.

[5] Применяемые при менингитах более высокие дозы создают более высокий уровень препарата в спинномозговой жидкости.

• Ккр — клиренс креатинина.

8 Таблица 88-2. **Концентрации в сыворотке и тканевых жидкостях организма антибиотиков, принимаемых внутрь**

Препарат	Тест-доза[1] (парентерально)	Средняя (пиковая) концентрация, мкг/мл				Период полураспада, ч		Дозы, допустимые при почечной недостаточности	Эффект гемодиализа
		кровь[2]	моча[3]	желчь[4]	спинномозговая жидкость[5]	$K_{кр}$ более 80 мл	$K_{кр}$ более 10 мл		
Амдипоциллин	1 г	70	> 1000	5—30	1—5 (при большей дозе)	1	4	Меньше	Есть
Амикацин	5 мг/кг, в/м или в/в	25	200	5	5	2	30	Больше	»
Ампициллин	1,0 г, в/в	35	500	10	3 (при большей дозе)	1	4	Меньше	»
Азлоциллин	3,0 г, в/в	190	>2000	100	Данные отсутствуют	1	4	»	»
Азтреонам	1 г	160	>1000	5—10	1—5 (при большей дозе)	1,5-2	6	»	»
Карбенициллин	4,0 г, в/в	250	> 1000	50	20	1	15	Больше	»
Цефамандол	1,0 г, в/в	70	1000	100	Лечение не подходит для больных с менингитом	0,7	8	Меньше	»
Цефазолин	1,0 г, в/в	ПО	> 1000	50	То же	2	25	Больше	»
Цефтизоксим	1,0 г, в/в	80	> 1000	30	1 — 10 (при большей дозе)	1,6	19	»	»
Цефоперазон	2,0 г, в/в	250	> 1000	> 100	Лечение не подходит для больных с менингитом	2	2-4	Недопустима	Отсутствует

Цефотаксим	1,0 г, в/в	80	> 1000	15	10 (при большей дозе)	1	4	Меньше	Есть
Цефокситин	1,0 г, в/в	70	1000	100	1—5	0,8	10	Больше	»
Цефуроксим	0,75 г	40	> 1000	10—30	1—30 (при большей дозе)	1,5	20	»	»
Цефтазидим	1 г	80	>1000	5—10	1—30 (при большой дозе)	1,8	1,5	»	»
Цефтриаксон	1 г	150	> 1000	200	1—30 (при большей дозе)	8	16	Недопустима	»
Цефалотин	1,0 г, в/в	70	500	10	0,7	0,5	8	Меньше	»
Цефапирин	1,0 г, в/в	70	500	10	Лечение не подходит для больных с менингитом	0,5	8	»	»
Хлорамфеникол (левомицетин)	1,0 г, в/в	15	100	3	10	1—2	3;5	Недопустима	»
Ципрофлоксацин	500 мг	4	100	5	?	3—4	5—10	Допустимы	»
Клиндамицин	0,6 г, в/в	15	30	40	Лечение не подходит для больных с менингитом	2	6—10	Недопустима	Отсутствует
Эритромицин	1 г, в/в	10	20	80	1	1-2	4-6	То же	>
Гентамицин	1,5 мг/кг, в/м или в/в	6	50	2	1	1-2	4—6	Больше	Есть
Имипинем	0,5 г, в/в	30	100	10	1	1	6	»	»
Канамицин	5,0 мг/кг в/м или в/в	20	200	5	Лечение не подходит для больных с менингитом	2	35	»	»

Продолжение

Препарат	Тест-доза[1] (парентерально)	Средняя (пиковая) концентрация, мкг/мл				Период полураспада, ч		Дозы, допустимые при почечной недостаточности	Эффект гемодиализа
		кровь[2]	моча[3]	желчь[4]	спинномозговая жидкость[5]	Ккр более 80 мл	Ккр более 10 мл		
Метициллин	2,0 г, в/в	80	1000	30	5	0,5	4	Меньше	Есть
Метронидазол	8,0 мг/кг, в/м	25	100	20	10	8	8	»	»
Мезлоциллин	3,0 г, в/в	190	>2000	100	Данные отсутствуют	1	4	»	»
Моксалактам	1,0 г, в/в	100	> 1000	60	1—30 (при большей дозе)	2	19	Больше	»
Нафциллин	1,0 г, в/в	70	150	40	2	1	2	Меньше	Отсутствует
Оксациллин	1,0 г, в/в	70	500	2,5	1	1	2	»	»
Пенициллин g	3 млн ЕД, в/в	115	300	15	6	1	4	»	Есть
Пиперациллин	3,0 г, в/в	190	>2000	50	20	I	4	»	»
Тикарциллин	3,0 г, в/в	190	>2000	50	20	I	15	Больше	»
Тобрамицин	1,5 мг/кг в/м или в/в	6	50	2	I	2	35	>	»
Ванкомицин	0,5 г, в/в	30	100	3	3	6	120	»	Отсутствует

[1] Предлагаемые дозы самые малые, обычно используемые для лечения взрослых или детей с массой тела более 32 кг и не измененной функцией почек при системных инфекциях (в/м и в/в— внутримышечное и внутривенное введение соответственно).

[2] Концентрации в крови через I — 2 ч после внутримышечного или через 20—30 мин после внутривенного введения. В большинстве случаев в сыворотке достигаются значительно более высокие уровни при введении более высоких доз препаратов, например, пик концентрации после введения 2 г ампициллина составляет 70 - 90 мкг/мл. после введения 2 г цефокситина — 120 -140 мкг/мл. Ккр— клиренс креатинина.

[3] Концентрация препаратов может быть значительно меньше при выделении разведенной мочи или клиренс креатинина менее 10 мл/мин. Концентрацию рассчитывают на основании данных о средней концентрации в течение первых 4 ч после приема препарата.

[4] Предполагается отсутствие обструкции желчных путей.

[5] Применяемые при менингитах более высокие дозы создают более высокий уровень препарата в спинномозговой жидкости.

лококк кажется чувствительным к цефалоспориновым антибиотикам, однако в действительности это не так. Часто тесты на чувствительность не позволяют идентифицировать устойчивую популяцию.

Некоторые микроорганизмы сохраняют остаточную чувствительность к некоторым препаратам, которые используют с момента открытия антибиотиков, поэтому лекарственная устойчивость у них определяется чрезвычайно редко. Примером служат стрептококки группы А, сохраняющие чувствительность к пенициллинам и цефалоспоринам. В связи с этим большинство лабораторий не сообщает о лекарственной чувствительности стрептококков группы А. Однако последние могут быть устойчивы к эритромицину и если предполагается лечение им, определять чувствительность к нему необходимо. Большинство штаммов пневмококка сохраняет чувствительность к пенициллину. Однако некоторые выделенные от больных штаммы проявляют промежуточную чувствительность, т. е. МПК составляет 0,1 — 1 мл. Несмотря на то что эти концентрации пенициллина в крови и в ткани легкого легко достижимы, в спинномозговой жидкости создать концентрацию в 10 раз бо́льшую трудно. В связи с этим пневмококки, выделенные из спинномозговой жидкости, должны быть исследованы на чувствительность к пенициллину, особенно у больных, с трудом поддающихся лечению им.

Клиническая фармакология. При выборе высокоэффективной и безопасной схемы лечения необходимо знать клиническую фармакологию антибиотиков. Их можно назначать для приема внутрь, внутримышечного, внутривенного и внутрибрюшинного введения и местных аппликаций. После всасывания и поступления в плазму они связываются с ее белками в разных сочетаниях. Из плазмы препарат поступает в ткани и жидкости, в которых может оставаться в свободном или связанном состоянии. Как только антибиотик переходит во внесосудистое пространство, его концентрация в плазме уменьшается. Своего пика после внутривенного введения препарата она достигает в конце введения. В противоположность этому после внутримышечного введения и после приема препарата внутрь отмечается начальная фаза его медленного распределения, своего рода комбинационная фаза абсорбции и одновременной экскреции, или метаболизма. Пик концентрации в сыворотке после приема препарата внутрь обычно создается через 1 -2 ч. Продолжающееся снижение его уровня в сыворотке обусловлено почечной и желчной экскрецией и печеночным метаболизмом. Количество лекарственного средства, достигающее очага локализации инфекционного процесса, зависит не только от концентрационного градиента от сыворотки к тканям, но и от степени связывания с белками сыворотки и тканей и от способности препарата к диффузии. Диффузионная способность определяется размерами молекул, константой диссоциации и растворимостью в жирах.

Различают несколько фармакокинетических индексов, которые могут быть полезны при подборе доз антибиотика. Индекс полураспада — это время, в течение которого концентрация препарата в плазме уменьшается наполовину за счет выведения из организма. Период полураспада относится к фазе элиминации препарата после того, как закончилась его абсорбция и он полностью распределился по организму. Предполагают, что снижение уровня препарата в плазме происходит параллельно умрньшению его общего количества в организме. Однако прямая экстраполяция показателей полураспада на частоту введения не всегда оправдана. При определении режима дозирования следует принимать во внимание МПК для конкретного возбудителя, локализацию инфекции и состояние защитных сил макроорганизма.

К другим фармакокинетическим индексам, полезным при подборе схемы лечения, относится объем распределения (Va), т. е. объем, в котором должно распределяться все количество препарата для того, чтобы была достигнута его определенная концентрация в плазме. Упрощенно его подсчитывают по формуле: Vd=A/Cp,, где А — количество введенного препарата, а Ср--его концентрация в плазме. Объем распределения не соответствует фактически существующему анатомическому или физиологическому пространству. Этот показатель полезен при определении начальных или ударных доз и Мри подсчете последующих, или поддерживающих, доз, позволяющих создать в плазме безопасную терапевтическую концентрацию. При повторном введении определенных доз. препарата через регулярные интервалы и отсутствии изменений скорости его элиминации пик его концентрации и минимальная концентрация, в конечном итоге

достигают постоянного уровня. В большинстве случаев нет необходимости использовать ударные начальные дозы антибиотиков. Однако при лечении, например, аминогликозидами больных с тяжело протекающими инфекциями (например, бактериемия или пневмония), введение ударной дозы, позволяющей обеспечить в крови и тканях начальную концентрацию, значительно превышающую его МПК для предполагаемого инфекционного агента, общепринято.

Индексы полураспада для многих антибиотиков определяли при обследовании здоровых молодых мужчин. Удлинение периода полураспада препарата часто может быть обусловлено дисфункцией почек или печени. На него может влиять также возраст больного, а при некоторых болезненных состояниях период полураспада может укорачиваться. Другие лекарственные препараты, применяемые одновременно с основным, могут также либо удлинять либо укорачивать этот период.

Факторы макроорганизма, влияющие на результаты лечения. Многообразие факторов организма человека существенно влияет на эффективность и токсичность противобактериальных средств.

Аллергический анамнез. Крайне необходимо получить сведения о предшествующих побочных реакциях на противобактериальные средства, так как при лечении препаратами того же класса у больного могут развиться аналогичные реакции.

Возраст. Определенные антибиотики не следует назначать лицам некоторых возрастных групп. Например, сульфаниламиды не следует назначать беременным или новорожденным, так как они связываются с сывороточным альбумином, замещая билирубин, что может обусловить желтушную окраску склер. В организме недоношенных и доношенных новорожденных продуцируется неадекватное количество глюкуронилтрансферазы (фермент, инактивирующий хлорамфеникол). В связи с этим у некоторых новорожденных при лечении этим препаратом может развиться так называемый серый синдром, характеризующийся прогрессирующей бледностью, цианозом, вазомоторным коллапсом и смертью ребенка. Тетрациклины не следует назначать беременным, новорожденным и детям в возрасте до 8 лет, так как они фиксируются развивающимися костными структурами и зубными тканями и могут обусловить коричневатую окраску зубов.

Функция почек. Большинство противобактериальных препаратов удаляются из организма через почки. В жизненном цикле организма различают несколько периодов, когда функция почек не достигает полного развития или снижается. Клубочковая и некоторые канальцевые функции не осуществляются в полном объеме по крайней мере до момента достижения ребенком возраста 2 мес. В связи с этим недоношенным и доношенным новорожденным препараты следует назначать в дозах, отличных от тех, которые назначают детям более старшего возраста или взрослым. По мере взросления функция почек у человека снижается и, начиная с 30-летнего возраста, они ежегодно утрачивают примерно 1 % клубочкового клиренса. Противобактериальные препараты, экскретируемые только в результате клубочковой фильтрации, могут нарушать ее, что сопровождается токсическим воздействием на другие органы или непосредственно на почки. Даже компоненты, удаляемые из организма с помощью канальцевой секреции, могут аккумулироваться в организме при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин. При значительном снижении функции почек в организме могут создаваться токсические уровни некоторых пенициллинов, аминогликозидов, тетрациклинов и хиинолонов. У пожилых лиц с малой массой тела уровни сывороточного креатинина и азота мочевины могут не отражать истинное состояние функции почек. Следовательно, при расчете дозы антибиотика необходимо учитывать возраст, пол и массу больного.

Функция печени. Некоторые противобактериальные препараты метаболизируются и выводятся из организма главным образом с помощью печеночных механизмов. К ним относятся некоторые макролиды, рифампицины, имидазольт, хлорамфеникол (левомицетин) и линконоидные препараты. Во избежание создания токсических концентраций этих препаратов может потребоваться снижение их дозы. Левомицетин имеет тенденцию к аккумуляции у больных с нарушением печеночной функции, а клиндамицин и тетрациклины аккумулируются у больных с тяжелыми заболеваниями печени. При заболеваниях печени удли-

няется период полураспада как рифампицина, так и изониазида. Некоторые препараты, обычно экскретирующиеся с желчью, при выраженном повышении уровня билирубина могут выводиться почками. И, наоборот, некоторые соединения, в норме выделяющиеся почками, при почечной недостаточности выводятся из организма с желчью. При сочетанном поражении печени и желчевыводящей системы в организме может создаться токсический уровень отдельных веществ. Примером могут служить цефалоспорины, в частности цефоперазон, который выводится главным образом с желчью, или карбенициллин и тикарциллнн, экскретирующиеся преимущественно почками. При почечно-печеночной недостаточности эти препараты в больших количествах аккумулируются в тканях.

Беременность. Противобактериальные препараты обладают разной способностью проникать через плаценту.

Большинство пенициллинов, цефалоспоринов и эритромицинов не обладают тератогенной активностью и безопасны для беременных. Им не следует назначать тетрациклины не только из-за их влияния на зубные ткани плода, но и из-за склонности вызывать жировой некроз печени, панкреатит; они, вероятно, вызывают у беременных поражение почек. При лечении беременной, больной туберкулезом, стрептомицином у ребенка могут пострадать вестибулярная и слуховая функции.

Генетические факторы. Некоторые препараты у больных с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы вызывают гемолиз. К ним относятся сульфаниламиды, нитрофурантоин, фуразолин, хлорамфеникол (левомицетин); пириметамин и различные сульфоны.

Скорость, с которой в печени путем ацетилирования инактивируется изониазид, генетически предопределена. Среди населения США и Северной Европы 50—60 % относятся к медленным его инактиваторам. Именно у этой категории лиц (медленные инактиваторы) чаще регистрируется такое осложнение при лечении изониазидом, как полиневрит.

Локализация инфекционного процесса. Одним из наиболее важных факторов, определяющих выбор противобактериального средства, дозу и пути его введения, служит локализация инфекции. Для эффективности лечения необходимо, чтобы в инфекционном очаге были созданы адекватные концентрации препарата. Во многих случаях излечение наступает тогда, когда его местная концентрация равна или превышает его МПК для возбудителя инфекции. Это положение справедливо только при адекватности местных защитных механизмов (полиморфно-ядерные клетки, комплемент, антитела). В очагах, в которых эти факторы недостаточны или отсутствуют, например в спинномозговой жидкости или на клапанах сердца, для эффективного лечения необходимо, чтобы концентрация микроорганизмов превышала МПК в 4 раза, а предпочтительнее в 5-10 раз, или даже была бактерицидной. В некоторых случаях, даже если не удается создать концентрации, превышающие минимальные подавляющие, можно воздействовать на микроорганизмы, что в свою очередь облегчает функцию защитных механизмов. Суббактериостатические концентрации препаратов повреждающе воздействуют на способность микроорганизмов к прилипанию (адгезия); бактерии, подвергшиеся воздействию лекарственных препаратов, утрачивают способность аккумулироваться в количествах, достаточных для развития инвазии. Суббактериостатические концентрации также повреждают поверхностные структуры, снижают опсонические свойства и усиливают фагоцитоз. При этом антибиотики связываются с поверхностными структурами микроорганизмов, способствуя внутриклеточной гибели бактерий в- фагоцитирующих их клетках. Эти факторы могут объяснить необычные обстоятельства, при которых противобактериальные средства, используемые казалось бы в недостаточных дозах, приводят к выздоровлению больного. Тем не менее основной целью лечения должно быть достижение во всех тканях организма концентраций лекарственных веществ, превышающих МПК.

Противобактериальные препараты используются широко, при лечении ими создаются их адекватные концентрации во многих участках организма: в плевральной, иерикардиальной и инфицированной суставной жидкостях, в пораженных инфекцией мышечных или кожных тканях. Важное исключение составляет флора, вегетирующая при эндокардитах на сердечных клапанах. Несмотря на то что они постоянно подвергаются воздействию циркулирующей крови, инфици-

рующих их бактерии часто находятся в глубине фибриновых сгустков. Эти микроорганизмы растут медленее, что обусловливает их меньшую чувствительность к антибиотикам. Кроме того, при местной инфекции (на клапанах сердца) фагоцитарная функция обычно бывает снижена. В связи с этим при бактериальных эндокардитах требуется назначать бактерицидные препараты, которые должны применяться в течение длительного периода и которые создают в крови столь высокие концентрации, что облегчается диффузия антибиотика к месту вегетации возбудителя (см. гл. 188).

Менингит — еще одно заболевание, при котором концентрация препарата в очаге инфекции оказывается критической. Многие противобактериальные препараты с трудом проникают через сосудисто-мозговой барьер и не достигают адекватного уровня в спинномозговой жидкости. Например, аминогликозидные антибиотики при парентеральном введении не создают в спинномозговой жидкости эффективной концентрации. Растворимые в липидах вещества могут легко преодолевать спинномозговой барьер, чем объясняется эффективность хлорамфеникола (левомицетин). Он обладает высокой активностью при менингитах, вызванных пневмококками, палочкой инфлюэнцы и нёйссериями, в связи с тем, что в спинномозговой жидкости легко создается его бактериостатическая и бактерицидная концентрация. Однако он неэффективен при менингитах, вызванных кишечной палочкой или легочным штаммом клебсиеллы, in vitro они чувствительны к препарату, потому что последний не оказывает ла эти микроорганизмы бактерицидное действие, а его концентрации в спинномозговой жидкости, в 8 раз превышающие МПК, не могут быть достигнуты. К счастью, ряд вновь синтезированных препаратов, к числу которых относятся цефотаксим, цефтизоксим, цефтриаксон, цефтазидим и моксалактам, проникают в спинномозговую жидкость в концентрациях, достаточных для подавления как общеизвестных возбудителей менингита, так и более редких грамотрицательных микроорганизмов. Однако опыт применения любого из этих препаратов относительно невелик и не ясно, достигается ли в полости мозгового абсцесса достаточный уровень препарата.

Другим очагом инфекции, особенно рефрактерным к лечению, может быть некротизированная костная ткань, например у больного диабетом или другим заболеванием, характеризующимся ослабленным кровоснабжением тканей из-за сосудистой недостаточности. В этих случаях при проникновении препарата в очаг инфекции в нем может создаваться его либо пограничная, либо недостаточная концентрация. В связи с этим противобактериальные средства следует назначать в больших дозах в течение продолжительного времени, чтобы обеспечить в костной ткани их адекватную концентрацию. Даже при продолжительном лечении хронический остеомиелит нередко не излечивается окончательно, так как некоторые бактерии в инфекционном очаге находятся в покоящемся состоянии и не поддаются действию противобактериального средства.

Абсцессы представляют особую проблему, и во многих случаях единственным методом лечения служит нож хирурга. Известны, однако, некоторые исключения. Например, абсцесс легких может в большинстве случаев быть излечен не оперативным путем, если он дренируется через бронхи, а противобактериальные средства уничтожают бактерии в окружающей воспалительной ткани. Однако-легочные абсцессы 8—10 см в диаметре часто не поддаются только медикаментозному лечению, так как в их полости не достигается достаточно эффективная диффузия препарата и в то же время продолжают вегетировать возбудители. Следовательно, размер абсцесса может влиять на окончательный результат лечения. К другим абсцессам, не поддающимся только медикаментозному лечению, относятся абсцессы яичника, мозга и печени. Ультразвук, компьютерная томография (КТ) и ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) позволяют определить уменьшение размеров абсцесса. Остается неразрешенным вопрос, эквивалентны ли эти «изображения абсцессов» тем, которые были в прошлом диагностированы клинически и при которых требовалось оперативное лечение. В общем абсцессы в других участках брюшной полости необходимо дренировать, так как при использовании только противобактериальных средств большинство из них не могут быть излечены. Исключение составляют абсцессы, вызванные некоторыми анаэробными возбудителями; препараты типа метронидазола диффундируют в полость абсцесса и разрушают анаэробные бактерии.

Факторы внутри абсцесса могут влиять на активность определенных медикаментов. Например, при абсцессах, вызванных смешанной аэробной и анаэробной флорой, анаэробные микроорганизмы могут продуцировать р-лактамазы, разрушающие р-лактамовые соединения, применяемые для подавления аэробных грамотрицательных бактерий. Аминогликозидные антибиотики значительно менее активны при анаэробных абсцессах, так как для проявления их активности требуется аэробная среда. Активность антибиотиков этого класса зависит также от процессов окислительного фосфорилирования, обеспечивающих транспорт препарата через клеточные мембраны.

Другие местные факторы также могут заметно влиять на эффективность противобактериальных средств. Аминогликозидные антибиотики менее эффективны в кислой среде. Гентамицин или тобрамицин могут тормозить рост клебсиелл в бульоне Мюллера — Хинтона с pH 7,4 при концентрации 0,1 мкг/мл, однако в инфицированной легочной ткани, в которой pH составляет 6,4—6,5, эти условия отсутствуют. Аминогликозиды при подобном pH в 10—30 раз менее активны, чем при pH 7,4. Клеточный детрит, образующийся при разрушении лейкоцитов, соединяется с аминогликозидами и снижает их активность.- В гиперосмолярной среде некоторые р-лактамовые противобактериальные препараты могут быть менее эффективными: они не вызывают гибель микроорганизмов, а лишь изменяют их форму. Такие препараты, как метенамии, нитрофурантоин, хлортетрациклин более активны в кислой среде, а эритромицин, клиндамицин и аминогликозиды — в щелочной.

Инородные тела оказывают чрезвычайно важное воздействие на реакцию макроорганизма на препараты. Например, инфекции искусственных сердечных клапанов или протезов суставов обычно не излечиваются с помощью противобактериальных средств, даже если микроорганизмы высокочувствительны к бактерицидным р-лактамовым или аминогликозидным антибиотикам. Причины этого сложны, вероятно, в их основе лежит развитие гликокаликса, который прикрепляется к инородному телу и создает своего рода покрытие для микроорганизмов. Рядом исследователей установлено, что такие микроорганизмы, как эпидермальный стафилококк, закрепляются в мелких дефектах полипропиленового материала, используемого для изготовления катетеров и других приспособлений. При изготовлении искусственных суставов используется метилакрилат, имеющий большое число микротрещин, в которых содержатся микроорганизмы, покрытые фибринозным веществом и, таким образом, недоступные для действия препаратов. Постоянные уретральные катетеры представляют другой пример инородного тела, при котором в сущности невозможно полностью уничтожить инфекционное начало. Даже силиконовые катетеры имеют на своей внутренней поверхности слой студенистого желатинозного материала. Микроорганизмы персистируют в нем, и до тех пор, пока катетер не будет удален, они не могут быть уничтожены. Другим примером инородного тела служит шовный материал. Даже учитывая то обстоятельство, что операционные раны, зашитые проволочным шовным материалом, значительно меньше подвержены инфекции, чем волоконным, инфекцию ран после хирургических операций на сердце обычно не удается купировать полностью до тех пор, пока проволочный шовный материал остается в послеоперационной ране, а инфекционный очаг не дренируется. Камни независимо от их локализации (мочевые или желчные пути) служат убежищем для микроорганизмов. Они инфицируют камень и периодически выделяются из него, поскольку он реконструируется. Для получения оптимальных результатов при лечении местных инфекций весьма существенно при планировании лечения досконально знать механические, метаболические и психологические факторы: при инфекциях мочевых путей, легких и центральной нервной системы нужны различные стратегические подходы.

Сочетания противобактериальных препаратов

Несмотря на то что в большинстве случаев больные могут быть излечены с помощью одного из противобактериальных средств, известны определенные ситуации, в которых необходимо применять их сочетание. Комбинированное лечение проводится значительно чаще, чем это необходимо. В результате создается

ложное чувство уверенности, что все возможные возбудители инфекции уничтожены и обеспечен благоприятный исход заболевания. В определенных ситуациях неуместное использование сочетания препаратов может привести к нежелательным последствиям.

Сочетанное использование двух или трех препаратов может привести к одному из трех возможных эффектов. Лекарственные средства считаются аддитивными (дополняющие один, другой), если их общая активность равна сумме их активности. Синергическая активность означает, что их общая активность превышает сумму их активностей. Препараты считают антагонистическими, если их общая активность меньше активности каждого из составляющих^

Для комбинированного лечения существует ряд причин. Одним из наиболее частых показаний к нему служит стремление предотвратить появление лекарственноустойчивых микроорганизмов, что, однако, справедливо только при туберкулезе. Микобактерии, вызывающие туберкулез, представляют собой особи с разнообразной степенью лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам. В любом очаге инфекции, содержащем большое количество бактерий, особенно в туберкулезной каверне, лишь небольшой процент микроорганизмов устойчив к противотуберкулезным препаратам. Число микроорганизмов, вегетирующих в этих очагах, достигает. таких больших количеств, что особи, естественно или спонтанно приобретшие лекарственную устойчивость, встречаются с частотой одна на 10^6 микроорганизмов. В связи с этим при туберкулезе используют два или три препарата. Концепция комбинированного лечения при туберкулезе особенно важна, если устойчивые к изониазиду микобактерии обнаруживаются у больного, например .проживающего в регионе Дальнего Востока или бассейне Карибского моря.

Другим примером предотвращения развития лекарственной устойчивости служит применение рифампицина при инфекциях, вызванных бактериями, не относящимися к микобактериям. Лечение только этим антибиотиком больного со стафилококковой инфекцией быстро приводит к появлению штаммов, устойчивых к нему. Однако сочетание (5-лактамового антибиотика с рифампицином уменьшает возможность появления устойчивых штаммов. Было высказано предположение, что аминогликозид в сочетании с аминотиазолилцефалоспоринами (см. далее) или монобактамами (азтреонам) предупреждает развитие устойчивости у энтеробактерий и цитробактерий. Несмотря на то что этот феномен можно продемонстрировать in vitro, неизвестно о клинических данных, свидетельствующих, что подобное сочетание реже вызывает развитие устойчивых микроорганизмов. Это особенно справедливо, когда лекарственная устойчивость грамотрицательных бактерий опосредуется R-факторами. Эти плазмиды закодированы для нескольких ферментов, в результате чего лекарственная устойчивость развивается сразу к нескольким препаратам.

Второй важной причиной, обусловливающей необходимость комбинированного лечения, являются инфекции полиморфной этиологии. Внутрибрюшные и тазовые инфекции обычно бывают обусловлены аэробной и анаэробной флорой. Несмотря на то что некоторые препараты действуют как на ту, так и на другую, не всегда возможно их применение в клинике. В состав препаратов может быть включен действующий как на анаэробные, так и на аэробные грамотрицательные палочки. Другим примером может служить клиндамицин в сочетании с цефалоспорином третьего поколения при внутрибольничной аспирационной пневмонии, вызванной анаэробной флорой ротовой полости, на которую действует клиндамицин, и микроорганизмами, инфицирование которыми произошло в больнице (например клебсиеллы), на которые действует цефалоегюрин. Абсцессы мозга часто вызываются бактероидами и анаэробными или микроаэрофильными стрептококками. Метронидазол проникает в абсцессы чрезвычайно легко и высокоактивен в отношении бактероидов. Однако он не действует на стрептококки. Пенициллин проникает в полость абсцессов мозга в концентрациях, достаточных для того, чтобы оказать губительное воздействие на стрептококки, но не может быть использован в виде монотерапии, так как в полости абсцесса он разрушается р-лактамазами, часто выделяемыми бактероидами.

Теоретическим обоснованием для комбинированного лечения служит стремление уменьшить концентрации соединений, потенциально токсичных. Несмотря на привлекательность этой концепции, в клинической практике редко появляется

возможность адекватно заменить один препарат двумя при условии их применения в более низких дозах, чем это практикуется обычно. Например, использование амфотерицина В и 5-фторцитозина при криптококковом менингите в более низких дозах, чем обычно применяемая доза амфотерицина В, не уменьшает нефротоксичность препарата. Этот пример служит доказательством того, что на практике трудно снизить токсичность лекарственного средства в процессе лечения им.

Одним из основных показаний комбинированного лечения является обеспечение защиты для лиц с выраженными нарушениями иммунного статуса и нейтропенией. У лихорадящих больных с выраженной нейтропенией широко практикуется применение пенициллина, активного в отношении синегнойных бактерий, в сочетании с аминогликозидами. Изучение новых высокоактивных р-лактамовых соединений типа цефтазидима, угнетающих основные патогенные микроорганизмы, вызывающие в этих случаях бактериемию, позволило резрешить эту проблему. Тем не менее комбинированная терапия должна, вероятно, проводиться, так как г.рамотрицательные микроорганизмы продолжают оставаться основной причиной инфекций у больных с нейтропенией и, кроме того, необходимо обеспечить противобактериальную активность при инфекции грамотрицательными аэробными микроорганизмами, стафилококками и коринебактериями до тех пор, пока не будет установлен истинный возбудитель.

Несмотря на,то что синергизм может быть продемонстрирован в лабораторных условиях на примере целого ряда сочетаний противобактериальных препаратов, только при немногих клинических состояниях доказано, что комбинированное лечение более эффективно, чем монотерапия. При энтерококковом эндокардите наиболее широко используется пенициллин G или ампициллин в сочетании с аминогликозидным антибиотиком, стрептомицином или гентамицином. Есть четкие клинические доказательства, что это сочетание более эффективно при указанной инфекции, чем один из препаратов. Пенициллин усиливает восприятие энтерококками аминогликозидов, что обусловливает их гибель. Аналогичный синергизм может быть продемонстрирован между полусинтетическими пенициллинозоустойчивыми пенициллинами (нафциллин, оксациллин) и гентамицином при заражении золотистым стафилококком. Однако клинические данные не дают оснований утверждать, что это сочетание имеет преимущества перед применением одного препарата. Комбинирование пенициллинов, специфически действующих на синегнойные бактерии, а именно карбенициллина, тикарциллина, азлоциллина или пиперациллина с гентамицином, тобрамицином или амикацином проявляет синергические свойства при заражении многими штаммами псевдомонаса. Как эксперименты на животных, так и клинические испытания свидетельствуют о превосходстве этих сочетаний при лечении больных с нейтропенией. Однако, кроме установления синергизма in vitro, не существует убедительных данных о том, что лечение больных с нейтропенией инфицированных кишечной палочкой, клебсиеллой или другими представителями энтеробактерий двумя препаратами приведет к более благоприятному результату.

Известны и другие примеры синергизма препаратов in vitro, нашедших клиническое применение, например, сочетание триметоирима с сульфаметоксазолом (бактрим). Тот и другой угнетающе действуют на два критических этапа в метаболизме фолиевой кислоты, представляющем собой составную чать производственного цикла ДНК-нуклеотидов. В экспериментах in' vitro и на животных легко устанавливается, что два препарата более эффективны, чем один. Однако основным заболеванием, при котором они абсолютно необходимы, служит инфекция, вызванная пневмоцистами. При инфекциях мочевых путей один триметоприм так же эффективен, как и в сочетании с сульфаметоксазином. При тяжелых инфекциях вне мочевых путей сравнения лечения триметопримом с лечением им в сочетании с сульфаметоксазолом не проводилось.

Другим примером синергизма препаратов служит сочетание р-лактамового препарата с ингибитором лактамазы. Аугментин (амоксициллин с клавуланатом) и тиментин (тикарциллин с клавуланатом) представляют собой сочетание чувствительного к р-лактамазе р-лактамового препарата с ингибитором р-лактамазы, в результате чего расширяется спектр действия препарата, который в норме разрушается р-лактамазой. Аугментин угнетает гемофильную палочку, Branhamella, кишечную палочку, сальмонеллу и золотистый стафилококк, устойчивые к амоксициллину. Входящий в состав тиментина тикарциллин эффекти-

вен в отношении бактероидов, клебсиелл и стафилококков, которые в норме разрушают этот препарат. Сульбактам, другой р-лактамазный ингибитор, комбинируют с ампициллином или цефоперазоном для предотвращения их разрушения р-лактамазами.

Другой формой синергизма действия является нарушение процессов синтеза в клеточной стенке и угнетение активности ферментов. Амдино, амдиноциллин, связывающийся со специфическим, соединенным с пенициллином протеином, отличаются от последнего, к которому присоединяются другие пенициллины и цефалоспорины. При их комбинировании с лактамами как in vitro, так и в опытах на животных был продемонстрирован синергизм действия. Клинические наблюдения также свидетельствуют о том, что это взаимодействие возможно. Однако неясно, что этот подход более эффективен, нежели использование одного препарата, активность которого превышает таковую двух препаратов, составляющих комбинацию. Фосфомицин, ингибитор клеточной стенки бактерий, вместе с р-лактамовыми препаратами проявляют в эксперименте синергизм действия, однако результаты клинических наблюдений, подтверждающие преимущество подобных комбинаций, неизвестны.

Недостатки комбинированного лечения. Известны случаи антагонизма противобактериальных средств. Наиболее впечатляющ пример того, что при пневмококковом менингите лечение только пенициллином более эффективно, чем в сочетании с хлортетрациклином. Имеются другие сообщения, что лечение при менингите ампициллином и хлорамфениколом (левомицетин) сопряжено с более высоким уровнем смертности, чем при лечении только ампициллином. Чаще всего комбинированное лечение проводят при менингите, вызванном продуцирующими, р-лактамазу штаммами гемоглобинофильной палочки или относительно устойчивым пневмококком. Эффективность цефалоспоринов, в частности цефуроксима, цефотаксима и цефтриаксона, при менингите у детей обусловливает необходимость комбинированного лечения, хотя опыт применения новых препаратов невелик и в настоящий момент они довольно дорогостоящи.

In vitro установлен антагонизм между р-лактамовыми соединениями. Например, цефокситин индуцирует продукцию р-лактамазы синегнойной палочкой и энтеробактериями. In vitro цефокситин и пенициллин, активнодействующий на синегнойные бактерии, являются антагонистами. Тем не менее многих больных, лечили цефокситином в сочетании с азлоциллином или другими действующими на синегнойные бактерий пенициллинами без заметного снижения эффективности. Однако благоразумнее избегать комбинированного применения.р-лактамовых препаратов, активных индукторов р-лактамазы, и других р-лактамов, которые могут инактивироваться при большом количестве фермента. По всей вероятности, с этим особенно часто можно столкнуться при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, энтеробактериями и цитробактериями.

Комбинированное лечение может иногда сопровождаться суперинфекцией другими микроорганизмами, особенно грибами, так как при нем исчезает флора из ротоглотки ,и кишечника, в норме играющая защитную роль. Этого осложнения можно избежать, прекратив введение эмпирически подобранного сочетания антибиотиков, необходимость в котором при установлении диагноза может отпадать.

Другим побочным эффектом комбинированного лечения может быть усиление действия препаратов или другие метаболические нарушения. Примером служит сочетание цефалотина с гентамицином, отличающееся повышенной нефротоксичностью. Несколько повышен риск гепатотоксичности при лечении изониазидом с рифампицином, но он. оправдан, поскольку при этом быстрее гибнут микобактерии туберкулеза и улучшается состояние больного.

Пути введения противобактериальных средств. Определив наиболее подходящий для лечения препарат, необходимо выбрать и наиболее рациональный путь его введения. Обычно выбирают между его назначением для приема внутрь и парентерального введения. Для приема внутрь препарат обычно назначают при легкой форме инфекции и амбулаторным больным. Поскольку лечение в стационаре стало более дорогим, необходимо пересмотреть эту концепцию. Иногда больного с.тяжелой формой инфекции первоначальнр можно лечить путем парентерального введения антибиотика, в последующем переводя его на прием

препарата внутрь. Примерами могут служить остеомиелит или тяжелые кожные инфекции, которые стали поддаваться лечению при парентеральном введении лекарственных средств. При их назначении для приема внутрь важно быть уверенным, что больной соблюдает режим лечения, позволяющий добиться наиболее адекватного уровня препарата в сыворотке и тканях. Абсорбция многих противобактериальных средств после еды значительно снижается. Некоторые из них, например рациклины, образуют растворимые соединения с магнием, кальцием, алюминием или железом. При целом ряде инфекций возможен прием препарата дважды, а не 4 раза в день. Это может быть важно для достижения сотрудничества с больным.

Парентерально обычно вводят лекарственные средства, не абсорбирующиеся из желудочно-кишечного тракта, или же этот путь введения используют при тяжелых инфекциях, при которых необходимо немедленно создать большую концентрацию в крови препарата, например при подозрении на бактериемию, менингит или пневмонию, вызванную грамотрицательными бактериями. В большинстве случаев препараты предпочтительнее вводить внутривенно, что позволяет создать их большую концентрацию в сыворотке. Нет определенных данных, подтверждающих, что введение препаратов в виде болюсов в течение 3—5 мин, 15—30 мин или продолжительно внутривенно более эффективно, чем другие методы. Концентрацию препарата в сыворотке, достаточную для купирования многих инфекций, можно создать при его внутримышечном введении. Некоторые препараты с очень большим периодом полуразрушения могут использоваться на завершающем этапе лечения в виде внутримышечных инъекций один раз в день. Необходимость в инсталляции противобактериального средства в инфицированные полости возникает редко. Однако известны некоторые исключения. Так, при перитоните у больного, которого лечат с помощью перитонеального диализа, более эффективно введение лекарственных средств в растворе, используемом для диализа. При некоторых формах менингита (вызванные возбудителем кокцидиоидоза и некоторыми грамотрицательными бактериями) их вводят в желудочки мозга или в подоболочечное пространство.

Наблюдение за ответной **реакцией больных.** При лечении некоторыми противобактериальными средствами необходимо определять их уровень в крови. Это относится к аминогликозидным антибиотикам, пик уровня которых следует устанавливать для того, чтобы определить эффективную концентрацию, а нижний уровень—для того, чтобы знать, что они не аккумулируются, и не могут вызвать нефро- или ототоксические реакции. Определять концентрацию в сыворотке рЧлактамовых антибиотиков в большинстве случаев нет необходимости, за исключением больных с почечной недостаточностью, при которой препараты могут аккумулироваться до токсических концентраций.

Лечение больного с бактериальным эндокардитом оценивают по бактерицидному титру препарата в сыворотке (так называемое разведение сыворотки), при котором патогенный агент погибает in vitro. Методы определения бактерицидных титров различны, но руководство по их использованию разработано. Они могут быть полезны в определенных клинических ситуациях, если соблюдаются стандартные дозы микроорганизмов, среда и техника. Например, пик бактерицидного титра сыворотки 1:64 коррелирует примерно с 98 % уровнем излечения, больных с эндокардитом. Однако клиническое излечение нельзя предсказать, так как при эндокардите может развиться недостаточность клапана, при которой требуется хирургическое лечение. Большинство экспертов утверждают, что пик бактерицидного титра сыворотки более 1:8 коррелирует с благоприятным исходом остеомиелита, бактериемии, септического артрита и эмпиемы.

Специфические противобактериальные препараты

Пенициллины

На основании противобактериальной активности пенициллины могут быть легко подразделены на несколько классов. Составы отдельных групп могут частично совпадать, но внутри группы различия обусловлены скорее фармакологическими, нежели клиническими свойствами.

Естественные пенициллины. К представителям этого класса пенициллинов относятся пенициллин G и пенициллин V. Пенициллин G назначают для приема внутрь, внутримышечного и внутривенного введения. В сочетании с новокаином в молярном соотношении 1:1 он отличается в 2 раза меньшим периодом полуразрушения, а с бензатином образует форму пролонгированного действия. Пенициллин V применяется только для приема внутрь. Эти пенициллины губительно действуют на пневмококки, р-гемолитические, зеленящие, м'икроаэрофильные и анаэробные стрептококки. Большинство штаммов золотистого стафилококка и пневмококка продуцируют р-лактамазы, разрушающие оба пенициллина. Нейссерии, как и многие штаммы гонококков, чувствительны к пенициллину G. Однако в некоторых частях света продуцирующие пенцкллиназу гонококки вызывают большие терапевтические трудности. Пенициллин G проявляет высокую активность в отношении клостридий, а также подавляет многие микроорганизмы из рода бактероидов и фузобактерий, обитающие в ротовой полости. Пенициллин V недостаточно активен при заражении гемоглобинофильной палочкой или бактериями из рода Branhamella, вызывающими синуситы, отиты и другие болезни верхних дыхательных путей. Нередко пенициллин эффективен при рожистом воспалении, инфекциях, вызванных листериями, стрептобациллами, пастереллезе, спиреллезе, фузоспирохетозе, сифилисе, актиномикозе, а также болезни Лима.

Пенициллин G не стабилен в кислом содержимом желудка, поэтому его не следует назначать для приема внутрь, тогда как пенициллин V при этом пути введения абсорбируется примерно на 60 %, а пища незначительно влияет на абсорбцию, несколько снижая ее. Пенициллин V эффективен при стрептококковых инфекциях и нетяжелых формах пневмококковой пневмонии. Однако его не следует назначать при сифилисе, гонорее или инфекциях, вызванных гемоглобинофильной палочкой. Новокаиновую соль пенициллина G используют дважды в день при пневмококковой пневмонии, но пенициллины, предназначенные для приема внутрь, по всей вероятности, также полезны. Несмотря на то что новокаиновую соль пенициллина G продолжают применять при гонорее, вместо него можно использовать ампициллин или амоксициллин в сочетании с тетрациклинами, так как при уретрите лечение обычно направлено на уничтожение как гонококков, так и хламидий (см. гл. 90). Пенициллин G остается препаратом выбора при эндокардитах, вызванных зеленящими стрептококками, а также при пневмококковых и менингококковых менингитах. Поскольку период полуразрушения пенициллина G короткий из-за быстрой канальцевой секреции, его следует вводить с интервалом 4 или 6 ч. До тех пор, пока клиренс креатинина не станет ниже 30 мл/мин, достаточно лишь небольшого регулирования доз препарата. Даже при почечной недостаточности с безопасностью можно применять 4—6 млн ЕД пенициллина. Бензатинпенициллин (бициллин), период полуразрушения которого составляет 1 нед, может применяться при стрептококковом фарингите, первичном и раннем сифилисе и для профилактики рецидивов ревматической лихорадки (однократно в месяц).

Аминопенициллины. Это название обусловлено присутствием аминогруппы в боковой р-ациловой цепи пенициллинового ядра. Существует целый ряд подобных соединений. Микробиологически они мало различаются. Ампициллин был первым из этой группы препаратов. В последующем был синтезирован амоксициллин и др. (бакампициллин, циклациллин, эпицилляи, гетациллин, пивампициллин). Аминопенициллины сохраняют в опытах in vitro активность пенициллина G. Кроме того, они подавляют рост возбудителя гриппа и более активны, чем пенициллин G в отношении энтерококков. Многие штаммы кишечной палочки и протея подавляются аминопенициллинами. Ампициллин тормозит рост многих видов сальмонелл и шигелл у больных, проживающих в США, но в развивающихся странах большинство штаммов этих микроорганизмов устойчивы к аминопенициллинам. Они подавляют рост большинства микроорганизмов, обитающих в ротовой полости, но не влияют на псевдомонас, клебсиеллы, энтеробактерии и большинство видов бактероидов. В некоторых регионах США 25 % штаммов H. influenzae содержат р-лактамазу, что обусловливает их устойчивость к аминопенициллинам.

Амоксициллин и бакампициллин абсорбируются приблизительно в 2 раза быстрее, чем ампициллин. Бакампициллин — это эфир ампициллина, превра-

щающийся в слизистой оболочке кишечника и в сыворотке в ампициллин. После парентерального введения он легко распределяется по организму и при воспалении достигает терапевтических концентраций в спинномозговой, плевральной, суставной и перитонеальной жидкостях. Уровень ампициллина в моче обычно высокий даже при значительно сниженной функции почек. Несмотря на то что его можно вводить внутримышечно, при приеме внутрь в сыворотке создается концентрация, адекватная той, которая достигается при внутримышечном введении равной дозы. Ампициллин широко применяется при инфекциях мочевых путей у амбулаторных больных, при респираторных инфекциях верхних дыхательных путей, отите, синусите, обострениях бронхитов бактериальной этиологии и внебольничных пневмониях. Он эффективен при пневмококковых и менингококковых менингитах и энтерококковых эндокардитах (обычно в сочетании с аминогликозидами). В форме, предназначенной для приема внутрь, амоксициллин должен заменить ампициллин, поскольку легче абсорбируется. Единственной клинической ситуацией, при которой амоксициллин. эффективен менее ампициллина, является бактериальная дизентерия Григорьева— Шига. Вероятно, это объясняется более легкой абсорбцией препарата, в результате чего меньшее количество его активного начала сохраняется в кишечнике. Амоксициллин и бакампициллин могут применяться в большинстве случаев трижды в день и тем не менее создавать в крови, тканях и моче концентрации, достаточные для лечебного эффекта.

Несмотря на то что аллергические реакции гиперергического типа на аминопенициллины встречаются с той же частотой, что и на пенициллины G и V, при приеме ампициллина внутрь повышен риск развития кожных высыпаний. Они регистрируются у 8—10 % больных. У 90 % больных инфекционным мононуклеозом, получающих ампициллин, с 4-го дня после начала лечения появляется макулопапулезная сыпь. Она не представляет собой истинной аллергии к пенициллинам и не означает, что больному нельзя больше их назначать.

Пенициллиназоустойчивые пенициллины. При стафилококковых инфекциях используются пенициллиназоустойчивые препараты пенициллина. Они угнетающе действуют на золотистый и эпидермальный стафилококки, пиогенные бактерии и пневмококки. Ни один из них не проявляет активности в отношении энтерококка или аэробных и анаэробных грамотрицательных бактерий. Метициллин был первым антистафилококковым р-лактамазостабильным пенициллином.

Золотистый стафилококк, устойчивый ко всем ($-лактамовым препаратам, устойчив и к метициллину. Основу его резистентности составляет измененный протеин, связывающий пенициллин, поэтому эти штаммы золотистого стафилококка и аналогичные штаммы эпидермального стафилококка нечувствительны к пенициллинам и цефалоспоринам. Результаты исследований чувствительности метициллиноустойчивых стафилококков к цефалоспоринам in vitro недостоверны. Они могут свидетельствовать о чувствительности этих микроорганизмов, в то время как на самом деле они устойчивы к препарату. Устойчивые к метициллину стафилококки могут подавляться карбапенемовыми соединениями, в частности имипенемом или другими немемовыми антибиотиками. Однако препаратом выбора при инфекции, обусловленной устойчивыми к метициллину стафилококками, служит ванкомицин.

Метициллин вводят только парентерально, так как он легко разрушается кислотой, а его период полуразрушения короткий, что обусловливает необходимость внутривенного введения каждые 4 ч. В настоящее время метициллин применяется редко в связи с тем, что он относительно часто вызывает побочные реакции в виде интерстициального нефрита.

Нафциллин обладает более выраженной, чем метициллин, активностью в отношении стафилококков и стрептококков. Он выводится преимущественно печенью и в меньшей степени почками. Нафциллин не следует назначать для приема внутрь, так как его абсорбция из желудочно-кишечного тракта непостоянна и зависит от того, применяется он натощак или во время, или после еды. Обычная доза зависит от тяжести инфекции и составляет 4—12 г/сут для взрослых и 100—200 мг/кг для детей. Внутривенное введение может вызвать более выраженные, чем при введении других противостафилококковых пенициллинов, флебиты, а большие дозы — выраженную лейкопению.

В группу изоксазолиловых пенициллинов входят оксациллин, который вводят

только* парентерально из-за недостаточной абсорбции после приема внутрь, и клоксациллин и диклоксациллин, принимаемые внутрь. Специалисты многих стран для приема внутрь назначают флуклоксациллин, в некоторых странах для парентерального введения рекомендуется клоксациллин. Несмотря на то что уровень диклоксациллина в крови более высок, чем клоксациллина, он связывает протеины ненамного (96 % по сравнению с 94 %) больше, чем клоксациллин. Активные концентрации этих антибиотиков практически совершенно одинаковы. В общем клоксациллин и диклоксациллин применяются соответственно в дозах 0,5 и 0,25 г 4 раза в день.

Несмотря на то что показанием к лечению противостафилококковыми пенициллинами служат инфекции, вызванные стафилококками, продуцирующими пенициллиназу, их часто назначают до идентификации микроорганизма. Достигаемые концентрации в крови устойчивых к пенициллиназе пенициллинов достаточны для подавления роста пневмококков и большинства гемолитических стрептококков. Следовательно, нет необходимости применять одновременно и пенициллиназорезистентный пенициллин и пенициллин G. Однако инфекции, вызванные энтерококками и нейссериями, не поддаются воздействию пенициллиназорезистентных пенициллинов, поэтому при подозрении на участие в воспалительном процессе этих микроорганизмов следует назначить ампициллин.

Карбоксипенициллины. Карбенициллин был первым пенициллином, воздействующим на синегнойную палочку и некоторые индолположительные виды протея. Тикарциллин также относится к карбоксипенициллинам, но он в 4 раза более активен, чем карбенициллин. Оба соединения разрушаются р-лактамазами грамположительных и некоторых грамотрицательных микроорганизмов, но значительно менее чувствительны к р-лактамазам таких микроорганизмов, как синегнойные бактерии, энтеробактерии, морганеллы и протей. Карбенициллин и тикарциллин проявляют меньшую активность, чем ампициллин, в отношении пиогенных коккoв, пневмококков и энтерококков. Однако они высокоактивны при инфекциях, вызванных не продуцирующими 0-лактамазу гемоглобинофильными палочками, менинго- и гонококками. В общем противобактериальная активность карбоксипенициллинов в отношении кишечной палочки, протея, сальмонелл и шигелл аналогична активности ампициллина. В то же время они неактивны при инфицировании клебсиеллами; так как разрушаются их (5-лактамазой.

Тикарциллин и карбенициллин действуют на вегетирующие в ротовой полости и в кишечнике бактероиды, хотя для подавления их роста требуются более высокие концентрации препаратов, чем для подавления роста энтеробактерии. На синегнойную палочку оба препарата (карбенициллин и тикарциллин) проявляют синергизм с аминогликозидами. Фармакокинетика этих антибиотиков в сущности идентична. Из-за более высокой активности тикарциллина in vitro он вытеснил карбенициллин. Эти препараты редко вводят внутримышечно, так как пик их уровня в сыворотке составляет всего 20 мкг/мл после введения в дозе 1 г. Эта концентрация недостаточна при инфекции, вызванной псевдомонасом, однако в моче создается достаточно адекватная концентрация. Оба препарата применяют в дозах 200—300 мг/кг в сутки в 4 или 6 приемов. Из организма они выводятся через почечные канальцы, а при почечной недостаточности аккумулируются в нем. Поскольку в каждом препарате содержится 4,7 ммоль натрия, дозы 12—30 г/сут могут способствовать развитию застойной сердечной недостаточности. Может развиться и гипокалиемия, так как неабсорбируемые анионы поступают в дистальные канальцы, в которых инициируют цепь метаболических реакций водородных ионов, что сопровождается потерей ионов калия. Карбенициллин и другие пенициллины соединяются с рецепторами аденозиндифосфата на тромбоцитах, в результате чего нарушается их агрегация. Удлиняется время кровотечения, а при высоких концентрациях антибиотиков в крови может произойти кровотечение. Карбенициллин или тикарциллин нельзя применять в растворах в сочетании с аминогликозидами, так как они соединяются с последними, инактивируя их. В норме в организме этого не происходит, за исключением больных с почечной недостаточностью, при которой создаются очень большие концентрации пенициллинов, действующих на синегнойные бактерии, в комплексе с аминогликозидными антибиотиками. Тикарциллин эффективен при внутрибольничной аспирационной пневмонии, лихорадящих состояниях у больных с нейтропенией, инфекциях брюшной полости и женских половых путей.

В США пользуются одним пенициллином для приема внутрь, действующим на синегнойную палочку. Это — **инданилкарбенициллин,** представляющий собой карбоксиэфир карбенициллина, не обладающий собственной активностью, но кислотоустойчивый и сравнительно легко абсорбирующийся в желудочно-кишечном тракте, где он гидролизуется с образованием свободного карбенициллина. Инданилкарбенициллин не образует адекватного для лечении больных с системными инфекциями уровня в сыворотке и тканях и эффективен только при инфекции мочевых путей или простатите.

При снижении функции почек концентрация антибиотика в моче может быть ниже, чем в норме, и недостаточной при инфекции мочевыводящих путей, вызванной псевдомонасом.

Урейдопенициллины. Азлоциллин, мезлоциллин, ниперациллин и апалциллин (последний не используется в США) в противоположность карбоксипенициллинам представляют собой производные ампициллина, в которых присутствие боковой цепи, связанной с аминогруппой на альфа-углероде, обеспечивает повышенную способность соединяться с протеинами, связанными с пенициллином, и более быстрое проникновение грамотрицательных бактерий через капиллярные поры. Урейдопенициллины разрушаются р-лактамазами золотистого стафилококка, кишечной палочки и бактероидов. Азлоциллин в 8—16 раз более активен, чем карбенициллин при инфекции, вызванной синегнойной палочкой, и менее активен при заражении индолположительными представителями протея. На стрептококки действует так же, как ампициллин. После приема внутрь он не абсорбируется, и потому при инфицировании синегнойной палочкой для получения достаточной концентрации в крови его следует вводить внутривенно. Поскольку урейдопенициллины характеризуются нелинейной фармакокинетикой, их следует вводить в больших дозах и предпочтительнее с интервалом в 6 ч, а не через 4 ч, что практикуется при лечении карбенициллином. При почечной недостаточности азлоциллин не аккумулируется в крови в той степени, что карбенициллин и никарциллин. Период его полуразрушения увеличивается максимально до 4 ч даже при почечной недостаточности, что позволяет не проводить тщательную коррекцию доз.

Азлоциллин обладает способностью проникать в спинномозговую жидкость при воспалении мозговых оболочек, но его уровень достигает лишь 10 % от уровня в сыворотке. Препарат используется в основном для лечения больных с инфекцией, вызванной псевдомонасом. Обычная доза азлоциллина составляет 12—18 г/сут.

Мезлоциллин отличается от карбенициллина и тикарциллина большей активностью при стрептококковой, особенно энтерококковой, инфекции. Его активность в отношении стрептококков соответствует активности ампициллина. В концентрации 16 мкг/мл он почти в 60 % случаев подавляет рост клебсиелл, на которые фактически не действуют карбенициллин и тикарциллин. Он также более активен в отношении P. fragilis и H. influenzae. Мезлоциллин, так же как тикарциллин, активен при инфекции, вызванной синегнойной палочкой. Его можно назначать с интервалами в 6 ч, а при нарушении функции почек дозу уменьшают незначительно. По сравнению с другими пенициллинами широкого спектра действия он меньше всего изменяет время кровотечения, но клиническое значение этого феномена еще неясно.

Антибиотик эффективен при респираторных, урологических, гинекологических и хирургических инфекциях. Обычные дозы для взрослых составляют 12 - 18 г/сут.

Пиперациллин проявляет очень высокую активность в отношении стрептококков, нейссерий, гемоглобинофильных бактерий, а также представляет собой наиболее активный пенициллин и, по всей вероятности, служит препаратом выбора при инфекции, вызванной синегнойной палочкой. Он также подавляет многие штаммы P. cepacia, которые начинают играть все большую роль в развитии внутрибольничных инфекций. Подобно другим ацилуреидопенициллинам он разрушается р-лактамазами. Пиперациллин подавляет рост многих внебольничных штаммов клебсиелл и бактероидов, но не энтеробактерий, содержащих плазмиды р-лактамазы. По фармакокинетике в организме человека пиперациллин аналогичен другим уреидопенициллинам. Его следует применять в дозе 12••• 18 г/сут с интервалом в 6 ч.

Другие пенициллины

Амдиноциллин активен только при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, так как не взаимодействует с протеинами, связанными с пенициллином, грамположительных бактерий. Он проявляет слабую активность в отношении гемоглобинофильных палочек и нейссерий, но высокоактивен в отношении кишечной палочки, многих видов клебсиелл, энтеро- и цитробактерий. На разные виды протея он действует по-разному, а на синегнойные бактерии и бактероиды он вообще не действует. Амдиноциллин проявляет синергизм с другими пенициллинами и широко используется в этих целях. Он не устойчив к кислотам, поэтому его нельзя назначать для приема внутрь. С этой целью используют его производное пивалилэфир, легко абсорбирующийся и немедленно гидролизующийся в сыворотке с образованием свободных компонентов.

Темоциллин (в США не используется) представляет собой 6-альфаметоксипроизводные тикарциллина. Он не разрушается плазмидо- или хромосомоопосредованными (3-лактамазами, но его активность в отношении грамположительных видов бактерий и'псевдомонаса довольно низкая. Темоциллин в легко достижимых концентрациях подавляет большинство штаммов кишечной палочки, клебсиелл энтеробактерий, протея, Serratia и цитробактерий. Бактероиды устойчивы к нему. Период полуразрушения антибиотика в организме человека составляет 4—6 ч. Его можно применять дважды или трижды в день. При почечной недостаточности-он аккумулируется и лишь частично удаляется при гемодиализе. В Европе антибиотик широко применяется для лечения больных с инфекциями мочевых путей и мягких тканей, вызванными грамотрицательными бактериями.

Побочные реакции на пенициллины. К основным нежелательным реакциям пенициллина относятся реакции гиперчувствительности, проявления которых могут варьировать от незначительных кожных высыпаний до немедленной анафилаксии. Анафилактические и немедленные уртикарные реакции обусловлены IgE-антителами. Больные с указаниями на подобные реакции не должны получать пенициллины. Лекарственная лихорадка типична для всех пенициллинов. Вызываемые ими побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта проявляются диареей или приступами энтероколита, в некоторых случаях обусловленного усиленным размножением клостридий. Нейтропения, дисфункция тромбоцитов и гемолитическая анемия развиваются при лечении любым из пенициллинов. Некоторое повышение уровня сывороточной глутамикощавелевокислой трансаминазы чаще всего происходит после лечения оксациллином, нафциллином или карбенициллином. Неврологические реакции в виде припадков регистрируются у больных со сниженной функцией почек, получающих большие дозы пенициллина G. Нефротоксичность препаратов пенициллина может варьировать от аллергических ангиитов до интерстициального нефрита, что наиболее типично для метициллина, однако это осложнение может вызвать любой препарат пенициллина.

Цефалоспорины

От пенициллинов цефалоспорины отличаются дигидротиазиновым кольцом вместо пятичленного тиазолидинового, входящего в состав четырехчленного fi-лактамового кольца. В силу своей структурной конфигурации цефалоспорины сравнительно легко поддаются химическим модификациям, что позволяет получать соединения с различными микробиологическими и фармакологическими свойствами. Для лучшего понимания противобактериальной активности цефалоспоринов полезно подразделить их на так называемые генерации. В разных группах они могут значительно различаться по микробиологической активности и фармакологическим свойствам. Подобно пенициллинам, цефалоспорины подавляют синтез клеточной стенки микроорганизмов и оказывают бактерицидное действие. Первая-генерация цефалоспоринов включает в себя соединения, которые можно вводить только парентерально, а другие — только внутрь. К вводимым парентерально относятся цефалотин, цефапирин, цефалоридин, цефазолин и цефрадин, к препаратам, принимаемым внутрь, — цефалексин, цефрадин, цефадроксил и цефаклор.

Цефалоспорины первого поколения. Эти антибиотики подавляют рост стрептококков групп A, B, C и D, а также большинство штаммов зеленящего стрептококка. Они проявляют активность в отношении пневмококков, золотистого и эпидермального стафилококков. Из энтеробактерий цефалоспорины подавляют рост кишечной палочки, P. mirabilis, Klebsiella spp. Ни один из препаратов первой генерации не тормозит рост Serratia, энтеробактерий, индолположительного протея, синегнойной палочки или B. fragilis. Несмотря на то что некоторые препараты этой группы подавляют рост H. influenzae, терапевтически эффективным в отношении гемоглобинофильных бактерий можно считать только цефаклор. Ни один из этих препаратов непригоден при инфекциях, вызванных нейссериями, хотя in vitro они проявляют некоторую ингибирующую активность.

В некоторых больницах у 20—30 % больных кишечная палочка и клебсиеллы устойчивы к цефалоспоринам первой генерации. Тем не менее один из них (цефазолин) продолжает широко использоваться и остается эффективным. Период его полуразрушения составляет примерно 2 ч, его можно вводить внутримышечно либо внутривенно. Он аккумулируется в организме, если снижена функция почек; в этом случае необходимо корригировать дозы. В норме цефазолин используют в дозах 0,5—1 г каждые 6—8 ч. Доказано, что он эффективен при респираторных, кожных и урологических инфекциях, а также эндокардите, вызванном зеленящим стрептококком у больных с аллергией к пенициллину. Он также используется при остеомиелитах стафилококковой этиологии. Цефазолин применяют как профилактическое средство при ортопедических операциях, протезировании сердечных клапанов и при операциях на верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Период полуразрушения цефалотина и цефапирина очень короток: всего 4 ч; в организме они превращаются в менее активные дезацетилпроизводные. Их следует вводить каждые 4 ч, поэтому в настоящее время они используются значительно реже.

Как цефалексин, так и цефрЭДин легко адсорбируется после приема внутрь: пик концентрации в крови после приема 0,5 г составляет 15—20 мкг/мл. Несмотря на их меньшую по сравнению с парентерально вводимыми цефалоспоринами первой генерации активность в отношении золотистого стафилококка, создаваемые ими концентрации в сыворотке и тканях достаточны для лечения больных со стафилококковыми инфекциями при аллергии к пенициллину. Период полуразрушения того и другого препарата составляет примерно 1 ч, поэтому их вводят 3—4 раза в день. Они полностью выводятся с мочой, создавая в ней высокие концентрации, подавляющие рост основных патогенных микроорганизмов в мочевыводящих путях.

Цефадроксил представляет собой иарагидроксипроизводное цефалексина с более длительным периодом полуразрушения, что позволяет применять его дважды в день. Иными словами, его противобактериальная активность идентична активности цефалексина.

Цефаклор применяется прежде всего при респираторных инфекциях у детей, вызванных H. influenzae или другими чувствительными к антибиотикам микроорганизмами. Он слабо устойчив к р-лактамазе, однако его концентрации в жидких средах уха достаточны для подавления продуцирующих fi-лактамазу палочек инфлюэнцы. Его не следует назначать при тяжелых формах инфекций, вызванных микроорганизмами, продуцирующими р-лактамазу. Он неэффективен при инфекциях мочевых путей, обусловленных кишечной палочкой и клебсиеллами, продуцирующими р-лактамазу.

Цефелоспорины второго поколения. Эти антибиотики, по всей вероятности, не следует выделять в особый класс, так как составляющие его препараты значительно различаются по противобактериальным и фармакологическим свойствам. Все они применяются для парентерального введения (внутримышечно либо внутривенно); внутривенно их вводят значительно чаще. Цефамандол обладает высокой активностью в отношении стрептококков и стафилококков, за исключением энтерококков. Он также более активен, чем цефалоспорины первого поколения, в отношении кишечной палочки и клебсиелл и обладает повышенной активностью в отношении палочек инфлюэнцы. Он разрушается р-лактамазами некоторых грамотрицательных бактерий и неактивен в отношении бактероидов и псевдомоноса. Несмотря на то что в экспериментах in vitro, рост некоторых энтеробактерий и нитробактерий подавляется цефамандолом, в клинике его при-

менять нерационально из-за быстрого развития устойчивости к нему этих микроорганизмов. Период полуразрушения цефамандола относительно короткий — примерно 0,7 ч, поэтому его приходится вводить через 4—6 ч в дозе 12 г. После его введения в спинномозговой жидкости не создается концентрации, достаточной для лечения больных с подозрением на менингит.

Цефуроксим устойчив к действию р-лактамазы и подавляет рост большинства штаммов стафилококков и стрептококков, H. influenzae, продуцирующих пенициллиназу гонококков и р-лактамазу энтеробактерий. Он неактивен в отношении энтерококков, бактероидов и синегнойной палочки. Период полуразрушения цефуроксима составляет примерно 1'/$_2$ ч, что позволяет вводить его с интервалами 8 ч. Он проникает в спинномозговую жидкость в концентрациях, достаточных для лечения больного с менингитом, вызванным H. influenzae, пневмо- и менингококком. Однако при менингитах, обусловленных кишечной палочкой или клебсиеллами, эти концентрации недостаточны. Цефуроксим применяется при респираторных инфекциях, инфекции желчных и мочевых путей, мягких тканей, при остеомиелите. Его можно применять и при менингите у детей и лиц молодого возраста.

Цефоницид по структуре относится к аефамандолу. Однако замещение различных химических структур в положении 3 дигидротиазинового кольца привело к созданию соединения с длительным периодом полуразрушения — примерно 4—5 ч. По активности цефоницид аналогичен цефамандолу и цефуроксиму, за исключением золотистого стафилококка, что клинически может не иметь особого значения. Цефоницид вводят однократно в сутки внутримышечно либо внутривенно при респираторных, кожных или мочевых инфекциях, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами. Его не следует использовать при менингитах.

Цефоранид по структуре и противобактериальной активности аналогичен цефамандолу, но несколько менее активен в отношении H. influenzae. Более высокие концентрации препарата в сыворотке достигаются при внутримышечном введении, так как он легко связывается с протеинами. Его период полуразрушения составляет примерно 3'/г ч, его вводят однократно или дважды в сутки при инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами.

Цефотиам проявляет активность в отношении стрептококков, стафилококков и большинства энтеробактерий. Он неустойчив к действию р-лактамазы и высокоактивен в связи с выраженным сродством к пенициллиносвязан.ным протеинам. Период его полуразрушения составляет всего примерно 30 мин, что типично для многих цефалоспоринов первого поколения. Следовательно, его следует вводить больному через каждые 4 ч.

Цефокситин содержит в своем составе метоксигруппу, фиксированную к Р-лактамовому кольцу. Это обеспечивает высокую резистентность к р-лактамазе, но снижает активность в отношении грамположительных микроорганизмов, например стафилококков. Цефокситин в концентрации 4- -6 мкг/мл подавляет рост большинства стафилококков и пневмококков. Он не действует на энтерококки, подавляет рост кишечной палочки и клебсиелл, устойчивых к цефалоспоринам первого поколения и другим цефалоспоринам второго поколения. Антибиотик не действует на энтеро- и цитробактерии, не подавляет рост псевдомонаса. Цефокситин высокоактивен в отношении B. fragilis, подавляя рост большинства его выделенных штаммов в концентрации 16—32 мкг/мл, которая легко достигается в организме человека. Его период полуразрушения составляет примерно 48 мин. Он распространяется по всему организму, но не достигает адекватных концентраций в спинномозговой жидкости. При сниженной функции почек аккумулируется, а при почечной недостаточности следует корригировать его дозу. Цефокситин широко применяется при смешанных аэробных и анаэробных внутрибрюшных инфекциях и гинекологических заболеваниях. В некоторых лечебных центрах цефокситин в сочетании с доксициклином относится к препаратам выбора при воспалительных заболеваниях тазовых органов. С профилактической целью его вводят парентерально при операциях на толстом кишечнике, особенно у больных, которые не могут принимать препараты внутрь. Цефокситин может применяться при анаэробных заболеваниях плевры и легких, при которых он выступает в качестве альтернативы пенициллину или клиндамицину. Он эффективен также при гонорее, вызванной продуцирующими пенициллиназу нейссериями.

Цефалоспорины третьего поколения. Эти антибиотики можно объединить в несколько классов. Первый из них включает аминотиазолилиминометоксицефалоспорины, в состав которых входят цефотаксим, цефтизоксим, цефменоксим и цефтриаксон. Они проявляют высокую активность в отношении гемолитических стрептококков и пневмококков, подавляя их рост при концентрации менее 0,1 мкг/мл, и не действуют на энтерококки. Они высокоактивны в отношении П. influenza, менинго- и гонококков, в том числе продуцирующих р-лактамазу. В связи с высоким сродством с пенициллиносвязывающими протеинами эти антибиотики подавляют рост большинства энтеробактерий в концентрации менее 4 мкг/мл, хотя некоторые штаммы энтеро- и цитробактерий устойчивы к нему. Эти четыре соединения не обладают выраженной активностью в отношении синегнойной палочки и Acinetobacter, они значительно менее активны, чем цефокситин, в отношении B. fragilis.

Период полуразрушения цефотаксима составляет примерно 1 ч. В организме он превращается в дезацетилироизводное, период полуразрушения которого составляет 1 ч 36 мин. Несмотря на то что дезацетилпроизводное менее активно, чем исходный препарат (цефокситим), он проявляет бо́льшую по сравнению с другими цефалоспоринами второго поколения активность и взаимодействует как синергист с исходным соединением при некоторых инфекциях. В спинномозговой жидкости концентрация цефотаксима составляет 1 ... 30 мкг/мл в зависимости от выраженности воспалительного процесса и дозы препарата. Доказана сто эффективность при менингите, вызванном стрептококками группы В, кишечной палочкой, H. influenzae, менингококком, пневмококком, клебсиеллами, и некоторых инфекциях, обусловленных энтеробактериями и Serratia, хотя при последних нередки случаи неудачи. Чаще используемые антибиотики (пенициллин, ампициллин) следует вводить до тех пор, пока у больного не разовьется аллергия или пока возбудитель не приобретет лекарственную устойчивость. Несмотря на более короткий период полуразрушения цефотаксима, его высокая активность и присутствие активного метаболита обусловливают возможность его применения при большинстве инфекций с интервалом 8 ч, за исключением лихорадящих больных с нейтропенией.

Период полуразрушения цефтизоксима несколько больший (примерно 1 ч 36 мин). Он эффективен при менингите, вызванном грамотрицательными бактериями. При большинстве инфекций его можно применять каждые 8—12 ч с 6-часовыми интервалами. Этот режим не рекомендуется для лечения больных с менингитом.

Цефтриаксон отличается от упомянутых соединений тем, что период его полуразрушения у здоровых составляет 7 ч. В количестве 60 % он выделяется почками, а остальная часть экскретируется с желчью. Несмотря на то что 95 % цефтриаксона связывается с сывороточными белками, он достигает в сыворотке настолько высокого уровня, что находящийся в свободной форме препарат подавляет рост большинства грамположитсльных и грамотрицательных бактерий, за исключением энтерококков, синегнойной палочки и B. fragilis. Цефтриаксон проникает в спинномозговую жидкость и выводится из нее чрезвычайно медленно. Уровни, значительно превышающие минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей менингита, сохраняются в течение 24 ч после однократного введения антибиотика. Он применяется при большинстве инфекций однократно и дважды в день. Двукратное введение показано при менингите, хотя в некоторых случаях бывает эффективно лечение при однократном введении в сутки. Обычно однократным в сутки внутримышечным введением цефтриаксона завершают в амбулаторных условиях курс лечения, начатый в больнице.

Моксалактам представляет собой оксацефалоспорин, в бициклической структуре которого сера замещена кислородом. По сравнению с такими препаратами, как цефотаксим и цефтизоксим, моксалактам проявляет более низкую противострептококковую и противостафилококковую активность. В то же время он высокоактивен в отношении H. influenzae, включая пенициллиназопродуцирующие штаммы, гонококков и большинства продуцирующих р-лактамазу энтеробактерий. Моксалактам подавляет рост многих штаммов синегнойной палочки, хотя для этого необходимы относительно более высокие концентрации, чем при инфекциях, вызванных кишечной палочкой и клебсиеллами. Моксалактам не гидролизуется р-лактамазами бактероидов и подавляет рост B. fragilis в концент-

рации менее 16 мкг/мл. Период его полуразрушения в сыворотке составляет примерно 2 ч, он выделяется преимущественно с мочой, аккумулируясь в организме при сниженной функции почек. В химическом строении моксалактама в позиции 3 бициклической структуры находится группа N-метилтиотетразола, что ассоциируется с двумя побочными реакциями. Первая из них проявляется в непереносимости, возникающей при приеме алкоголя.- Она обусловлена взаимодействием с алкогольной дигидрогеназой и аккумуляцией ацетальдегида. Вторая побочная реакция (гипопротромбинемия) развивается в связи с влиянием препарата на кишечную флору и с димерным формированием N-метилтиотетразола, взаимодействующего с витамином К. Моксалактам в дозах более 4 г/сут также может нарушать функцию тромбоцитов за счет его воздействия на их ADP-рецепторы по аналогии с реакциями, вызываемыми большими дозами карбенициллина. В связи с этим больные, получающие моксалактам, должны по крайней мере дважды в неделю получать витамин К, а функциональное состояние тромбоцитов следует оценивать по времени кровотечения. Моксалактам проникает в спинномозговую жидкость и эффективен при менингите, вызванном H. influenzae, кишечной палочкой, клебсиеллами и менингококками. Он менее эффективен в отношении стрептококков группы В и пневмококков, и, следовательно, его не следует назначать больным, у которых они могут быть этиологическими факторами воспаления. Важность проблемы кровотечений, связанных с лечением моксалактамом, ограничивает его применение в больницах США. При лечении им больных со- смешанной инфекцией, вызванной аэробными грамотрицательными и анаэробными микроорганизмами, особое внимание следует уделять возможности кровотечения и состоянию свертывающей системы крови.

Цефотетан 7-альфа-метоксицефалоспорин, проявляющий in vitro активность, аналогичную таковой цефокситина, в отношении анаэробных микроорганизмов и несколько меньшую, чем аминотиазолилцефалоспорины, в отношении грамположительных кокков и энтеробактерий. Он не подавляет рост синегнойной палочки. Период полуразрушения цефотетана составляет примерно 4 ч, поэтому его можно вводить 2—3 раза в день. Однако, поскольку в его состав входит группа N-метилтиотетразола, он может вызывать нарушения свертываемости крови и реакции типа дисульфирама (непереносимость при приеме алкоголя).

Цефалоспорины, активные в **отношении синегнойной палочки.** Цефаперазон в концентрации менее 32 мкг/мл проявляет активность в отношении большинства грамположительных микроорганизмов, энтеробактерий и многих штаммов синегнойной палочки. Он неполностью устойчив к действию лактамазы и разрушается некоторыми р-лактамазами, выделяемыми кишечной палочкой, клебсиеллами. Приблизительно 85 % цефоперазона связывается с белками и B. fragilis. После приема 2 г препарата в крови пик концентрации составляет 250 мкг/мл, а период полуразрушения — примерно 2 ч. Почками выделяется только около 25 % цефоперазона, остальная часть удаляется с желчью. Для лечения больных с инфекциями, обусловленными грамположительными и грамотрицательными бактериями, цефоперазон вводят в дозе 2 г дважды в день. При тяжелой форме инфекции, вызванной синегнойной палочкой, необходимы более высокие дозы. Поскольку в его состав входит группа N-метилтиотетразола, он может вызывать реакции непереносимости алкоголя и удлинять протромбиновое время. Однако он не повреждает функцию тромбоцитов.

Цефтазидим представляет собой аминотиазолилцефалоспорин, который на ациловой стороне цепи содержит пропилиминокарбоксиловую группу. Такая структура обеспечивает высокую активность в отношении синегнойной палочки и многих штаммов P. cepacia и Acinetobacter. Препарат несколько менее активен, чем цефотаксим, в отношении стрептококков и в 4—8 раз менее активен в отношении золотистого стафилококка, но подобно цефотаксиму действует на энтеробактерий. Цефтазидим неактивен в отношении бактероидов рода Fragilis и многих видов клостридий. Из организма он выводится преимущественно с мочой в результате клубочковой фильтрации и имеет период полуразрушения около 1 ч 48 мин. Он проникает в спинномозговую жидкость в концентрациях, достаточных для подавления большинства микроорганизмов, вызывающих менингит, и эффективен при менингите, вызванном синегнойной палочкой. Цефтазидим аккумулируется в организме при нарушенной функции почек, поэтому у больных с почечной недостаточностью необходимо корригировать дозу. Он эффективен

при самых разнообразных тяжело протекающих инфекциях, в том числе при пневмониях, бактериемии, уросепсисе, остеомиелите, глубоких инфекциях кожи, обусловленных энтеробактериями и синегнойной палочкой. Он также чрезвычайно эффективен при лечении лихорадящих больных с нейтропенией при подозрении на инфекцию. В этом случае лечение проводится либо только цефтазидимом, либо его сочетанием с ванкомицином.

Цефсулодин — уникальный цефалоспорнн, поскольку подавляет рост только синегнойной палочки. Он не связывается с пенициллинсвязывающимися белками большинства грамположительных бактерий или с энтеробактериями, из организма удаляется с мочой в результате клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Его период полуразрушения составляет примерно 1 ч, поэтому вводится внутривенно с интервалом 6 ч. Цефсулодином лечат больных с легочной инфекцией при кистозном фиброзе (муковисцидоз), остеомиелите, некротизирующем отите, бронхите и инфекциях мочевыводящих путей, обусловленных синегнойной палочкой.

Другие р-лактамовые антибиотики. Синтезированы новые антибиотики из класса р-лактамовых. Они различаются по противобактериальным и фармакологическим свойствам.

Имипенем. Этот антибиотик служит прототипом тиенамицинового класса соединений. В связи с присущей им химической структурой они отличаются от пенициллинов и цефалоспоринов. По биохимическим свойствам они являются карбапенемами. Имипенем in vitro высокоактивен в отношении аэробных грамположительных бактерий, например гемолитического стрептококка и пневмококка, подавляет рост энтерококков в концентрациях, соответствующих концентрациям ампициллина и ванкомицина, проявляет высокую активность и в отношении золотистого и эпидермального стафилококков, в том числе р-лактамазопродуцирующих штаммов, подавляет рост листерий. Большинство энтеробактерий погибают при концентрациях менее 1 мкг/мл, как и H. influenzae и гонококки. Синегнойная палочка, в том числе штаммы, устойчивые к пенициллинам и аминогликозидам, погибает при концентрациях имипенема 1—6 мкг/мл. P. cepacia и Acinetobacter также погибают под действием имипенема, но P. maltophilia устойчивы к нему. Имипенем подавляет рост большинства анаэробных видов, включая B. fragilis, в том числе и устойчивые к моксалактаму и цефокситину. После приема внутрь имипенем не абсорбируется из-за его нестабильности в кислой среде желудочного содержимого. В почках он гидролизуется пептидазой и дигидропептидазой-1, локализующейся на бахромчатом крае клеток проксимальных почечных канальцев. Для предотвращения разрушения имипенема его назначают в сочетании с ингибитором дигидропептидазы циластатином.

Период полураспада имипенема относительно короткий (примерно 1 ч); дозы 500 мг — I г создают в сыворотке, тканях и моче концентрации, достаточные для подавления роста большинства бактерий. Имипенем применяется при бактериемии, респираторных инфекциях, инфекциях органов брюшной полости, костей и суставов, эндокардитах и инфекциях мочевых путей, вызванных микроорганизмами, чувствительными к нему и устойчивыми к другим {5-лактамовым антибиотикам и аминогликозидам. Он отличается минимальной токсичностью, хотя известны случаи лейкопении при лечении им, у некоторых больных могут наступить тошнота и иногда неврологические реакции в виде припадков.

Монобактамы. Азтреонам, моноциклический р-лактам, подавляет рост только аэробных грамотрицательных бактерий и не влияет на грамположительные или анаэробные микроорганизмы. Большинство представителей энтеробактерий, гемоглобинофильные и нейссерии, в том числе штаммы, продуцирующие р-лактамазу, погибают при концентрации антибиотика менее I мкг/мл. Бо́льшая часть штаммов синегнойной палочки погибает при его концентрации 16 мкг/мл. После приема внутрь азтреонам не абсорбируется. Период полураспада составляет 1'Д—2 ч, поэтому после приема 1 г в сыворотке и моче легко достигаются концентрации, превышающие минимальную подавляющую для энтеробактерий и синегнойной палочки. При почечной недостаточности азтреонам аккумулируется в организме, а его период полураспада увеличивается до 6 ч. Препарат используется для лечения больных с разнообразными тяжелопротекающими инфекциями, вызванными аэробными грамотрицательными бактериями, в том числе кишечной палочкой, клебсиеллами, Serratia и синегнойной палочкой. Он приме-

няется в сочетании с клиндамицином или нротивостафилококковыми пенициллинами при смешанных инфекциях, при которых азтреонам используется для замены аминогликозидов. Он проникает в спинномозговую жидкость, однако им лечили небольшое число больных.

Ингибиторы р-лактамазы. Аугментин представляет собой комплекс амоксициллина с клавуланатом, ингибитором р-лактамазы золотистого стафилококка, энтеробактерий, бактероидов, клебсислл и бранхамелл. Клавуланат подавляет и разрушает р-лактамазу. Его калиевая соль умеренно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, и пик уровня в сыворотке достигается приблизительно в то же самое время, что и при приеме амоксициллина. Сочетание клавуланата с амоксициллином не изменяет значительно фармакологические свойства того и другого. Лугментин может применяться каждые 8 ч при инфекциях кожи, вызываемых продуцирующими р-лактамазу стафилококками, отитах, обусловленных H. influenzae, и инфекциях мочевых путей, вызываемых продуцирующими р-лактамазу кишечной палочкой и клебсиеллами. Его назначают также при глубоких инфекциях кожи, вызванных анаэробными микроорганизмами, и заболеваниях верхних дыхательных путей, при которых важную этиологическую роль играет бранхамелла.

Тиментин (3 г тикарциллина и 100 или 200 мг клавуланата) повышает активность тикарциллина в отношении золотистого стафилококка, продуцирующего р-лактамазу, Haemophilus, бактероидов, клебсиелл и многих продуцирующих р-лактамазу штаммов кишечной палочки. Антибиотик назначают при инфекциях органов брюшной полости, остеомиелите и инфекциях мочевыводящих путей, а также для лечения лихорадящих больных с нейтропенией в сочетании с другими антибиотиками.

Сульбактам (6-дезаминопенициллинсульфон) действует как ингибитор плазмид и хромосомоопосредованных р-лактамаз. Он проявляет синергизм с пенициллинами и цефалоспоринами. Его применяют в сочетании с ампициллином. Концентрации сульбактама около 8 мкг/мл и ампициллина 16 мкг/мл подавляют рост большинства стафилококков, клебсиелл, гемоглобинофильных и кишечных палочек, бактероидов. Фармакокинетика сульбактама в организме человека аналогична таковой ампициллина. Его вводят внутривенно, так как после приема внутрь развивается диарея. В сочетании с ампициллином сульбактам эффективен при инфекциях мочевыводящих путей, внутрибрюшных и респираторных инфекциях, обусловленных р-лактамазопродуцирующими микроорганизмами.

Ванкомицин представляет собой гликопептид, проявляющий активность только в отношении грамотрицательных бактерий. Он приобретает все большее значение из-за широкого распространения устойчивых к метициллину стафилококков и вызываемых C. difficile колитов, обусловленных лечением антибиотиками. Ванкомицин угнетает синтез клеточной стенки и оказывает бактерицидное действие. Он проявляет активность в отношении всех видов гемолитических стрептококков, зеленящих стрептококков, пневмококков, L. monocytogenes и коринебактерий, устойчивых к другим р-лактамовым соединениям. Ванкомицин можно вводить только внутривенно. Он элиминируется из организма с мочой в результате клубочковой фильтрации, его период полураспада составляет примерно 6 ч при нормальной, функции почек. При анурии он может увеличиваться до 5—9 дней, а после однократного введения 1 г может определяться в сыворотке в течение до 21 дня. Ванкомицин не абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. При энтероколите его можно назначать для приема внутрь, но не для парентерального введения, после которого он не поступает в просвет кишечника. После внутривенного введения 1 г в сыворотке создается пик концентрации 20—125 мкг/мл, а после приема внутрь его концентрация в испражнениях достигает 100—800 мкг/мл. Ванкомицин с трудом проникает в спинномозговую жидкость. У больных с почечной недостаточностью при тяжело протекающих стафилококковых и стрептококковых инфекциях его вводят однократно в неделю. При гемодиализе ванкомицин не удаляется из организма. Быстрое его вливание сопровождается высвобождением гистамина, что проявляется повышением температуры тела, ознобами и генерализованной эритемой. Эта ракция может быть ослаблена после введения противогистаминовых препаратов, в частности бенадрила. Ванкомицин проявляет также ототоксичность. Его нефротоксичность, по

всей вероятности, минимальна, но при сочетании с аминогликозидами и нефро-, и ототоксичность могут усилиться. Ванкомицин служит препаратом выбора при инфекциях, вызванных метициллиноустойчивыми стафилококками, а также при эндокардите, вызванном энтерококками, у больных с аллергией к пенициллину. Ванкомицин используется также в целях профилактики бактериальных эндокардитов у больных с аллергией к пенициллину, особенно с искусственными сердечными клапанами (см. гл. 188).

Аминогликозиды и спектиномицин. Стрептомицин был первым аминогликозидом, выделенным в 1944 г. из гриба Streptomyces griseus. Спустя 5 лет был открыт неомицин. В 1957 г. был выделен канамицин, который оставался основным аминогликозидом вплоть до получения гентамицина. На протяжении двух последних 10-летий в клиническую практику вошел целый ряд других аминогликозидов. Аминогликозидные антибиотики определяются по аминосахарам, соединенным гликозидной связью с аминоциклическим кольцом. Все аминогликозиды содержат амино- и гидроксиловые группы, играющие важную роль в противобактериальнои активности и служат местом осуществляемой бактериальными ферментами инактивации. Ото- и нефротоксичность аминогликозидов также определяется их структурой. В связи с тем, что они образуют необратимые, связи с белками рибосом и вызывают разрыв потока генетической информации, их относят к препаратам бактерицидного действия. Воздействие на аминогликозиды ферментов плазмидонесущих бактерий приводит к их инактивации, так как соединения, подвергшиеся аденилированию, фосфорилированию или ацетилированию, не могут прочно связаться с рибосомами и индуцировать белки, облегчающие их восприятие бактериями.

Можно сделать ряд обобщений об их противобактериальнои активности. Большинство аминогликозидов подавляют рост представителей энтеробактерий, а именно кишечной палочки, клебсиелл, Serratia, энтеробактерий и др. Гентамицин, тобрамицин, амикацин, сизомицин и нетилмицин подавляют рост синегнойной палочки, тогда как канамицин не оказывает этого действия. Ни один из препаратов не проявляет активности в отношении анаэробных микроорганизмов, таких как клостридии или бактероиды. Они неактивны при инфицировании некоторыми грамположительными кокками, в том числе пневмококками и гемолитическими стрептококками. Аминогликозиды проявляют синергизм с пенициллинами в отношении энтеробактерий и с пенициллинами, активными в отношении синегнойных бактерий, например псевдомонас. Они также действуют синергически с нафциллином и оксациллином при инфекции золотистым стафилококком.

Аминогликозиды легко растворяются в воде и стабильны в широком диапазоне pH, но могут инактивироваться β-лактамовыми антибиотиками, особенно карбенициллином. Они значительно менее активны в кислой среде, их активность понижается в присутствии двухвалентных катионов, в частности кальция и магния. Анаэробные условия окружающей среды существенно снижают их эффективность в отношении энтеробактерий и стафилококков. Инактивирующее влияние оказывают на них также фрагменты нуклеиновых кислот из разлагающихся клеток.

Фармакологическая особенность всех аминогликозидов заключается в том, что в норме они не абсорбируются в кишечнике. Однако даже малые количества абсорбированного препарата могут оказать выраженное токсическое воздействие при значительно нарушенной функции почек. Это особенно опасно, если больной принимает внутрь большие количества неомицина. Препараты могут абсорбироваться при аппликации на ожоговую поверхность или при орошении язв или ран (если применяются большие количества препарата). В результате местного применения может проявиться ото- или нефротоксичность. Аминогликозиды легко абсорбируются после внутримышечного введения. Пик концентрации достигается через 30—90 мин после внутримышечного введения, и в норме при клиренсе креатинина более 100 мл период их полураспада составляет приблизительно 2 ч. Аминогликозиды легко проникают во внеклеточные пространства, а также в плевральную, перитонеальную и синовиальную жидкости, но не проникают в спинномозговую жидкость и в жидкие среды глаза. Чрезвычайно высокие концентрации аминогликозидов создаются в корковом слое почек, в котором они сохраняются в течение нескольких недель после окончания курса лечения. Все аминогликозиды удаляются из организма с помощью клубочковой

фильтрации. Они не расщепляются в организме, их экскреция с желчью минимальна. При сниженной функции почек все аминогликозиды способны аккумулироваться в организме. При анурии период их полураспада составляет 35—50 ч. В норме их концентрация в моче в 25—Ю0 раз превышает концентрацию в плазме. Однако при нарушенной функции почек в моче выявляются очень малые количества препаратов.

Фармакокинетика аминогликозидов у детей и пожилых существенно отличается от таковой у лиц молодых. Несмотря на то что объем распространения у пожилых лиц аналогичен объему распространения у молодых, период полураспада препаратов у пожилых значительно больше в связи со снижением функции клубочков. Состояние их функции у пожилых лиц не обязательно характеризуется более высоким уровнем сывороточного креатинина, так как у них снижена продукция креатинина. Следовательно, при определении у пожилых лиц периода полураспада аминогликозидов всегда важно рассчитать клиренс креатинина. Его рассчитывают с помощью уравнения, предложенного Cockroft и Gault:

$$K_{кр}\ (МИН) = \frac{(140 - возраст) \cdot масса\ тела\ (кг)}{Кр\ (мг/л) \cdot 72},$$

где $К_{к_р}$ — клиренс креатинина. У тучных больных объем распределения аминогликозидов составляет приблизительно 75 % от объема при нормальной массе тела. При подсчете дозы препарата это необходимо иметь в виду. Напротив, при значительно сниженном белковом питании должен быть больший объем распределения, так что общую массу тела следует умножить на 120 % по сравнению с лицами, масса тела которых находится в пределах нормы.

В начале лечения аминогликозиды следует вводить в ударных дозах для того, чтобы как можно скорее создался их терапевтический уровень в сыворотке. Адекватные концентрации в сыворотке через 30- 60 мин после введения начальной дозы гентамицина, тобрамицина, нетилмицина и сизомицина составляют 5—10 мкг/мл, канамицина и амикацина — 20- 40 мкг/мл. Достаточные ударные дозы гентамицина, тобрамицина и нетилмицина составляют 2 мг/кг, а амикацина — 8 мг/кг. Ударная доза не изменяется даже при нарушении функции почек. Поскольку она обычно бывает большой, препарат следует вводить внутривенно в течение 20—30 мин, чтобы избежать проявлений нервно-мышечной токсичности. Лицам, у которых клиренс креатинина превышает 80 мл/мин, для создания пика концентрации и его поддержания на постоянном уровне рекомендуется вводить 1,5—2 мг/кг гентамицина, тобрамицина или нетилмицина или 5 мг/кг амикацина через 8 ч. При нарушенной функции почек ежедневная доза аминогликозидов должна быть снижена. Самым доступным методом расчета суточной дозы считают определение клиренса креатинина с учетом возраста, пола, массы тела и концентрации креатицина в сыворотке. Клиренс аминогликозидов находится в линейной зависимости от клиренса креатинина. Следовательно, его соотношение у больного и здорового приближается к клиренсу аминогликозида. При клиренсе креатинина примерно 30 мл/мин, или 30 %, больной должен получать 30 % от обычной ежедневной дозы. Вместо 4,5—6 мг/кг в сутки доза должна составлять 1,5—2 мг/кг. Ее можно вводить либо через 8 ч, т. е. как уменьшенную, либо с меньшими интервалами, разделив общую дозу. Рассчитанная концентрация аминогликозидов обеспечивает адекватную реакцию на лечение, поэтому необходимо определять как пик их концентрации в крови, так и самый низкий уровень, на основании чего и рассчитывают дозу.

Токсичность аминогликозидов. Все аминогликозиды одинаково токсичны. Гиперчувствителыюсть к ним встречается чрезвычайно редко, но все препараты несколько нефротоксичны. Вначале она проявляется неолигурической почечной недостаточностью. Почки теряют способность концентрировать мочу, появляются протеин-, цилиндрферментурия. В дальнейшем повышаются уровни сывороточного креатинина и азота мочевины в крови. Нефротоксическое действие распространяется на клетки проксимальных почечных канальцев. Факторами риска для проявления токсичности служат старческий возраст, гипотензия в момент начала лечения аминогликозидами, одновременное лечение другими нефротоксичными препаратами, и, вероятно, сопутствующие заболевания печени. Нефротоксичность аминогликозидов обычно слабо выражена и обратима. Однако она

иногда обусловливает почечную недостаточность, при которой может потребоваться диализ. В связи с этим чрезвычайно важно следить за уровнем аминогликозида в крови. Ототоксичность чаще всего проявляется в нарушении функции слухового или вестибулярного аппарата. Механизм токсичности заключается в деструкции реснитчатых клеток спирального (кортиева) органа или ампулярного гребня. Эти клетки, будучи однажды поврежденными, не могут регенерировать. Токсичность аминогликозидов выявляется у 3 - 5 % больных. Несмотря на то что шум в ушах и чувство заложенности в них могут предшествовать наступлению глухоты, они не относятся к показателям повреждения слуховой функции. В связи с тем что прежде всего нарушается восприятие звуков высокого тона, находящихся вне речевого звукового диапазона, на ранних этапах ототоксичность препарата распознать не удается. Оказалось, что нарушение функций слухового и вестибулярного аппаратов зависит от дозы препарата и продолжительности лечения, а также, вероятно, от уровня антибиотика в сыворотке выше терапевтически допустимого. К более редким проявлениям токсичности относятся нервно-мышечная блокада и нарушение абсорбции.

Некоторые аминогликозиды. В настоящее время стрептомицин применяется для лечения больных некоторыми формами туберкулеза. В этих случаях его принимают дважды в неделю. Назначают его также больным туляремией и бруцеллезом, больным с эндокардитом, вызванном энтеробактериями или зеленящим стрептококком, чувствительными к его концентрации менее 2000 мкг/мл. Соли неомицина в сочетании с эритромицином и метронидазолом назначают при подготовке к операции на кишечнике. Канамицин вытеснили другие аминогликозиды. Как препарат первого ряда при инфекциях, обусловленных грамотрицательными бактериями, используют гентамицин, учитывая его низкую стоимость. Тобрамицин более активен, чем гентамицин, в отношении синегнойной палочки, но менее активен в отношении Serratia spp. По клинической эффективности он эквивалентен гентамицину, но существуют некоторые доказательства, что тобрамицин несколько менее нефротоксичен, чем гентамицин. В общем тобрамицин следует назначать больным с выраженным риском нефротоксичности, в частности при сниженной функции почек или синегнойной инфекции. Амикацин, по всей вероятности, менее других аминогликозидов инактивируется плазмидоопосредованными ферментами резистентности. В связи с этим его следует назначать, если предполагается устойчивость микроорганизмов к аминогликозидам. Использование амикацина обычно ограничивается, чтобы предотвратить развитие устойчивости к нему. Однако целым рядом исследователей установлено, что обычно устойчивость к аминогликозидам не повышается, если в качестве первого препарата применялся амикацин. Соображения относительно стоимости препаратов могут играть роль, так как гентамицин намного дешевле. Нетилмицин представляет собой производное гентамицина с меньшей нефро- и ототоксичностью. В отношении псевдомонаса он менее активен, чем гентамицин или тобрамицин, но подавляет рост некоторых штаммов кишечной палочки, клебсиелл и Serratia, устойчивых к гентамицину и тобрамицину. Его точная роль по сравнению с более старыми препаратами не определена. Спектиномицин (аминоциклитоловый антибиотик) вводится однократно внутримышечно в дозе 2 г при гонорее, вызванной пенициллиназопродуцирующими штаммами гонококка. Он был вытеснен другими соединениями, в частности цефтриаксоном, который можно вводить внутримышечно в дозах 125—250 мг при инфекциях, вызванных гонококками, продуцирующими пенициллиназу.

Тетрациклины относятся к бактериостатическим препаратам широкого спектра действия. Они подавляют рост и развитие многих грамположительных и грамотрицательных бактерий и других микроорганизмов, в том числе риккетсий, хламидий и микоплазм. Они действуют также на актиномицеты, но не влияют на нокардии. Устойчивость к тетрациклинам появляется у многих видов бактерий. Некоторые штаммы пневмо- и пиококков первично устойчивы к ним. К тетрациклинам проявляют устойчивость также многие штаммы стафилококков и кишечных бактерий, например, шигеллы. В общем микроорганизмы, устойчивые к одному тетрациклину, устойчивы и к другим представителям этой группы. На основании фармакологических свойств тетрациклины могут быть подразделены на три группы: кратковременного действия (тетрациклин, хлортетрациклин и окситетрациклин), промежуточная группа (демеклоциклин и метациклин) и дли-

тельного действия (доксициклин и миноциклин). Тетрациклины неполностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта, их абсорбция уменьшается в присутствии молока, продуктов, приготовленных из него, железа и нейтрализующих кислоту средств, содержащих магний. Связывание тетрациклинов с белками плазмы варьирует в зависимости от типа препарата. Тетрациклины проникают в спинномозговую жидкость, но создающиеся в ней концентрации недостаточнй для излечения большинства больных с менингитом. Поскольку тетрациклины проникают через плаценту, их не следует назначать беременным, ибо они накапливаются в костных и зубных структурах, вызывая их повреждение. Большие концентрации препарата обнаруживают в желчи, отмечена значительная внутрипеченочная циркуляция тетрациклинов. Миноциклин выделяется со слюной и слезной жидкостью, в результате чего в ротоглотке создаются его терапевтические концентрации. В связи с этим его используют как профилактическое средство при менингококковых инфекциях. Однако в связи с тем, что миноциклин может оказывать токсическое действие на вестибулярный аппарат, он был заменен рифампицином. Тетрациклины (за исключением доксициклина и хлортетрациклина) из организма выводятся главным образом с помощью клубочковой фильтрации. При почечной недостаточности период полураспада всех тетрациклинов (кроме двух только что упомянутых) заметно увеличивается.

Тетрациклины вызывают ряд побочных реакций. К ним относятся кожные высыпания, некоторые из них появляются после солнечного облучения. Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта заключаются в тошноте, рвоте и диарее. Последняя может быть обусловлена либо прямым токсическим воздействием, либо псевдомембранозным колитом. При длительном лечении большими дозами может проявиться их гепатотоксичность, особенно у беременных. У некоторых, особенно ослабленных, больных проявляется катаболический эффект с разрушением белков, уменьшением массы тела и задержкой в организме азота. Тетрациклины могут препятствовать выработке белков у больных, получающих избыточное питание. Их воздействие на кишечную флору может способствовать удлинению протромбинового времени.

Тетрациклины редко служат препаратами выбора при большинстве бактериальных инфекций, так как обычно в распоряжении врача имеется много других лекарственных средств. Тем не менее существуют специфические показания для их применения. При инфекциях, вызванных риккетсиями, например при лихорадке Скалистых гор или сыпном тифе, тетрациклины остаются препаратами выбора. Они показаны также при передаваемых половым путем хламидиальных инфекциях и инфекциях, вызванных микоплазмами. Они эффективны при болезни Лима у взрослых, бруцеллезе, рецидивирующей лихорадке, вызываемой Borrelia, а в сочетании со стрептомицином — при осложненной чуме. Тетрациклины могут быть полезными при лечении больных с инфекциями, обусловленными актиномицетами, и пастереллезе у больных с аллергией к пенициллину. Их используют при целом ряде синдромов, в частности при акне, обострениях бактериального бронхита, синдроме нарушения абсорбции и синуситах. Они не относятся к препаратам выбора при стрептококковых и пневмококковых инфекциях, а также при анаэробных инфекциях органов брюшной полости.

Хлорамфеникол (левомицетин). Левомицетин (хлорамфеникол) - антибиотик широкого спектра действия, в США стали использовать в 1949 г. Он высокоактивен в отношении многих микроорганизмов, в том числе аэробных и анаэробных бактерий, риккетсий, хламидий, микоплазм и спирохет. Палочка инфлюэнцы, пневмо- и менингококки, чаще всего вызывающие менингит у детей, высокочувствительны к левомицетину. Рост большинства штаммов B. fragilis подавляется им.

Левомицетин легко всасывается в желудочно-кишечном тракте. Уровень его, достигаемый в крови после приема внутрь, превышает создающийся после внутривенного введения, так как его неактивный эфир сукцината, используемый во вводимом внутривенно препарате левомицетина, неполностью гидролизуется в организме. Концентрации препарата в крови после внутримышечного введения соответствуют концентрациям, получаемым после внутривенной инъекции, но левомицетин наиболее эффективен, если больной принимает его внутрь. Антибиотик метаболизируется в печени, соединяясь с глюкуроновой кислотой, и в неактивной форме выделяется почками. Он легко проникает во многие ткани и

жидкости организма, создавая высокие концентрации в спинномозговой жидкости и тканях мозга. При болезнях почек его период полураспада существенно не удлиняется. Напротив, у больных с заболеваниями печени его концентрация в крови может повышаться, достигая уровня, способного вызывать угнетение функции костного мозга.

К наиболее важным токсическим воздействиям левомицетина относится повреждение функции костного мозга. Примерно у одного из 25 000 больных, получающих его, развивается апластическая анемия. Это непредсказуемая идиосинкразическая реакция. Развиваются также анемия и лейкопения, зависимые от дозы; их развитие можно предвидеть, если концентрация антибиотика в крови превышает 25 мкг/мл. Эти реакции обратимы, если прекращается лечение антибиотиком. Левомицетин не следует назначать новорожденным, так как их организм неспособен его связывать, и токсические реакции развиваются из-за избыточного уровня в крови свободного антибиотика.

Точно роль левомицетина не выяснена. Существуют препараты, которые можно использовать для лечения больных с менингитом, так как новые цефалоспорины проникают в спинномозговую жидкость и создают концентрации, эффективные в отношении основных патогенных возбудителей. В распоряжении медиков имеется целый ряд препаратов, в том числе метронидазол, клиндамицин и цефокситин, пригодных для лечения больных с тяжелыми формами инфекций, вызванных B. fragilis. Многие штаммы тифозной палочки устойчивы к левомицетину, поэтому вместо него следует применять другие препараты, в частности триметоприм-сульфаметоксазол (бактрим).

Левомицетин подвержен влиянию разнообразных лекарственных средств и взаимодействует с ними. Он удлиняет период полураспада толбутамида (бутамид), хлорпропамида, фенитоина (дифенин) и варфарина в результате торможения активности микросомальных ферментов печени.

Эритромицин. Этот макролидиый антибиотик оказывает преимущественно бактериостатическое действие. Он эффективен в отношении большого числа микроорганизмов, в том числе пио- и пневмококков, многих штаммов нейссерии, некоторых штаммов палочек инфлюэнцы, дифтерии, клостридий, листсрий, трепонем и ряда анаэробных кокков и бактероидов, обитающих в ротовой полости, а также легочных микоплазм и легионелл.

Эритромицин либо принимают внутрь, либо вводят внутривенно. В распоряжении медиков имеется ряд препаратов эритромицина. Его эфиры и соли более кислотоустойчивы, чем основание. Основание и этилсукцинат эритромицина абсорбируются легче, если применяются в связанном состоянии, стеарат абсорбируется легче, если его принимают во время еды. Первоначально считали, что эстолат эритромицина создает в крови более высокие концентрации, чем другие формы, но оказалось, что это была ошибка исследовательской системы. Эстолат чаще, чем другие формы эритромицина, вызывает холестатический гепатит. В норме период полураспада эритромицина составляет l'/г ч, а его адекватный терапевтический уровень поддерживается в течение но крайней мере 6 ч. Следовательно, при некоторых инфекциях, например при стрептококковом фарингите, его можно использовать дважды в день. Больным с анурией необязательно уменьшать дозу антибиотика.

Эритромицин представляет собой один из наиболее безопасных антибиотиков, он чрезвычайно редко вызывает побочные реакции, если не считать холестатические гепатиты. К основным побочным реакциям относятся боли в области эпигастрия и тошнота. Потеря слуха может развиться у лиц старческого возраста с болезнями почек, принимающих большие дозы антибиотика. У больного, принимающего внутрь препараты теофиллина, эритромицин может способствовать повышению его уровня в крови, что в свою очередь может обусловить появление токсичности теофиллина. Эритромицин вызывает также повышение уровня катехоламинов и 17-оксикортикостероидов в моче. Основным показанием к применению эритромицина служит стрептококковый фарингит у больных с аллергией к пенициллину или (часто в сочетании с сульфаниламидами) воспаление среднего уха. Эритромицин можно назначать беременным при кожных инфекциях или сифилисе. В последнем случае его вводят в больших дозах. В дозе 0,5... 1 г каждые 6 ч он служит препаратом выбора при пневмониях, вызванных легионеллами, а также при пневмококковых инфекциях.

Линкомицин и клиндамицин. Линкозамидные антибиотики подавляют жизнедеятельность многих из микроорганизмов, на которые губительно действует эритромицин. Линкомицин в настоящее время применяется редко, а клиндамицин представляет собой основной препарат из этого класса соединений. Он подавляет рост пневмо- и пиококков и зеленящих стрептококков, но не оказывает действия на энтерококки. Клиндамицин угнетает рост золотистого и эпидермального стафилококков, высокоактивен в отношении большинства анаэробных бактерий, в том числе клостридий и бактероидов, подавляет рост хламидий.

Клиндамицин легко абсорбируется после приема внутрь, может использоваться также для внутримышечного и внутривенного введения. Его период полураспада в сыворотке составляет приблизительно 2'/г ч, он метаболизируется в основном в печени. Различия в дозах обычно незначительны, за исключением случаев нарушения функций печени. Клиндамицин накапливается в костной ткани, проникает в лейкоциты. К наиболее тяжелым токсическим эффектам клиндамицина относится диарея, которая часто связана с псевдомембранозным колитом, обусловленным C. difficile. Если она развивается во время лечения клиндамицином, его следует отменить, если же она персистирует, производят проктоскопию или определяют токсин C. difficile и назначают лечение ванкомицином или метронидазолом.

Клиндамицин используется в основном при анаэробных инфекциях или в качестве компонента при лечении аминогликозидами. При таком сочетании клиндамицин обеспечивает в основном защиту от стрептококковых, стафилококковых и анаэробных инфекций, тогда как на аэробные грамотрицательные бактерии действуют аминогликозиды. Эффективно также сочетание клиндамицина с монобактамом азтреонамом, заменяющим аминогликозид. Клнндамицин высокоэффективен при анаэробных инфекциях легких, особенно при неудаче лечения пенициллином. Местно растворы клиндамицина применяются при выраженном акне.

Рифампицин. Этот макроциклический антибиотик продуцируется грибами рода Streptomyces. В США его назначают только для приема внутрь в основном для лечения больных туберкулезом. Однако рифампицин представляет собой препарат широкого спектра действия, подавляет рост многих микроорганизмов. Он высокоактивен в отношении как коагулазоположительных, так и коагулазоотрицательных стафилококков, подавляет рост менинго- и гонококков и палочки инфлюэнцы, более других препаратов активен в отношении L. pneumophila и L. micdadei. В концентрациях менее 1 мкг/мл он подавляет рост C. difficile, а в концентрациях менее 0,1 мкг/мл — большинство стрептококков и пневмококков. Несмотря на то что рифампицин тормозит рост многих энтеробактерий и некоторых штаммов синегнойной палочки, устойчивость к нему развивается быстро. Антибиотик действует на хламидий, но уреаплазма и бледная спирохета обычно устойчивы к нему.

Рифампицин легко абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. После приема 600 мг взрослым и 10 мг/кг ребенком пик сывороточной концентрации достигает приблизительно 7 мкг/мл. В течение нескольких первых дней приема концентрация антибиотика в сыворотке увеличивается. По мере продолжения лечения уровень рифампицина в крови снижается, так как он стимулирует печеночные ферменты, ответственные за его метаболизм. Приблизительно 75 % его связывается с белками. Он и метаболизируется, и экскретируется печенью. Дезацетиловое производное рифампицина не реабсорбируется и выводится из организма с калом; только 5—30 % от введенной дозы выводится с мочой. В общем при почечной недостаточности коррекция дозы необязательна, но при нарушении функций печени следует назначать его в меньших дозах. Пища препятствует абсорбции рифампицина, снижая и отдаляя момент достижения пика концентрации в крови. Он проникает во все ткани организма и в лейкоциты. В больших концентрациях его обнаруживают в слезной жидкости и слюне, он легко проникает в костную ткань. У больного менингитом определяется высокий уровень его (1,3 мкг/мл) в спинномозговой жидкости.

Побочные реакции на рифампицин немногочисленны. Иногда он вызывает гриппоподобный синдром у лиц, принимающих его интермиттирующим методом. Есть сообщения о развитии при лечении рифампицином интерстициального нефрита, тромбоцитопении и гемолитической анемии. Он нарушает метаболизм ряда препаратов: снижает эффект экзогенных стероидов и противозачаточных

пилюль. Он способствует уменьшению концентрации в сыворотке тироксина, но не влияет на уровень трийодотиронина. Больного следует предупредить о том, что рифампицин вызывает окрашивание в красный цвет мочи и мягких контактных линз. Он проникает через плаценту и оказывает тератогенное действие у грызунов, но у человека подобный эффект не установлен. Однако беременным его можно назначать только при тяжелых формах туберкулеза. В основном его используют в сочетании с изониазидом (см. гл. 119) при кратковременном (6—9 мес) лечении больного туберкулезом. Рифампицин используется также как профилактическое средство у лиц, контактировавших с больными менингококковым менингитом, в дозе 600 мг в течение 2 дней взрослому и 20 мг/кг в течение 2 дней ребенку. Он рекомендуется также для профилактики менингита у детей в возрасте до 4 лет после тесного контакта с ребенком, у которого менингит обусловлен палочкой инфлюэнцы типа В. Он высокоэффективен, если используется в сочетании с клоксациллином при назальном бактерионосительстве при рецидивирующем фурункулезе. Его можно назначать также в сочетании с ванкомицином или триметоприм — сульфаметоксазолом (бактрим) для подавления роста устойчивых к метициллину стафилококков. Рифампицином лечат больных с эндокардитом, вызванным толерантным золотистым стафилококком, коринебактериями. Он оказывается эффективным при болезни легионеров, не поддающейся воздействию эритромицина, а также при хроническом стафилококковом остеомиелите, если его сочетают с нафциллином или ванкомицином.

Метронидазол представляет собой нитроимидазол потенциально бактерицидного действия. Он губительно влияет на микроорганизмы в концентрации, в 2 раза меньшей минимальной подавляющей: 8 мкг/мл убивают 99% популяции B. fragilis и 4 мкг/мл — 100 % фузобактерий. Однако анаэробные грамположительные кокки могут быть менее чувствительны к нему, как и грибы рода Actinomyces и Arachnida. Он высокоактивен в отношении C. difficile. К метронидазолу устойчивы Proprionibacterium acne, но он действует на Gardnerella vaginalis, кампилобактерии плода, спирохеты, обитающие в полости рта.

После приема внутрь метронидазол всасывается быстро и почти полностью. Он может также абсорбироваться при ректальном введении, его вводят и внутривенно. С белками он связывается в минимальных количествах. Его период полураспада составляет 8 ч. Пища не влияет на абсорбцию метронидазола, хотя пик концентрации при этом заметно снижается. Метронидазол метаболизируется в печени, где он расщепляется на гидрооксии глюкоронидные производные. Как сам метронидазол, так и его производные выводятся из организма с мочой и калом. При недостаточности почек его дозу можно не корригировать, но при гемодиализе он легко выводится из крови. Несмотря на то что метронидазол обычно вводят с интервалом в 6 ч в соответствии с удлиненным периодом его полураспада, так часто вводить его, вероятно, не следует. Стандартная доза составляет 500 мг каждые 6 ч, однако лечение достаточно эффективно и при интервале в 8 ч.

Отмечен целый ряд побочных реакций, вызываемых метронидазолом. К редким, но важным реакциям относятся нервные припадки и энцефалопатия, периферическая нейропатия, дисульфирамоподобная реакция на алкоголь, потенцирование эффекта варфарина и чрезвычайно редко — псевдомембранозный колит. Менее важны вызываемые им желудочно-кишечные нарушения, появление металлического вкуса во рту, макулопапулезная сыпь или чувство жжения во влагалище. У крыс метронидазол вызывает рост опухолей, однако отсутствуют доказательства подобного действия на человека. Тем не менее его, вероятно, не следует назначать беременным.

Метронидазол эффективен при тяжелых формах анаэробных инфекций за некоторым исключением. Он не оказывает терапевтического действия при актиномикозе и не очень эффективен при аспирационной пневмонии, вероятно, из-за большого количества стрептококков, обнаруживаемых при этой инфекции. Он особенно полезен при внутрибрюшных инфекциях, так как проникает в полость абсцесса и убивает находящиеся в ней бактероиды. Его назначают и при других анаэробных инфекциях, в том числе при бактериемии, остеомиелите и инфекциях головы и шеи. Метронидазол может применяться для лечения больных с псевдомембранозным колитом, вызванным C. difficile. Его лекарственные формы, предназначенные для приема внутрь, очень дешевы. Ой служит препаратом

выбора при неэффективности ванкомицина, с успехом применяется при трихомонадных кольпитах и амебных абсцессах печени и амебиазе кишечника. Метронидазол может быть полезным при инфекциях, вызванных бластоцистами, используется в качестве профилактического средства при операциях на толстом кишечнике и гинекологических операциях, а также при ургентной аппендэктомии. Однако он не проявляет активности в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий.

Полимиксины представляют собой основные циклические полипептиды. В практике используются два соединения: сульфат полимиксина В и полимиксин Е, или колистатин. Полимиксины обладают противобактериальной активностью только в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, таких как синегнойные и энтеробактерии. После приема внутрь они не всасываются, и потому их следует вводить парентерально. В организме полимиксины быстро расщепляются в почках и печени, что снижает их клиническую ценность. Они оказывают выраженное нейро- и нефротоксическое действие. Если в распоряжении врача есть другие лекарственные средства, у него нет оснований использовать полимиксины.

Сульфаниламиды и триметоприм. Сульфаниламиды относятся к бактериостатическим препаратам, действие которых проявляется в нарушении метаболизма фолиевой кислоты у бактерий. Обычно они подразделяются на сульфаниламиды кратковременного, промежуточного и длительного действия, ограниченного воздействия на желудочно-кишечный тракт и местного действия. Сульфаниламиды подавляют рост ряда грамположительных бактерий и представителей энтеробактерии, в том числе кишечной палочки, клебсиелл и протея. Они активны и в отношении гемоглобинофильной палочки, но не действуют на синегнойную. Основная проблема, связанная с сульфаниламидами, заключается в том, что бактерии быстро приобретают устойчивость к ним в связи с опосредованной плазмидами продукцией неполноценных ферментов. В большинстве случаев их назначают для приема внутрь, хотя сульфаметоксазол можно вводить внутривенно. Сульфаниламиды быстро абсорбируются в тонком кишечнике и желудке, распространяются по всему организму и проникают в спинномозговую, синовиальную, плевральную и перитонеальную жидкости в концентрациях примерно 80% от уровня, в сыворотке. Они метаболизируются в печени путем ацетилирования и глюкоронизирования, из организма выделяются с помощью механизма клубочковой фильтрации с частичной реабсорбцией и канальцевой секрецией. Сульфаниламиды значительно различаются по способности связываться с белками, величине периода полураспада, метаболизму и растворимости.

Одна из основных причин, обусловивших снижение частоты их использования в клинике, заключается в том, что они вызывают большое число серьезных побочных реакций. К ним относятся кожные высыпания, появляющиеся у 3—5 % лиц, лихорадка, желтуха, сывороточный синдром и острый гемолиз у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Они могут вызывать агранулоцитоз, тромбоцитопению и лейкопению. Сульфаниламиды нельзя назначать женщине в последний месяц беременности, так как они проникают через плаценту, вытесняют билирубин из альбумина и увеличивают риск развития ядерной желтухи. Препараты длительного действия могут вызывать приводящие к смерти реакции гиперчувствительности, например у больных малярией. Связываясь с альбуминами, сульфаниламиды могут вытеснять такие препараты, как варфарин, метотрексат и гипогликемические средства, в частности хлорпропамид. Их концентрация в крови увеличивается при одновременном приеме индометацина, салицилатов и пробенецида. Некроз почечных канальцев в результате отложения кристаллов сульфаниламидов в настоящее время встречается редко.

При лечении сульфадиазином, наиболее активным из сульфаниламидов, в крови и спинномозговой жидкости создаются самые высокие его концентрации, однако он чаще вызывает кристаллурию и потому вместо него обычно применяют сульфизоксазол и сульфаметоксазол. Практикуется лечение сочетанием этих трех сульфаниламидов при токсоплазмозе. Следует избегать применения препаратов длительного действия, с которыми сопряжен риск развития тяжелой многоформной эритемы. Сульфаниламидные препараты местного действия (сульфадиазин или мафенид) заметно уменьшают количество бактерий в ожоговых струпах.

Триметоприм (2,4-диаминопиримидин) представляет собой ингибитор дигидрофолатредуктазы. Он проявляет активность в отношении большинства грамположительных кокков и грамотрицательных палочек, за исключением синегнойной и бактероидов, относительно слабую активность в отношении нейссерий, хламидий и нокардий. Устойчивость к триметоприму развивается очень медленно. Однако в Дальневосточном регионе некоторые штаммы сальмонелл и шигелл приобрели устойчивость к нему, а от больных, проживающих в странах Центральной Америки, были выделены токсигенные штаммы кишечной палочки, оказавшиеся устойчивыми к триметоприму и к его сочетанию с сульфаметоксазолом (бактрим).

Триметоприм применяется как сам по себе, так и в составе форсированной комбинированной лекарственной формы: одна часть триметоприма и пять частей сульфаметоксазола (бактрим). Последнюю форму можно вводить внутривенно. Подобно сульфаниламидам, триметоприм легко всасывается из желудочно-кишечного тракта. Бо́льшая часть препарата выводится из организма с мочой с помощью канальцевой секреции; период его полураспада в сыворотке у здоровых составляет 9—11 ч. Больным с клиренсом креатинина более 30 мл/мин бактрим назначают, как правило, в обычных дозах, а при клиренсе креатинина 15—30 мл/мин его назначают в половинной дозе. При лечении триметопримом могут наступить лихорадочное состояние, появиться кожная сыпь, угнетается функция лейкоцитов и тромбоцитов. Этих осложнений можно избежать при одновременном введении фолиевой кислоты. При лечении бактримом может развиться псевдомембранозный энтероколит.

Бактрим эффективен при инфекциях мочевых путей, бактериальных обострениях хронического бронхита и желудочно-кишечных инфекциях, вызванных сальмонеллами, шигеллами и токсигенными штаммами кишечной палочки. Триметоприм эффективен также при гонорее. Большие дозы бактрима назначают для внутривенного введения или приема внутрь для лечения больных с инфекциями, обусловленными пневмоцистами. Бактрим с успехом используется в качестве профилактического средства у детей с нейтропенией и хроническими гранулематозными заболеваниями. Препарат приобретает особую ценность в профилактике рецидивирующей бактериурии у женщин с рецидивирующими инфекциями мочевых путей.

Хинолоны синтезированы химическим путем. К ним относятся налидиксовая кислота, подавляющая рост грамотрицательных бактерий, и в меньшей степени грамположительных микроорганизмов. Ее назначают в основном для лечения больных с инфекциями мочевых путей. Налидиксовая кислота — это нафтиридиновое производное, тогда как новые хинолоны, примерно в тысячу раз более активные, представляют собой истинные хинолоновые соединения. Все они связываются с ферментом ДНКгиразой, участвующим в образовании новых молекул ДНК.

Эти соединения можно объединить в группы. Налидиксовая и оксолиновая кислоты и циноксацин подавляют рост большинства штаммов кишечной палочки, P. mirabilis, клебсиелл и энтеробактерий в концентрациях, легко достигаемых в моче. Псевдомонас и большинство грамположительных микроорганизмов, золотистый стафилококк, пневмококк и энтеробактерии устойчивы к ним. Между этими тремя препаратами существует перекрестная устойчивость. Их назначают для приема внутрь, они почти полностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта, расщепляются в печени на биологически активные и неактивные соединения, которые выводятся почками. Наибольшие трудности при применении этих препаратов заключаются в быстром развитии лекарственной устойчивости к ним; именно в связи с этим обстоятельством их не считают высокоэффективными при инфекциях мочевых путей.

Новые карбоксифторхинолоны, такие как норфлоксацин, эноксацин, пефлоксацин, офлоксацин и ципрофлоксацин, отличаются от упомянутых более широким спектром противобактериального действия. В концентрациях менее 1 мкг/мл они подавляют рост фактически всех энтеробактерии. Кроме того, они обладают различной активностью в отношении псевдомонаса. Например, ципрофлоксацин высокоактивен в отношении синегнойной палочки и других видов этого микроорганизма, поскольку подавляет рост штаммов, устойчивых к р-лактамовым и аминогликозидным антибиотикам. Препараты этой группы

действуют также на гемоглобинофильную палочку, Branhamella и устойчивые к метициллину стафилококки. Они менее активны в отношении пневмококков и обычно только в больших концентрациях подавляют рост бактероидов и многих видов клостридий.

Эти препараты различаются по способности к всасыванию после приема внутрь. Офлоксацин и эноксацин абсорбируются быстрее, чем норфлоксацин и ципрофлоксацин. Абсорбция заметно снижается в присутствии антацидных соединений, но не Н-2-блокирующих средств. Они широко распространяются по организму и метаболизируются в печени до активных и неактивных продуктов. Большинство из этих продуктов метаболизма выводятся из организма через мочевые пути и аккумулируются в организме при снижении функции печени. Известно, что хинолоны проникают в спинномозговую жидкость в концентрациях, действующих на палочку инфлюэнцы, менингококки и энтеробактерии, но не на пневмококки. В больших концентрациях препараты накапливаются в костной ткани и при экспериментальном остеомиелите более эффективны, чем аминогликозиды. Некоторые из них применяются в клиниках Европы и Японии, но в клиниках США в настоящее время не применяется НЛ ОДИН ИЗ НИХ. Препараты этой группы назначают при инфекциях мочевых путей, органов дыхания, желудочно-кишечных заболеваниях, вызванных сальмонеллами, шигеллами, патогенными кишечными палочками и кампилобактериями. Они эффективны при остеомиелите и кожных инфекциях. Ципрофлоксацин высокоактивен в отношении инфекций, вызванных псевдомонасом, в том числе инфекций у больных муковисцидозом.

Токсические и побочные реакции на эти препараты встречаются очень редко. Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта проявляются тошнотой, рвотой и иногда диареей. В некоторых случаях появляются неспецифические сыпи и крапивница. Их неблагоприятное воздействие на орган зрения заключается в снижении визуального и цветового восприятия, что обратимо после отмены препарата. Со стороны центральной нервной системы побочные реакции на налидиксовую кислоту включают в себя головные боли, головокружения, припадки и психозы, но при применении 4-хинолонов эти реакции не развиваются. Следует отметить, что точно роль этих соединений в химиотерапии инфекций пока еще не установлена. Однако оказалось, что они обнадеживающи при инфекциях, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.

Противотуберкулезные препараты. Изониазид остается одним из наиболее важных препаратов для лечения больных туберкулезом. Его необходимо включать во все схемы лечения при туберкулезе любой локализации. Он легко абсорбируется после приема внутрь, а больным, лишенным этой возможности, его можно вводить внутримышечно. Изониазид проникает в спинномозговую жидкость в концентрациях, достаточных для лечения больного с туберкулезным менингитом. Очень важной проблемой является его гепатотоксичность. Примерно у 15 % больных, леченных изониазидом, повышается уровень глутамикощавелевокислой трансаминазы в сыворотке. У лиц в возрасте до 20 лет эта реакция развивается редко, даже при выраженной гепатотоксичности препарата, но у лиц в возрасте старше 50 лет частота токсических реакций со стороны печени составляет 2—3 %. Механизм их развития остается неизвестным. У лиц, получающих большие дозы препарата, отмечают периферическую нейропатию. Чаще она встречается у больных, страдающих алкоголизмом, диабетом или уремией, "и особенно у медленных инактиваторов изониазида. Пиридоксин не влияет на активность изониазида, но ослабляет нейропатию. Изониазид может вызывать лихорадочное состояние, кожные сыпи и сидеробластическую анемию. Наиболее важно при лечении изониазидом исследовать функции печени у лиц старших возрастных групп.

Этамбутол — туберкулостатическое средство, назначаемое для приема внутрь. Он легко всасывается из желудочно-кишечного тракта и распространяется по всему организму, включая спинномозговую жидкость. Устойчивость к нему развивается быстро, и поэтому он всегда должен применяться как второй препарат в дополнение к основному, например к изониазиду или рифампицину. Большие дозы этамбутола вызывают ретробульбарный неврит, в связи с чем его терапевтическая доза не должна превышать 15 мг/кг в сутки. Несмотря

на то что у больного, принимающего этамбутол, может остро наступить полная слепота, визуальная функция обычно частично восстанавливается после отмены препарата, иногда восстановление бывает полным.

Пиразинамид (аналог никотинамида) применяется при проведении кратковременного курса лечения больных туберкулезом, так как обладает бактерицидной активностью в отношении туберкулезных микобактерий. Можно считать, что он чрезвычайно полезен, поскольку проявляет активность при кислой реакции среды, которая типична для туберкулезных каверн. Более того, оказалось, что пиразинамид проникает внутрь клеток, в которых среда может быть кислой. После приема он легко абсорбируется и распространяется по организму, включая спинномозговую жидкость. Препарат метаболизируется в печени, а продукты метаболизма экскретируются с мочой. Его не следует назначать лицам с недостаточностью почек. В дозах 20—35 мг/кг в день он минимально гепатотоксичен. Функциональные пробы печени необходимо исследовать у лиц, получающих пиразинамид, особенно на фоне лечения рифампицином и изониазидом. Пиразинамид вызывает подагру. В определенных обстоятельствах он может применяться один раз в неделю. Он легко переносится больными, получающими его дважды в неделю по 50 мг/кг по программе кратковременного курса лечения.

Известны данные ряда исследований по применению противотуберкулезных препаратов при инфекциях, вызванных бычьими внутриклеточными микобактериями, составляющими очень серьезную проблему у больных СПИДом. Один из них, ансамицин, представляет собой производное рифампицина, другой (клофазимин) обычно используется при проказе. Результаты, полученные при лечении этими препаратами, не слишком обнадеживающи. Доказано, что ципрофлоксацин, новый хинолон, активен in vitro в отношении атипичных микобактерий.

Противогрибковые средства и противовирусные, противопаразитарные средства см. в гл. 146, 129 и 151 соответственно.

Причины неудач химиотерапии. В настоящей главе, как и в главах, посвященных отдельным заболеваниям, показано, что существуют микроорганизмы, за исключением грибов и вирусов, не чувствительные к некоторым противобактериальным препаратам. Тем не менее многие больные продолжают умирать. У них оказываются неэффективными противобактериальные препараты. Неудачи химиотерапии часто более очевидны, чем ее реальные достижения, они могут быть обусловлены рядом причин.

Во-первых, инфекции, поддающиеся лечению, могут быть вызваны не поддающимися воздействию микроорганизмами, а вирусами, на которые не действуют используемые химиопрепараты. Антибиотики не предотвращают бактериальные осложнения многих вирусных инфекций.

Во-вторых, причиной неудачного лечения служит то, что гнойное содержимое очагов не удаляется с помощью дренажа или то, что не удалены участки обструкции или инородные тела. В этих случаях противобактериальные средства оказываются неэффективными.

В-третьих, высокая температура тела может поддерживаться не за счет инфекции, а за счет гиперчувствительности к одному из препаратов, которыми лечат больного. Лекарственная лихорадка относится к распространенным осложнениям лечения многими противобактериальными β-лактамовыми и сульфаниламидными средствами.

Иногда неэффективность лечения обусловлена неправильным выбором препарата или ошибочной интерпретацией результатов культурального исследования. Это особенно справедливо для больных с респираторными инфекциями. Одной из наиболее распространенных ошибок бывает тактика беспорядочного добавления к используемым препаратам дополнительных, тогда как правильно было бы не продолжать лечение, а внимательно наблюдать за больным.

При использовании новых противобактериальных препаратов неудачи в подборе адекватной дозы — менее частая проблема, чем это было ранее. Однако это все еще справедливо при инфекциях, при которых для адекватного поступления препаратов в определенные очаги требуются более высокие дозы.

Вероятно, наиболее важным фактором является заметное изменение за последнее 10-летие состава больных, которым требуется лечение противобактериаль-

ными препаратами. В настоящее время у больных все более утрачиваются защитные механизмы, все чаще в группах больных оказываются недоношенные новорожденные, пожилые лица с дегенеративными и изнуряющими болезнями, или больные, получающие несколько противобактериальных препаратов, противоопухолевые или иммунодепрессивные средства, или больные после крупных хирургических вмешательств. Их лечение заметно затруднено по сравнению с лечением больных, у которых не повреждена иммунная система, в связи с чем они редко заболевают опасными для жизни инфекциями.

Список литературы

Barza M. Imipenem: First of a new class of beta-lactam antibiotics. — Ann. Intern. Med., 1985, 103, 552.

GerdingD.N. (Ed.) Role of aminoglycosides as first-line therapy in multiple clinickal settings.- Am. J. Med., 1985, 79 (1A), 1. .

NeuH.C. (Ed.) Advances in cephalosporin therapy: Beyond the third generation.— Am. J. Med., 1985, 79 (2A), 1.

Neu H. C. (Ed.) Lactamase inhibition: Therapeutic advances. — Am. J. Med., 1985, 79 (5B), 1.

Remington J. S. (Ed.) Carbapenems: A new class of antibiotics. Am. J. Med., 1985, 78 (6A), 1.

Soully B. E., NeuH.C. Use of aztreonam in the treatment of serious infections due to multiresistant gram-negative organisms, including Pseudomonas aeruginosa. — Am. J. Med., 1985, 78, 251.

SnavelyS.R., Hodges G. R. The neurotoxicity of antibacterial agents. — Ann. Intern. Med., 1984, 101, 92.

Winston D. J. et. al. Moxalactan plus piperacillin versus moxalactam plus amikacin in febrile granulocytopenic patients. — Am. J. Med., 1984, *"4,* 442.

ГЛАВА 89

ОСТРЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ДИАРЕЕЙ, И БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПИЩЕВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

Чарльз К. Дж. Карпентер (Charles C. J. Carpenter)

Острые болезни, сопровождающиеся диареей и вызываемые бактериями, вирусами и простейшими, варьируют по течению от незначительной дисфункции кишечника, вызывающей неприятные ощущения, до молниеносных, угрожающих жизни, форм. В связи с тем что основной причиной острой диареи у взрослых служит энтеротоксигенная кишечная палочка, а у детей ротавирус, ее специфическая этиология определяется у 80—85 % больных. В первую очередь в настоящей главе будут обсуждены заболевания, вызываемые бактериями, поскольку они чаще протекают с угрозой для жизни по моныпей мере у взрослых. В ней представлен общий обзор данных, а более детально отдельные нозологические формы будут рассмотрены в главах, посвященных конкретным возбудителям.

При обсуждении бактериальных диарей целесообразно разделить их на две группы: вызываемые инвазивными и неинвазивными микроорганизмами. Инвазивные возбудители, прототипом которых могут служить шигеллы (см. гл. 108), как правило, вызывают боли в животе, лихорадку и другие общие симптомы, из которых чаще отмечают головные боли и миалгии. Заболевания, вызываемые неинвазивными возбудителями, прототипом которых можно считать холерный вибрион (см. гл. 115), в целом характеризуются отсутствием лихорадки и некоторыми общими симптомами (за исключением тех, которые непосредственно связаны с потерей жидкости через кишечник). Инвазивные возбудители отличаются тем, что они разрушают клетки слизистой оболочки кишечника, при

этом типично поражение терминального отрезка подвздошной и толстой кишки, а в испражнениях обнаруживаются в том или ином количестве как лейкоциты, так и эритроциты. При острой диарее, вызываемой неинвазиными бактериями, воспалительные клетки в испражнениях обычно отсутствуют.

Неинвазивные бактерии

Энтеротоксигенная кишечная палочка. Этиология и эпидемиология. В настоящее время считают, что основной причиной острых диарей в большинстве стран мира и наиболее частой причиной диареи путешественников служит продуцирующая энтеротоксин кишечная палочка (ПЭТКП): обладающая способностью прикрепляться к эпителиальным клеткам слизистой оболочки тонкой кишки и продуцировать один или более токсинов, вызывающих диарею. Эпидемиология диарей, вызываемых ПЭТКП, изучена недостаточно главным образом из-за сложности современных методов выявления токсигенности. Причиной большинства случаев диареи путешественников у лиц, посещающих развивающиеся страны Южной Америки, Африки и Азии, служит ПЭТКП. В развивающихся странах она является также одной из двух (наряду с ротавирусами) ведущих причин острых диарей у детей. Полагают, что энтеротоксигенная кишечная палочка вызывает молниеносные холероподобные диареи у взрослых в странах Южной и Юго-Восточной Азии, однако в других странах третьего мира она обычно вызывает у взрослых менее тяжелые, спонтанно разрешающиеся формы диареи. Удовлетворительно объяснить различия в тяжести течения диареи, вызванной ПЭТКП, у лиц, проживающих в разных географических регионах, не удается. Среди детей и взрослых, проживающих в США, редко бывают вспышки этого типа диарей.

Патогенез. Способность вызывать диарею не зависит от принадлежности возбудителя к тому или иному серотипу кишечной палочки, но, по-видимому, зависит как от плазмидного фактора колонизации, позволяющего ей прикрепляться к клеткам слизистой оболочки тонкой кишки, так и от одной или более плазмид, кодирующих продукцию одного из двух или обоих вызывающих диарею токсинов, которые могут продуцироваться кишечной палочкой. Кинетика и механизм действия одного из токсинов, который термолабилен и отличается довольно высокой относительной молекулярной массой (ОММ 83 000), сходны с таковыми холерного энтеротоксина (см. гл. 115); диарея развивается в результате стимуляции аденилатциклазы в эпителиальных клетках слизистой оболочки кишечника. Другой термостабильный токсин с меньшей ОММ (2000) действует быстрее, вероятно, путем стимуляции гуанилатциклазы в клетках слизистой оболочки кишечника. Энтеропатогенная кишечная палочка может продуцировать либо тот токсин, либо другой, либо и тот и другой. В большинстве случаев выделенная от больных с тяжелой формой диареи, проживающих в Бангладеш, палочка продуцировала как термолабильный, так и термостабильный токсин, в то время как изолированная от больных, проживающих в других развивающихся странах, отличалась значительной вариацией по способности продуцировать их. Возможно, что широкий спектр клинических проявлений частично связан с тем, что возбудитель продуцирует в основном либо термолабильный, либо термостабильный токсин. Состояние питания больного, возможно, также влияет на клинические проявления болезни, вызванной энтеротоксигенной кишечной палочкой.

Клинические проявления. По данным клинических наблюдений и результатам исследований на добровольцах, инкубационный период обычно составляет 24—72 ч. Проявления болезни весьма вариабельны: от молниеносных холероподобных синдромов, часто встречающихся у лиц, проживающих на Индийском субконтиненте, до более легко протекающей мексиканской формы, сопровождающейся умеренно выраженной водянистой диареей, кишечными коликами и иногда незначительным повышением температуры тела, которые больше влияют на самочувствие больных, чем представляют угрозу для их жизни. Менее чем у половины больных диареей, вызванной кишечной палочкой, начинается рвота, которая редко бывает причиной тяжелой дегидратации.

При молниеносном течении диарея редко продолжается более 24—36 ч,

при этом особенно эффективно лечение растворами электролитов, вводимых как внутрь, так и внутривенно. При более легких формах болезни симптомы исчезают медленнее, иногда они остаются в течение недели или долее.

Лабораторные данные. Как и при холере, в окрашенных по Лсфлеру метиленовым синим препаратах фекалий эритроциты отсутствуют и встречаются лишь единичные лейкоциты и то не всегда. Поскольку кишечная палочка в норме присутствует в кишечной флоре, а ее способность продуцировать энтеротоксин не связана с принадлежностью к какому-либо определенному стереотипу, быстрые н простые методы лабораторной диагностики энтеротоксигенной кишечной палочки не разработаны. Весьма надежны биологические методы определения ее термолабильного токсина, основанные на способности изолированного возбудителя вызывать выделение жидкости в изолированной кишечной петле экспериментальных животных или стимулировать аденилатциклазу в клетках культуры тканей, как и биологические методы определения термостабильного токсина у мышей-сосунков, но они мало пригодны для практического использования в клинике. Новейшие методы использования ДНК-зондов для быстрой идентификации генов, ответственных за продукцию термостабильных и термолабильных токсинов, по-видимому, будут достаточно эффективными и их можно будет адаптировать для широкого применения в будущем с эпидемиологическими целями.

Лечение. В качественном отношении потери жидкости идентичны таковым при холере. В связи с этим принципы лечения больных с клинически выраженной дегидратацией идентичны таковым при холере (см. гл. 115). Растворы, принимаемые внутрь, содержащие электролиты с глюкозой или сахарозой, весьма эффективны при потерях электролитов. Антибиотики (тетрациклин в суточной дозе 30 мг/кг внутрь через каждые 6 ч или 160 мг триметоприма с 800 мг сульфаметоксазола дважды в сутки в течение 5 дней) уменьшают продолжительность болезни, однако их влияние не столь существенно. Субсалицилат висмута по 60 мл ежечасно в 4 дозах используют для симптоматического лечения (при этом урежается частота испражнений, уменьшаются схваткообразные боли в животе). Кишечные колики можно быстро купировать с помощью как дифеноксилата, так и лоперамида, однако установлено, что ни тот, ни другой препарат не влияет на объем теряемой через кишечник жидкости.

Прогноз. Даже при очень тяжелом заболевании, вызванном энтеротоксигенной кишечной палочкой, при адекватной регидратационной терапии прогноз вполне благоприятный.

Профилактика. Наиболее результативный метод профилактики заключается в соблюдении требований личной гигиены, тщательных очистке питьевой воды и кулинарной обработки пищи. Доксициклин в дозе 100 мг/сут эффективен в качестве профилактического средства в 60—90 % случаев, причем его эффективность варьирует в зависимости от чувствительности штаммов кишечной палочки, встречающихся в данной географической местности, к препаратам тетрациклинового ряда. В качестве профилактического средства при диарее путешественников используют бактрим (сочетание 180 мг триметоприма с 800 мг сульфаметоксазола) однократно в день.

Холеру. См. в гл. 115.

Другие энтеротоксигенные энтеробактерии. У жителей развивающихся стран при острой диарее иногда выделяли неинвазивные штаммы клебсиелл и энтеробактерии. Клиническое течение заболевания в этом случае не отличается от среднетяжелого течения диареи, вызванной кишечной палочкой. Аналогично и лечение больного.

Клостридии (см. гл. 101). Этот возбудитель остается важной причиной диареи, причем у жителей США он часто обнаруживается при острых пищевых отравлениях. Как в эпидемиологическом плане, так и по клиническим проявлениям, диарея, вызванная клостридиями, резко отличается от таковой при инфицировании кишечной палочкой. Для диареи, вызванной клостридиями, типичны микровспышки после употребления в пищу инфицированных продуктов из мяса, птицы или бобов. Важным моментом в диагностике является относительно короткий инкубационный период (6—12 ч). Весьма типично одновременное заболевание двух человек или более, употребивших одно и то же мясное блюдо. Все симптомы болезни обусловлены, по-видимому, действием специфического

энтеротоксина, продуцируемого в кишечнике активно размножающимися микроорганизмами. Одно из существенных отличий клинической картины диареи, вызванной C. perfringes, от таковой при диарее, вызванной энтеротоксигенной кишечной палочкой, заключается в том, что в качестве ведущего симптома выступают довольно сильные спастические боли в животе, интенсивность которых при инфекции кишечной палочкой значительно слабее. Лечение состоит в симптоматическом использовании кодеина, купирующего боли, и внутривенного вливания жидкостей больным, у которых появляются клинические признаки дегидратации. Заболевание редко продолжается более 24 ч, разрешается спонтанно. Из-за непродолжительного течения болезни назначать антибиотики нецелесообразно. Поскольку C. perfringens в норме обитают в кишечном тракте млекопитающих и птиц, профилактика заболевания зависит от того, насколько адекватно хранятся и подвергаются кулинарной обработке продукты из мяса и птицы. При хранении мясных блюд при комнатной температуре в течение 12—24 ч в них начинают размножаться попавшие споры клостридий.

Золотистый стафилококк (см. гл. 94). Острая стафилококковая диарея (классическое пищевое отравление) развивается в результате употребления содержащей энтеротоксин нищи, при этом часто в остром периоде болезни возбудитель в испражнениях отсутствует. Эта форма диареи часто встречается в виде вспышек в учреждениях общественного питания и характеризуется коротким инкубационным периодом (2—6 ч), относительно непродолжительным течением (обычно менее 10 ч) и весьма высокими показателями заболеваемости (часто выше 75% от числа заразившихся). Наряду с весьма типичными эпидемиологическими особенностями острую стафилококковую диарею от других неинвазивных бактериальных диарей отличает рвота, почти постоянный клинический признак, очевидно, обусловленная непосредственным воздействием всосавшегося токсина на центральную нервную систему. Лечение должно быть направлено на коррекцию потери солей (внутривенное введение солевых растворов показано 10—20% больных), при необходимости с целью облегчения состояния больного купируют рвоту. Назначение противобактериальных препаратов нецелесообразно, поскольку пищевые стафилококковые отравления обусловливаются скоплением энтеротоксина и не зависят от присутствия и размножения живых возбудителей.

В качестве типичного примера взрывного характера пищевых отравлений стафилококковой этиологии можно указать на вспышку заболевания у пассажиров реактивного лайнера, следовавшего из Анкориджа в Копенгаген. У 57 % из них развилось острое заболевание с рвотой, диареей и схваткообразными болями в животе. Из 200 заболевших 30 потребовалось внутривенное введение солевых растворов, однако тяжелых последствий не развилось ни у одного из заболевших. Пищевые продукты, в которые попали стафилококки из гнойника на руке у буфетчика, не были должным образом охлаждены, что способствовало обильному росту стафилококков и образованию энтеротоксина. Поскольку стафилококки распространены повсеместно, предупреждение обширного инфицирования зависит главным образом от контроля за условиями их роста и прежде всего температурного режима. Золотистый стафилококк может размножаться при температуре 4—46 °С, и, если инфицированные им пищевые продукты оставить после приготовления при температуре окружающей среды, возбудитель получает благоприятную возможность размножаться, особенно в кондитерских изделиях с кремом, картофельном салате и майонезе.

Bacillus cereus. В странах Европы все чаще стали регистрироваться случаи острой диареи, вызываемые Bacillus cereus, хотя в целом она встречается довольно редко. Заболевание обусловлено обширным инфицированием пищевых продуктов этой грамположительной палочкой, способной продуцировать по меньшей мере два разных энтеротоксина, один из которых имеет свойства, сходные с таковыми термолабильного энтеротоксина кишечной палочки, а другой действует подобно стафилококковому энтеротоксину. Таким образом, Bacillus cereus может вызвать два разных клинических синдрома: диарею в результате действия энтеротоксина типа термолабилыюго токсина кишечной палочки и рвоту в результате действия энтеротоксина типа стафилококкового. Вызываемый B. cereus диарейный синдром в целом сходен с обусловленным энтеротоксинпродуцирующей кишечной палочкой, за исключением того, что при нем чаще бывают схваткообразные боли в животе (в 75 % случаев), короче инкубацион-

ный период (6—14 ч) и средняя продолжительность болезни (20 ч). Рвотный синдром клинически не отличим от вызываемого стафилококковым энтеротоксином и характеризуется коротким инкубационным периодом (в среднем 2 ч), непродолжителен (в среднем 9 ч), рвота развивается у **100** % больных (при диарейном синдроме менее чем у 25%). Проведение специфического лечения нецелесообразно, поскольку оба синдрома купируются спонтанно и в целом протекают в умеренной форме. При подозрении на пищевое отравление, вызванное B. cereus, диагноз может быть подтвержден при обнаружении возбудителя в пищевых продуктах в количестве 10^5/г и более. B. cereus быстро растет на простых лабораторных средах, включая кровяной агар, однако обычно ее не идентифицируют в качестве патогенного агента, если нет специального запроса. Выделение из кала B. cereus само по себе недостаточно для определения ее в качестве причины болезни, поскольку этот микроорганизм часто обнаруживают в кишечной флоре у здоровых лиц. В связи с тем что B. cereus распространена повсеместно в почве и в сырых высушенных пищевых продуктах, единственное практическое средство предупреждения вызываемого ею пищевого отравления заключается в тщательной обработке пищевых продуктов. Рвотный синдром при этих формах пищевого отравления почти исключительно связан с употреблением в пищу инфицированного жареного риса. B. cereus часто встречается в необработанном рисе, ее споры выдерживают кипячение и прорастают, продуцируя энтеротоксин в тех случаях, когда вареный рис оставляют неохлажденным. Недостаточно его кратковременное разогревание перед употреблением, поскольку в этом случае не разрушается относительно термостабильный токсин. Быстрое его охлаждение обеспечивает предупреждение заболевания.

Инвазивные и/или разрушающие возбудители кишечных инфекций

Введение. Шигеллы способны инвазировать толстую кишку и терминальный отдел подвздошной кишки, разрушать участки слизистой оболочки кишечника и вызывать обширные воспалительные изменения в собственном слое. Их считают прототипом инвазивных возбудителей бактериальных кишечных инфекций. К числу других важных инвазивных возбудителей бактериальных кишечных инфекций относятся сальмонеллы, иерсинии, кампилобактерии, Vibrio parahemolyticus и кишечная палочка, которые могут как повреждать слизистую оболочку кишечника, так и продуцировать энтеротоксин. В отличие от неинвазивных инвазивные кишечные инфекции часто сопровождаются общими симптомами, в частности головными болями, миалгией, ознобом и повышением температуры тела. Существует правило, согласно которому при диареях, вызываемых инвазивными кишечными бактериями, противопоказано назначать антиперистальтические лекарственные препараты, например опиаты, дифеноксилат, лоперамид и атропин, поскольку они усугубляют клиническое течение шигеллеза у человека- и сальмонеллеза и шигеллеза у экспериментальных животных.

В клинике диарей, вызванных инвазивными бактериями, основную трудность представляет решение вопроса о дифференциальном диагнозе между: 1) шигеллезом и иерсиниозом, при которых противобактериальная терапия уменьшает их продолжительность и тяжесть и сокращается период выделения возбудителей с фекалиями; 2) сальмонеллезами, для которых характерны прежде всего водянистые испражнения и небольшое число общих симптомов, а противобактериальная терапия не влияет на продолжительность заболевания и может удлинить период выделения возбудителя.

Сальмонеллезы, шигеллезы и кишечный иерсиниоз см. соответственно в гл. 107, 108 и 114.

Кампилобактериоз. Этиология и эпидемиология. Впервые этиологическая роль кампилобактерии в развитии острой диареи была установлена в 1972 г. В США к 1979 г. они занимали 2-е место после лямблий среди установленных причин вспышек диареи после употребления зараженной воды. Наиболее высоки показатели заболеваемости у подростков и лиц молодого возраста. Кампилобактерии встречаются в кишечной флоре у многих диких и домашних животных и птиц и могут передаваться человеку с загрязненными

молоком и водой. Микроорганизм распространен повсеместно и, по-видимому, служит причиной острой диареи в 5—10 % случаев- как в промышленно развитых, так и в развивающихся странах. В Северной Америке известны случаи инфекции, связанные с употреблением сырого молока и инфицированной воды из горных источников. Во время вспышек, обусловленных употреблением сырого молока, показатели заболеваемости достигали 60 %.

Патогенез. C. jejuni вызывает пятнистую деструкцию слизистой оболочки как тонкой кишки, особенно дистального отдела подвздошной, так и толстой кишки, поэтому в испражнениях обычно определяются клетки гноя, а иногда значительная примесь крови. Кампилобактериоз редко сопровождается преходящей бактериемией. Она, вероятно, развивается при иммунодефицитном состоянии.

Клинические проявления. После инкубационного периода продолжительностью 2—6 дней, что превышает таковую при большинстве других бактериальных кишечных инфекций, наступает лихорадочное состояние, появляются схваткообразные боли в животе, жидкие испражнения, вначале водянистые, а затем с примесью крови и слизи. Диарея, как правило, умеренно выражена, но иногда может быть весьма обильной. Обычно она купируется в течение 2—5 дней без применения противобактериальных препаратов, очень редко может продолжаться в течение 3- 4 нед. В некоторых случаях боли в животе значительно более выражены, чем диарея, а клиническая картина может симулировать аппендицит или реже панкреатит. (Это справедливо также и в отношении кишечного йерсиниоза; см. гл. 114.) В этих случаях при лапаротомии обнаруживают острое воспаление мезентериальных лимфатических узлов и очаговое воспаление тонкой кишки. Острый реактивный артрит, подобный определяемому при других инвазивных бактериальных диареях (шигеллез, сальмонеллез, иерсиниоз), может осложнить течение кампилобактериозного энтерита, при этом часто обнаруживается антиген HLA-B 27.

Данные лабораторных исследований. Диагноз кампилобактериоза подтверждается при обнаружении возбудителя в фекалиях больного. Поскольку эта изогнутая подвижная бактерия плохо растет на стандартных средах из-за конкуренции с другой кишечной флорой, ее редко можно обнаружить без применения специальных методов бактериологического исследования. Материал следует инкубировать при температуре 42 °С в микроаэробных условиях на кровяном агаре с добавлением некоторых противобактериальных препаратов. Иногда помощь оказывают серологические методы, поскольку различают множество серотипов C. jejuni, а для постановки реакций агглютинации необходимы гомологичные штаммы возбудителя.

Лечение. Противобактериальные препараты не играют существенной роли в лечении, поскольку заболевание не отличается продолжительным течением и купируется спонтанно. Вместе с тем эритромицин в доле 30 мг/(кг- сут) значительно уменьшает период выделения микроорганизмов с фекалиями и может сократить среднюю продолжительность болезни. В тех редких случаях, когда у больных развивается обезвоживание, весьма эффективным методом лечения служит прием или внутривенное введение солевых растворов, используемых при холере (см. гл. 115).

Другие формы кампилобактериоза. Обнаружение мелких изогнутых грамотрицательных бактерий с характерным штопорообразным движением во многих пробах фекалий, из которых не удавалось выделить кампилобактерии, позволило идентифицировать несколько дополнительных их видов, вызывающих заболевание у человека. Все эти виды, по-видимому, эпизоотические, однако неизвестно, какие именно животные являются хозяевами того или иного из них. Обсуждение этого вопроса далее будет ограничено тремя видами кампилобактерий, вызывающих определенный спектр болезней.

Кишечные кампилобактерии, хотя и отличаются несколько по биохимическим свойствам, идентичны C. jejuni по морфологическим признакам, росту и путям распространения, а также по вызываемой клинической картине болезни. Кампилобактерии плода по морфологии и росту сходны с C. jejuni, но в отличие от последней инфицируют в основном больных с хроническими болезнями почек, печени, с новообразованиями, а также страдающих алкоголизмом или нарушениями иммунологических функций. Несмотря на то что кишечник ослаб-

ленного хозяина и считают входными воротами инфекции, симптомы кишечной инфекции могут быть умеренными или отсутствуют, или перекрываются признаками бактериемии, проявляющейся высокой температурой тела, часто затяжной или рецидивирующей с такими осложнениями, как эндокардит, инфекция предсуществующей аневризмы аорты и/или септический флебит. Персистирующая бактериемия может усугубляться из-за относительной устойчивости кампилобактерий плода к бактерицидному действию нормальной сыворотки.

Несмотря на то что в редких случаях сепсис у больного купируется спонтанно, бактериемия обычно заканчивается летально, если не проводится лечение противобактериальными препаратами. Гентамицин считают препаратом выбора, хотя данные о контролируемых исследованиях отсутствуют. Курс лечения противобактериальным препаратом рекомендуется проводить не менее 4 нед с учетом тропизма C. fetus к локализации внутри сосудов.

Из группы кампилобактериеподобных микроорганизмов чаще всего выделяют Campylobacter cinaedi sp. п., который считают этиологическим агентом при простатитах, проктитах и энтеритах у мужчин-гомосексуалистов. Имея морфологическое сходство с C. jejuni, КПМ плохо растут при температуре 42 °С (поэтому они не выявляются при использовании стандартных методов выявлении C. jejuni и C. fetus), причем, прототипные штаммы кампилобактериелодобных микроорганизмов отличаются малой (менее 2 %) гомологичностью по ДНК с C. jejuni и C. fetus. Они медленно растут при микроаэрофильных условиях на модифицированном бруцеллезном агаре с добавлением 10 % овечьей крови.

Несмотря на различные характеристики роста, эти микроорганизмы вызывают изменения в кишечнике, идентичные таковым при заражении C. jejuni. Несмотря на то что КПМ чувствительны к эритромицину, данные о контролируемых исследованиях по этому вопросу отсутствуют.

Инфекция, вызываемая V. parahemolyticus. Этиология и эпидемиология. Vibrio parahemolyticus- изогнутый аэробный неподвижный грамотрицательный микроорганизм. Несмотря на повсеместное распространение в прибрежных водах в зоне умеренного климата, его чаще всего считают причиной острой диареи у жителей Японии, как предполагают, в связи с частым употреблением сырых морских продуктов питания. Микроорганизм считают прототипом галофильных вибрионов, поскольку он растет быстрее в 6 % растворе хлорида натрия, чем в -изотонических или гипотонических средах, используемых для культивирования большинства патогенных бактерий. В сравнительно небольшой части случаев (менее 10 %) V. parahemolyticus вызывает острую диарею у взрослых и детей в сельских местностях Бангладеш, в которых связь заболевания с употреблением морских продуктов питания выражена менее четко. Этот возбудитель был причиной ряда вспышек острых диарей в прибрежных районах США, причем всегда это были вспышки групповых заболеваний, связанных с употреблением в пищу недостаточно обработанных морских продуктов, обычно креветок. Вторичные случаи инфекции, обусловленные передачей возбудителя от человека к человеку, встречаются редко. Имеются сообщения о вспышках этой инфекции у пассажиров морских судов, совершающих туристические рейсы.

Патогенез. Несмотря на то что V. parahemolyticus вырабатывает токсин, который может вызывать скопление жидкости в кишечнике экспериментальных животных, роль этого токсина в развитии заболевания у человека не ясна. V. parahemolyticus вызывает пятнистое изменение слизистой оболочки дистального отдела подвздошной и толстой кишки. В фекалиях обычно содержатся многочисленные сегментоядерные лейкоциты и иногда значительное количество крови. При этой инфекции потери жидкости обычно невелики, поэтому редко требуется внутривенное введение растворов. Заболевание обычно купируется спонтанно, средняя его продолжительность составляет около 24 ч.

Клинические проявления. Симптомы появляются примерно через 6—48 ч после употребления в пищу сырых или недостаточно обработанных морских продуктов. Потери жидкости обычно невелики, заметным симптомом могут быть довольно сильные схваткообразные боли в животе, примерно у половины больных появляется озноб, повышается температура тела. Рвота обычно выражена умеренно и встречается не более чем у 1/3 больных. Заболевание обычно купируется спонтанно; во время его вспышек в США среди более 1000 больных не было зарегистрировано ни одного летального исхода.

Данные лабораторных исследований. При вспышке острой диареи среди лиц, употреблявших пищу, приготовленную из свежих или замороженных морских продуктов, следует предположить общий источник инфекции. Диагноз подтверждают путем посева содержимого прямой кишки на агаровую среду, содержащую тиосульфат-цитрат-желчные соли и сахарозу (ТЦЖС), на которой через 24 ч появляются типичные колонии V. parahemolyticus. (Колонии этого микроорганизма растут медленно, поэтому их часто не замечают н культурах, растущих, на средах с дезоксихолатом.) В фекалиях обычно определяется большое число сегментоядерных лейкоцитов и небольшое число эритроцитов, однако эти изменения выражены значительно меньше, чем при шигеллезах.

Лечение. В большинстве случаев специального лечения не требуется. Противобактериальные препараты не сокращают ни продолжительности болезни, ни сроков выделения возбудителя с фекалиями. Отсутствуют убедительные данные эффективности препаратов с антиперистальтическим действием. В тех редких случаях, когда больной теряет большое количество жидкости, ему необходимо вводить внутрь растворы.

Прогноз. Исход болезни почти всегда благоприятный. В Японии иногда регистрируют летальные исходы у больных с тяжелыми основными заболеваниями.

Инфекция, вызываемая V. mimicus. Была установлена роль Vibrio mimicus в развитии спорадических вспышек острых диарей у проживающих вдоль побережья Мексиканского залива ранее здоровых лиц всех возрастных групп, употреблявших в пищу сырые морские продукты (особенно устрицы). В эпидемиологическом плане эта инфекция отличается от вызываемой V. parahemolyticus тем, что, за исключением одной вспышки, возбудитель выделялся спорадически. Несмотря на то что V. mimicus, подобно холерному вибриону, не относится к галофильным вибрионам (он растет быстрее в 1 % растворе натрия хлорида, нежели в солевых растворах более высокой концентрации), он не продуцирует холерного эитеротоксина, а вызываемое им заболевание по клиническому течению не отличается от вызываемого V. parahemolyticus.

По меньшей мере у 40 % больных начинается лихорадка, и примерно у 15 % появляется кровянистая диарея. Поскольку болезнь обычно самокупируется, проводится только симптоматическое лечение. Назначать антибиотики нецелесообразно.

Инфекция, вызываемая инвазивной кишечной палочкой. Значительно менее распространенная по сравнению с энтеротоксигенной кишечной палочкой инвазивная кишечная палочка может вызывать клиническую картину, весьма сходную с таковой при шигеллезе, за исключением того, что при заражении ею реже наступает рвота и заболевание менее продолжительно. Эта инфекция в США встречается редко, однако она была причиной кратковременной потери трудоспособности в странах Восточной Европы и Юго-Восточной Азии. Поскольку заболевание непродолжительно, антибиотики, по имеющимся данным, не влияют существенно на его течение.

Инфекция, вызываемая цитотоксической кишечной палочкой. Только одному штамму кишечной палочки, а именно 0157: H7, отводится этиологическая роль в развитии геморрагического колита, частого заболевания, встречающегося в США в виде спорадических вспышек. Известно, что инфицирование чаще всего происходит при употреблении в пищу недостаточно обработанного мяса, особенно в виде гамбургеров. К этой инфекции восприимчивы лица всех возрастных групп, ее клиническая картина не отличима от таковой при шигеллезе. При колоноскопии находят воспаление, отек и/или участки кровоизлияний главным образом в восходящем и проксимальном (поперечная ободочная) отделах толстой кишки. Средняя продолжительность болезни составляет 8 дней.

Все выделенные от больных кишечные палочки типа 0157: H7 оказались неинвазивными (отрицательная реакция Сереньи), но выделяли цитотоксин Веро, иммунологически не отличающийся от токсина Шига, продуцируемого шигеллами типа I. Доступные данные свидетельствуют о том, что гемолитико-уремический синдром встречается при колите, вызванном этим штаммом кишечной палочки, так же часто, как при шигеллезе, вызванном шигеллами типа I.

Эта инфекция обычно купируется спонтанно, за исключением редких случаев, когда у больного развивается гемолитико-уремический синдром.

Лечение соответствующими противобактериальными препаратами, по имеющимся данным, не влияет на продолжительность или тяжесть заболевания, однако в связи со спорадичностью заболевания провести контролируемые испытания антибиотиков при этой инфекции не удавалось.

Острая диарея вирусной этиологии

Острые вирусные гастроэнтериты детально обсуждаются в гл. 139. Они более распространены среди детей младшего возраста и более опасны для их жизни, чем для жизни взрослых. В США у детей первых 2 лет жизни ротавирусы ответственны за значительную часть диарей, которыми они обычно заболевают в зимний период. Эти инфекции редко встречаются у взрослых. В сельских районах Бангладеш ротавирус ответствен примерно за 60 % случаев диареи у детей в возрасте 6—24 мес и приблизительно за 5 % — у детей в возрасте 2—5 лет. Заболевание редко встречается в юношеском возрасте и у взрослых. Обычно болезнь начинается с рвоты, затем присоединяется диарея и незначительно повышается температура тела, боли в животе при этом небольшие или отсутствуют. Рвота представляет собой особенно заметный и почти постоянный ранний признак ротавирусного энтерита, но она редко продолжается более 24 ч. Диарея часто продолжается в течение 4-8 дней. Несмотря на то что заболевание в целом не опасно для жизни, многим больным показано введение солевых растворов. Поскольку рвота непродолжительна, регидратация может быть обеспечена путем приема тех же солевых растворов, которые успешно применяют при холере (см. гл. 115).

Диагноз можно подтвердить с помощью различных методов лабораторного исследования, включая выявление вируса в фекалиях с помощью электронной микроскопии, определения повышения титра в реакциях связывания комплемента, а также радиоиммунологических методов. Наиболее надежным методом быстрой диагностики в полевых условиях служит обнаружение антигена в фекалиях с помощью реакции антител, меченных ферментами.

В настоящее время в США у '/з взрослых больных с эпидемическим гастроэнтеритом выявляют вирус Норфолк и Норфолк-подобные вирусы. Инфекции, вызываемые ими, отличаются умеренно тяжелым непродолжительным (менее 36 ч) течением и купируются спонтанно, при них не требуется ни регидратационная, ни лекарственная терапия (см. гл. 139).

Острые протозойные инфекции

В последние годы было установлено, что лямблии играют важную роль в развитии острых диарей (см. гл. 160). Несмотря на то что их и ранее считали причиной заболевания детей и жителей развивающихся стран, они оказались самой частой причиной вспышек водных диарей в США, в основном в районе Скалистых гор, причем чаще заболевают приезжающие туда туристы, чем местные жители. Для заболевания типичны внезапное появление водянистых испражнений и мальабсорбция на фоне чувства дискомфорта в животе (от легкого до умеренного), его вздутия и отхождения газов. Эти симптомы могут продолжаться иногда в течение нескольких недель, пока не будет проведена соответствующая специфическая терапия. Затяжное течение болезни с симптомами мальабсорбции иногда отмечается у ранее здоровых лиц, но особенно часто это происходит у больных с дефишпим IgA, у крторых выявляют более острые формы лямблиоза.

Заболеваемость среди лиц, употреблявших воду из зараженных источников, может быть довольно высокой (более 50%). Примерно 60% жителей Северной Америки, вернувшихся из Ленинграда, где источники водоснабжения, по-видимому, были заражены цистами лямблий. Инкубационный период составляет обычно 10— 20 дней, поэтому заболевание часто начинается после возвращения туриста домой. В связи с этим важное значение для установления диагноза имеет получение информации о бывших путешествиях. Иногда регистрируются случаи заболевания' местных жителей, никуда не выезжавших. Примерно

в 50 % случаев диагноз может быть подтвержден путем анализа фекалий на цисты простейших. Если у больного с типичными клиническими признаками инвазии результаты исследования фекалий отрицательные, то при исследовании содержимого двенадцатиперстной кишки или биопсийного материала, как правило, обнаруживают типичные трофозоиты лямблий. Для специфического лечения обычно с успехом используют хинакрин (акрихин) по 100 мг трижды в день в течение 5—7 дней, а также метронидазол в дозе 250 мг трижды в день в течение 7 дней.

Диарея путешественников

Диарея до сих пор является самым частым заболеванием лиц, посещающих развивающиеся страны. Из 16 млн жителей промышленно развитых стран, ежегодно посещающих развивающиеся страны, примерно 1/3 заболевают диареей. Показатели заболеваемости диареей путешественников заметно варьируют в разных странах.

Этиология и эпидемиология. Фактически все случаи заболевания обусловлены попадающими в организм человека микроорганизмами при употреблении пищи и воды, загрязненных фекалиями. Особенно большой риск представляют собой сырые овощи, мясо и дары моря. Широко распространенной причиной кишечных инфекций служит энтеротоксигеннан кишечная палочка, ответственная за 50—75% случаев диареи. Разные ее штаммы в разных регионах мира могут продуцировать как термолабильный, так и термостабильный токсин либо одновременно тот и другой. В большинстве других случаев могут быть выделены и другие возбудители кишечных инфекций, однако при этом заметны большие региональные различия в показателях их распространенности. Например, в Мексике шигеллы вызывают до 10 % случаев диареи путешественников, но в Северной Африке они редко становятся причиной этой болезни. Vibrio parahemolyticus относительно часто вызывает диарею путешественников у японских туристов, посещающих Азию, но не Южную Америку. В целом вирусы (ротавирусы, Норфолкподобные вирусы) и простейшие (амебы, лямблии) менее чем в 10 % случаев вызывают это заболевание.

Патогенез. Развитие болезни связано с видом возбудителя, причем в большей части случаев заболевание, даже вызванное шигеллами, обычно купируется самостоятельно и не сопровождается серьезными последствиями у ранее здоровых лиц.

Клинические проявления. Диарея путешественников обычно начинается внезапно с острого нарушения функции кишечника, схваткообразных болей в животе, тошноты и часто незначительного повышения температуры тела. В большинстве случаев потери жидкости не достигают большой степени, и симптомы заболевания постепенно исчезают в течение 3—5 дней.

Лечение. Поскольку потери жидкости организмом больного чаще всего невелики, специальной регидратационной терапии не требуется. Больные страдают главным образом от схваткообразных болей в животе и диареи. Прием висмута субсалицилата в виде микстуры Пепто-Бисмол в дозе 60 мл 4 раза в день может сопровождаться уменьшением интенсивности симптоматики. Для симптоматического лечения можно использовать дифеноксилат и лоперамид, однако их не следует назначать в тех редких случаях, когда у больного заметно повышается температура тела или в испражнениях появляется кровь. Препараты с антиперистальтическим действием следует отменить, если симптомы не купируются через 48 ч. У больных с выраженной симптоматикой (например, жидкие испражнения более 3 раз в течение 8 ч) могут оказаться эффективными противобактериальные препараты. Установлено, что 160 мг триметоприма с 800 мг сульфаметоксазола дважды в день или только 200 мг триметомрима дважды в день в течение 3 дней способствуют сокращению средней продолжительности болезни с 4 до 1½ суг- Однако неизвестно, одинаково ли они эффективны у больных во всех развивающихся странах.

Профилактика. Единственно надежным методом профилактики служит отказ от употребления загрязненных воды и пищевых продуктов, что практически очень трудно выполнить в большинстве случаев при поездках в развивающиеся

страны. В разных странах, по данным тщательно контролируемых исследований, существенный профилактический эффект отмечался после приема двух противобактериальных препаратов: доксициклина и триметоприм - сульфаметоксазола (бактрим). В этом случае показатели заболеваемости удавалось снизить на 50–86 %. Однако, учитывая возможный риск от профилактического приема этих препаратов и в целом самокупирующееся течение диареи, не рекомендуется широко их назначать. Вместе с тем желательно, чтобы туристы заранее приобретали лечебные дозы эффективных лротивобактериальиых препаратов до поездки в районы с высоким риском заболевания и принимали их сразу при развитии заболевания, не пользуясь потенциально опасными случайно купленными «лекарствами от живота».

Список литературы

Barker W. H., Jr. Vibrio parahemolyticus outbreak in Covington, Looisiana, in August, 1972. — Am. J. Epidemiol., 1974, 100, 316.

Btacklow N. R., Cukor G. Viral gastroenteritis. — N. Engl. J. Med., 1981, 304, 397.

Blaser M. J. et al. Campillobacter enteritis in the United States. A multicenter study. — Ann. Intern. Med., 1983, 98, 360.

Blaser M. L, Reller B. /,. Campilobacter enteritis. — N. Engl. J. Med., 1981, 305, 1444.

Carpenter C. C J., Sack R. B. Infectious diarrheal syndromes. — In: Update Harrison's Principles of Internal Medicine/Eds. K. J. Iselbacter et al.— New York: McGraw Hill, 1981, p. 209—229.

Consensua conference. Traveler's diarrhea. — N. Engl. J. Med., 1985, 253, 270.

Dupont H. L. et al. Pathogencsis of Escherichia coli diarrhea. - N. Engl. J. Med., 1971, 285, 1.

Dupont H. 1. et al. Symptomatic treatment of diarrhea with bismuth subsalicylate among students attending a Mexican university. — Gastroenterology, 1977, 73, 715.

Dupont H. I. et al. Treatment of traveler's diarrhea with trimethoprim/sulfamethoxazole and with trimethoprim alone. — N. Engl. J. Med., 1982, 307, 841.

Gorbach S. L. et al. Traveler's diarrhea and toxigenic Escherichia coli. — N. Engl. J. Med., 1975, 292, 933.

Griffin M. R. et al. Foodborne Norwalk virus. — Am. J. Epidemiol., 1982, 115, 178.

Guerrant R. L. et al. Role of toxigenic and invasive bacteria in acute diarrhea of childhood. — N. Engl. J. Med., 1974, 293, 576.

Guerrant R. L. et al. Campylobacteriosis in man: Pathogenic mechanisms and review of 91 bloodstream infections. - Am. J. Med., 1978, 65, 584.

Kaplan J. E. et al. Epidemiology of Norwalk gastroenteritis and the role of Norwalk virus in acute nonbacterial gastroenteritis. — Ann. Intern. Med., 1982, 96, 756.

Merson M. H. et al. Traveler's diarrhea in Mexico: A prospective study of physicians and family members attending a Congress. — N. Engl. J. Med., 1976, 294, 1299.

Quinn T. C et al. Infections with Campylobacter jejuni and Campylobacter-like organisms in homosexual men. — Ann. Intern. Med., 1984, 101, 187.

Remis R. S. et al. Sporadic cases of Hemorrhagic colitis associated with Escherichia coli 0157:H7. -- Ann. Intern. Med., 1984, 101, 624.

Sack D. A. et al. Oral rehydration in rotavirus diarrhea. A double blind comparison of sucrose with glucose electrolyte solution. -- Lancet, 1978, 2, 280.

Sack D. A. et al. Prophylactic doxycycline for traveler's diarrhea. — N. Engl. J. Med., 1978, 298, 758.

Sack R. B. et al. Enterotoxigenic Escherichia coli isolated from patients with severe cholera-like disease.— J. Infect. Dis., 1971, 123, 378.

Sack R. B. et al. Human diarrheal disease caused by enterotoxigenic Escherichia coli. — Ann. Rev. Microbiol., 1975, 29, 333.

Taylor D. N. et al. Campylobacter enteritis from untreated water in the Rocky Mountains. — Ann. Intern. Med., 1975, 99, 38.

Terranova W. et al. Current conceps: Bacillus cereus food poisoning. — N. Engl. J. Med., 1978, 143, 298.
Zen Yoji H. et al. Epidemiology, enteropathogenicity and classification of Vibrio parahemolyticus, — J. Infect. Dis., 1965, 115, 436.

ГЛАВА 90

ВЕНЕРИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Кинг К. Холмс, Х. Хантер Хендсфилд
(King K. Holmes, H. Hunter Hands field)

К венерическим болезням относятся не только сифилис, гонорея, мягкий шанкр, венерическая и паховая грануломы, но и увеличивающееся число других, которые можно считать новой генерацией заболеваний, передаваемых половым путем. Совсем недавно в эту группу был включен синдром приобретенного иммунодефицита, обусловленного ретровирусом СПИД (см. гл. 257 и 293). Подобно гонорее, многие из этих новейших венерических болезней за последние 25 лет стали эндемичными почти во всех странах мира. По мере повышения интереса к ним и совершенствования методов их диагностики стало более очевидным выходящее далеко за традиционные рамки венерологии знание о значении этих заболеваний в здравоохранении и обществе; например, отмечено существенное влияние вновь открытых венерических болезней на материнскую и детскую заболеваемость, а также репродуктивную функцию.

Классификация. Болезни, передаваемые половым путем, можно классифицировать на основе их этиологии или клинических проявлений. В табл..90-1 представлена классификация, основанная на этиологических принципах. Половой путь передачи играет ведущую роль в распространении любого из возбудителей. Имеются сообщения о спорадических случаях передачи половым путем других патогенных агентов, но эти заболевания обычно не включаются в эту группу, так как половой путь передачи, по-видимому, не основной в их распространении. С каждым из возбудителей, приведенных в табл. 90-1, этиологически связано одно заболевание или синдром или более, а также другие болезни (вопросительный знак), при которых роль этих патогенных агентов не доказана.

Подход к выявлению венерических болезней. Во всем мире эти болезни считают родственными по нескольким причинам: знание инфекционных болезней и дерматологии важно для диагностики заболевания и лечения больного, обладание определенными навыками урогенитального обследования, половой путь передачи, сочетание с сопутствующими инфекциями. Однако основная причина того, что эти болезни рассматривают как уникальную группу, заключается в комплексном подходе к их распознаванию и лечению больного. Они не относится к эндогенным и не передаются через предметы домашнего обихода, продукты питания, насекомыми или при случайных контактах,. При них всегда есть инфицированный партнер. В связи с этим анамнез половой жизни и лечение полового партнера имеют первостепенное значение. Без выявления и уточнения причины заболевания хотя бы у одного из партнеров лечение обречено на неудачу как в эпидемиологическом плане (не будет выявлен источник инфекции), так и в отношении отдельного лица (не исключена возможность реинфекции). Большинство лиц, у которых появляются выделения из половых органов, их повреждения или боли, прекращают половую жизнь и обращаются за медицинской помощью. Таким образом, у лиц, обычно ответственных за передачу инфекции и составляющих небольшую группу, заболевание протекает бессимптомно или они не понимают значения появившихся симптомов. В результате они не обращаются по личной инициативе за медицинской помощью; врачи должны следить за тем, чтобы они обследовались и проходили курс лечения или направлялись на консультацию. В США местные службы здравоохранения обычно обеспечивают выявление контактов и лечение при некоторых болезнях (например, при сифилисе, воспалительных болезнях тазовых органов гонококковой этиологии), но при многих болезнях, передаваемых половым путем, это становится общим делом больного и врача. По мере повышения роли неизлечимых

Таблица 90-1. **Двадцать четыре патогенных агента, передаваемых половым путем, и вызываемые ими болезни**

Возбудитель	Болезнь или синдром
Бактерии	
Гонококки	Уретрит, эпидидимит, проктит, цервицит, эндометрит, сальпингит, перигепатит, бартолинит, фарингит, конъюнктивит, препубертатный вагинит, ? простатит, инфекция добавочной железы, синдром амниотической инфекции, диссеминированная гонококковая инфекция, хориоамнионит, преждевременный разрыв оболочек плодного пузыря, преждевременные роды
Хламидии	Уретрит, эпидидимит, проктит, цервицит, эндометрит, сальпингит, перигепатит, бартолинит, препубертатный вагинит, воспаление полости среднего уха у детей, ? хориоамнионит, ? преждевременный разрыв оболочек плодного пузыря, ? преждевременные роды, конъюнктивит включениями, пневмония у детей, трахома, венерическая лимфогранулема
Микоплазмы Мочевые уреаплазмы	Послеродовая лихорадка, ? сальпингит
Бледная спирохета	? Негонококковый уретрит, ? хориоамнионит, ? преждевременные роды
Влагалищная гарднерелла и другие влагалищные	Сифилис Бактериальный вагинит
Haemophilus ducreyi	Мягкий шанкр
Calymmatobacterium granulomatis	Донованоз (гранулема паховая)
Шигеллы	Шигеллез у мужчин-гомосексуалистов
Кампилобактерии	Энтерит, проктоколит у мужчин-гомосексуалистов
Стрептококки группы В	Сепсис и менингит новорожденных
Вирусы	
Ретровирус СПИДа (HTLV III/LAV)	Острый мононуклеозоподобный синдром, комплекс, связанный со СПИДом (в том числе персистирующая генерализованная лимфаденопатин), синдром приобретенного иммунодефицита, ? подострый энцефалит и другие неврологические синдромы
Вирус простого герпеса	Первичный и рецидивирующий герпес гениталий, асептический менингит, неонатальный герпес, дисплазия и карцинома шейки матки, ? карцинома наружных женских половых органов
Вирус гепатита В	Острый гепатит В, хронический активный гепатит, персистирующий (неразрешившийся) гепатит, узловатый полиартериит, хронический мембранозный гломерулонефрит, ? смешанная криоглобулинемин, ? полимиалгия ревматическая, гепатоцеллюлярная карцинома
Вирус гепатита А	Острый гепатит А
Цитомегаловирус	Гетерофильноотрицательный инфекционный мононуклеоз, врожденная инфекция, грубые дефекты У новорожденного и смертность среди детей грудного возраста, умственная отсталость и нейросенсорная глухота, различные проявления при иммунодепрессии

Продолжение

Возбудитель	Болезнь или синдром
Вирус папилломы человека, типы 6, 11, 16, 18, 31	Остроконечная кондилома, папиллома гортани, диеплазия шейки матки, папилломы Боуэна, ? плоскоклеточная карцинома шейки матки, вульвы, мужского полового члена и в анальной области
Вирус контагиозного моллюска •	Контагиозный моллюск гениталий
Простейшие	
Trichomonas vaginanalis	Трихомонадный вагинит
Entemoeba histolytica	Амебиаз у мужчин-гомосексуалистов
Giardia lamblia	Лямблиоз у мужчин-гомосексуалистов
Грибы	
Candida albicans	Вульвовагинит, баланит
Эктопаразиты	
Phthirius pubis	Лобковый перикулез
Sarcoptes scabiei	Чесотка

болезней вирусной этиологии (СПИД, рстровирусные инфекции, герпес половых органов, вирусная папиллома половых органов, носительство вируса гепатита В) повышается значимость рекомендаций по вопросам профилактики. Необходимо, чтобы клиницисты знали основные подходы к диагностике этих болезней и лечению больных. В табл. 90-2 представлен перечень некоторых наиболее общих клинических синдромов и их осложнений. Стратегия лечении при некоторых из них представлена далее.

Уретриг у мужчин. У мужчин уретрит бывает как гонококковой, так и негонококковой этиологии. Заболеваемость гонококковым уретритом стабильна во многих западных странах, в то время как негонококковым уретритом повышается, что, как предполагают, связано с неэффективностью лечения. В целом больные гонореей и с негонококковым уретритом одинаково часто встречаются среди мужчин, проходящих лечение в клиниках для венерических болезней в США, тогда как негонококковый уретрит примерно в 3 раза чаще гонореи регистрируется в частных клиниках и в 10 раз чаще среди студенчества.

Примерно в 40 % случаев негонококковый уретрит обусловлен возбудителем трахомы, в небольшом числе случаев — трихомонадой, почти у 50 % заболевших он не был связан ни с одним из этих возбудителей. При проведении контролируемых исследований возможной причиной инфекции, при которой не определяются хламидии, можно считать уреаплазмы.

Возможной причиной синдрома может быть недавно выделенная микоплазма половых путей. Поскольку возможности для выявления уреаплазм и хламидии не доступны широко и роль этих возбудителей не определена, диагностика уретритов у мужчин обычно проводится без культивирования этих микроорганизмов. Однако определение возбудителя трахомы более доступно и предусматривает выделение его в культуре клеток ткани, прямое иммунофлюоресцентное окрашивание экссудата из уретры или выявление антигена хламидии с помощью метода EL1SA. В дальнейшем необходимо оценить половую активность мужчины, у которого появились выделения из уретры и/или дизурия.

1. **Диагностика уре́трита.** Обычно при негонококковом уретрите, реже при гонорее, выделения появляются только при сдавливании уретры у больного, который не мочился в течение нескольких часов, предпочтительнее в течение ночи. Если выделения отсутствуют, воспаление уретры можно установить с помощью специального небольшого тампона, который вводят в уретру на глубину 2—3 см

Таблица 90-2. **Некоторые синдромы и осложнения при инфекции, передаваемой половым путем**

Синдром	Возбудитель
Мужчины	
Уретрит	Гонококки, хламидии, вирус простого герпеса, трихомонады, уреаплазмы
Эпидидимит	C. trachomatis
Кишечные инфекции	
Проктит	Гонококки, вирус простого герпеса, хламидии
Проктоколит или энтероколит	Кампилобактерии, шигеллы, дизентерийная амеба
Энтерит	Кишечная амеба
Гепатиты	Вирусы гепатита А и В, цитомегаловирусы, бледная трепонема
Приобретенный иммунодефицит и связанные с этим синдромы	Ретровирус СПИДа (HTLV III/LAV)
Женщины	
Инфекция нижнего отдела мочеполовых путей	
Вульвит	C. albicans, вирус простого герпеса
Вагинит	Трихомонады, C. albicans, G. vaginalis
Цервицит	Гонококки, хламидии, вирус простого герпеса
Уретрит	То же
Воспалительное заболевание тазовых органов	Гонококки, хламидии, микоплазмы (?)
Бесплодие	
После сальпингита, родов, аборта	То же
Заболевание в период беременности	Некоторые возбудители одного или нескольких из этих заболеваний
Хориоамнионит, инфицирование околоплодной жидкости, недоношенность, преждевременный разрыв оболочек плодного пузыря, послеродовой эндометрит, внематочная беременность	
Мужчины и женщины	
Новообразования	
Дисплазия плоскоклеточного эпителия и рак шейки матки, вульвы, мужского полового члена, анальной области	? Вирус папилломы человека, ? вирус простого герпеса
Гепатоцеллюлярная карцинома	Гепатит В
Саркома Капоши	Ретровирус СПИДа (?кофакторы)
Лимфома, но не ходжкинская	
Изъязвление гениталий с региональной лимфоаденопатией или без нее	Вирус простого герпеса, бледная спирохета, H. ducreyi, Cal. granulomatis
Острый артрит на фоне урогенитальной или кишечной инфекции	Хламидии (штаммы LGV)
	Гонококки, хламидии, шигеллы, кампилобактерии
Бородавки гениталий, контагиозный моллюск	Вирусы папилломы человека, контагиозного моллюска
Инвазия эктопаразитов	Sarcoptes scabiei, Phthirius pubis
Мононуклеоз (гетерофильноотрицательный)	Цитомегаловирус, ? вирус Эпстайна — Барр

Синдром	Возбудитель
Новорожденные и дети	
Синдром Торше[2]	Цитомегаловирус, вирус простого герпеса, бледная спирохета
Конъюнктивиты	Хламидии, гонококки
Пневмония	Хламидии, уреаплазмы
Воспаление полости среднего уха	Хламидии
Сепсис, менингит	Стрептококки группы В
Нарушение сознания, глухота	Цитомегаловирусы, вирус простого герпеса, бледная спирохета
СПИД и болезни, связанные с ним	Ретровирус СПИДа

[1] Еще не всегда любой синдром можно связать с каким-то определенным этиологическим агентом, поэтому эти случаи должны рассматриваться в настоящее время как идиопатические.

[2] Английский акроним терминов «токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, герпес и сифилис». Синдром заключается в сочетании признаков энцефалита, гепатита, дерматита и диссеминированной внутрисосудистой коагуляции.

с последующим изучением мазка, окрашенного по Граму. Уретрит позволяют заподозрить пять или более лейкоцитов в поле зрения (ХЮОО). У больных с симптоматикой уретрита, у которых он не был объективно подтвержден при двукратном обследовании в течение недели, могут быть функциональные изменения, поэтому повторный курс лечения антибиотиками у них оказывается неэффективным.

2. Исключение осложнений или альтернативный диагноз. Эпидидимиты и системные осложнения, например гонококковый артрозодерматозный синдром и синдром Рейтера, могут быть исключены при уточнении анамнеза заболевания и обследовании больного. Бактериальный простатит и цистит исключают путем проведения соответствующих тестов у мужчин, страдающих дизурией, при отсутствии признаков уретрита. Однако пальпация предстательной железы редко бывает информативной у больного с уретритом, если отсутствуют сопутствующие симптомы, такие как неприятные ощущения в области промежности, в,ладлобковой области или в прямой кишке.

3. **Выявление гонококковой** и **хламидиозной инфекций.** Диагноз гонореи подтверждается при обнаружении типичных грамотрицательных диплококков внутри нейтрофилов. Если они не обнаружены, следует предположить негонококковый уретрит. Мазки, в которых определяются только внеклеточные или атипичные грамотрицательные диплококки, сомнительны. В большей части случаев следует попытаться выделить гонококк путем его культивирования для определения чувствительности к антибиотикам (при этом учитывается опыт исследователя). Методы выделения возбудителя трахомы (посев или определение антигена с помощью иммунодиагностики) используют при соответствующих условиях независимо от того, определяются симптомы гонореи или нет, так как сочетанное инфицирование гонококком и палочкой трахомы — обычное явление у мужчин с уретритом. Лечить больного гонореей рекомендуется антибиотиками, эффективными при трахоме, но выявление хламидии у мужчин может облегчить лечение половых партнеров. Подход к диагностике уретрита представлен на рис. 90-1. Лечение больных гонореей и при хламндиальной инфекции обсуждается соответственно в гл. 104 и 150.

Эпидидимит. Острый эпиди*димит почти всегда бывает односторонним и должен быть отдифференцирован от перекручивания семенного канатика, опухоли или травмы. Перекручивание, острая хирургическая патология, обычно встречается у подростков и молодых людей и проявляется внезапным появлением боли, подъемом яичка в мошонке и прекращением в нем кровотока, что опре-

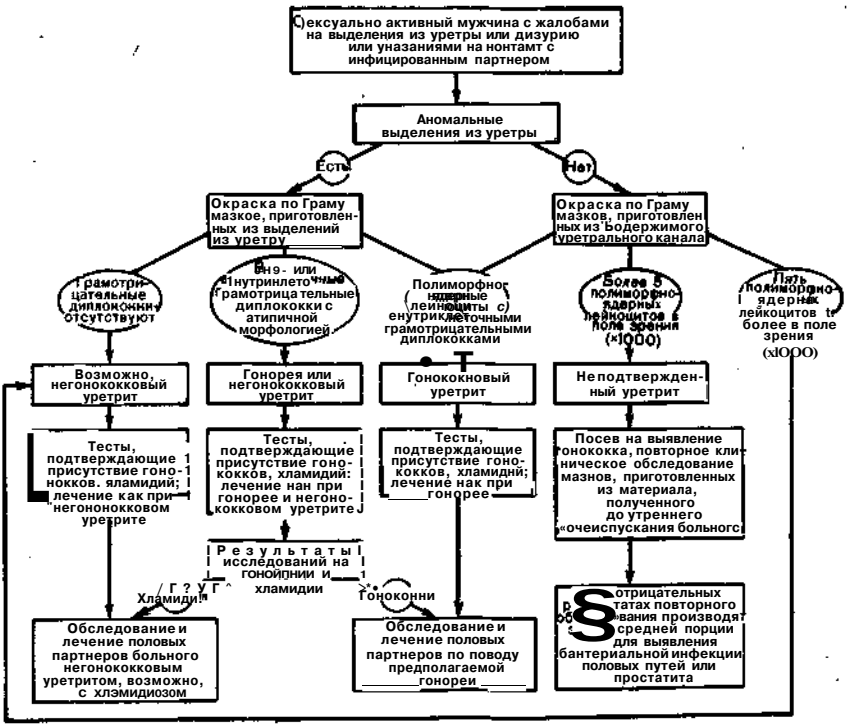

Рис. 90-1. План обследования сексуально активных мужчин с подозрением на уретрит.

деляется при допплеровском исследовании или при сканировании с использованием "Т. У сексуально активных мужчин в возрасте до 35 лет причиной острого эпидидимита обычно служит палочка трахомы, реже гонококк. Обычно он сопровождается явным уретритом или его субклинической формой. Противобактериальные препараты остаются основными при лечении больного. При эпидидимите, обусловленном палочкой трахомы, оптимален доксициклин в дозе 100 мг дважды в сутки в течение 10 дней. При гонококковом эпидидимите этому лечению должен предшествовать однократный прием антибиотика, действующего как на пенициллинчувствительные, так и пенициллинрезистентные штаммы гонококка, например цефтриаксона в дозе 125—250 мг внутримышечно. Постельный режим и фиксация мошонки могут уменьшить интенсивность болей.

Острый эпидидимит у мужчин пожилого возраста или после инструментального исследования мочевых путей обычно обусловлен их инфицированием патогенными агентами, такими как колиформные бактерии или синегнойная палочка. Уретрит обычно отсутствует, но определяется бактериурия. Лечение следует начинать с парентерального введения антибиотиков широкого спектра действия (например, тобрамицин) и продолжать соответствующими антибиотиками после определения чувствительности к ним возбудителя. Алгоритм для диагностики острого эпидидимита у сексуально активных мужчин и их лечения представлен на рис. 90-2.

Инфекции нижнего отдела мочевых путей у женщин. Инфекции мочевых путей, шейки матки, наружных половых органов и влагалища сопровождаются раздражением последних, дизурией, диспареунией, изменениями как качества, так и количества выделений из влагалища. Затруднения при диагностике могут быть обусловлены не только неспецифичностью симптомов, но и недостаточным

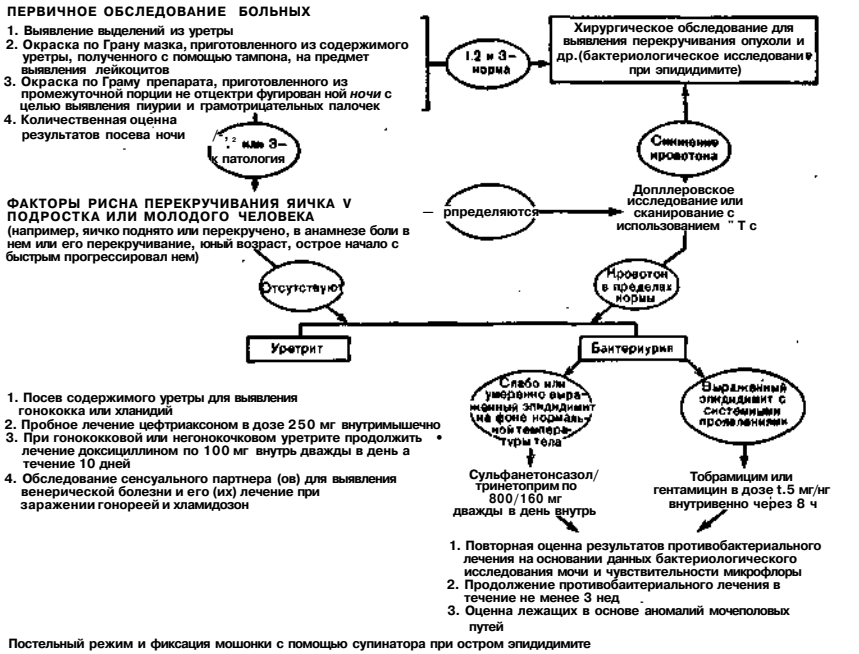

Рис. 90-2. План обследования и ведение больных с односторонними болью и припухлостью яичка.

количеством доступных достоверных лабораторных тестов и трудностями в распознавании воспалительного процесса и дифференцировании его от функциональных изменений мочеполовых путей. При оценке симптомов поражения нижнего отдела мочевых путей у женщин необходимо выделять два этапа: 1) установление различий между циститом, уретритом, вагинитом, цервицитом и цервикальной эктопией и 2) исключение болезней верхних отделов мочеполовых путей (например, пиелонефрит, сальпингит).

Цистит и уретрит. Несмотря на то что дизурия чаще встречается при бактериальной инфекции мочевых путей, чем при вагините, она служит обычно признаком последнего у молодых женщин, у которых вагинит достоверно более частое заболевание, чем инфекция мочевых путей. В зависимости от локализации патологического процесса дизурия может быть внутренней, что свидетельствует об инфекции мочевых путей или уретрите, и внешней (при раздражении мочой половых губ), что указывает на вульвовагинит. Почти у 50 % обследованных студенток университета в отношении определения частоты и характера дизурии, не сопровождающейся вагинальной инфекцией, был выявлен бактериальный цистит с количеством бактерий 10^5/мл и более, у 25 % их количество было менее чем 10^6/мл (обычно 10^2— 10^5/мл). Примерно в 25. % случаев налицо была уретральная симптоматика без признаков бактериурии, что часто обозначали как уретральный синдром или синдром частой дизурии. У половины из обследуемых этой группы определялась пиурия, и у большинства была выделена палочка трахомы, тогда как у большинства из тех, у которых пиурия отсутствовала, отсутствовали и признаки инфекции, а их состояние улучшалось при лечении плацебо. В группах населения, в которых рнск заболевания гонореей выше, чем среди студентов университета, гонококк также служит частой причиной уретрального синдрома.

Диагностика и лечение. Как можно видеть из рис. 90-3, первый этап при оценке дизурии и ее частоты у сексуально активных женщин заключа-

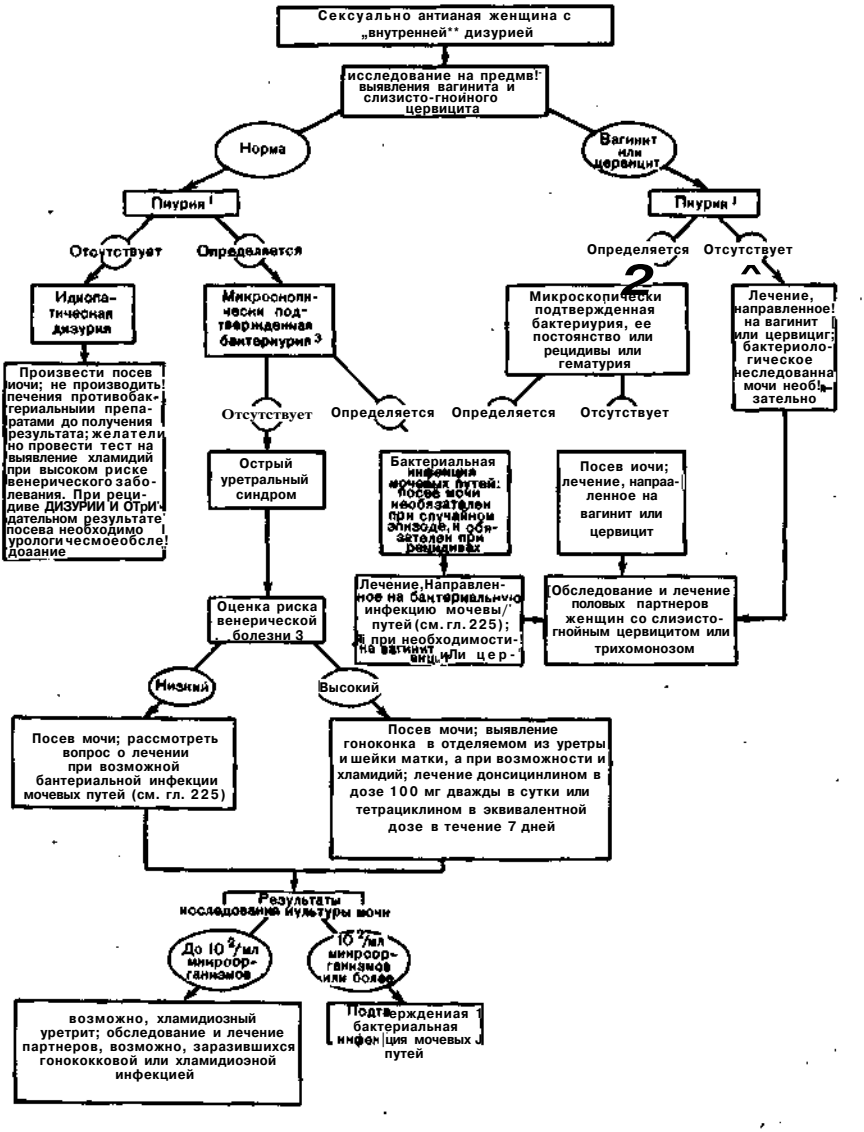

Рис. 90-3. План обследования сексуально активных женщин с' «внутренней» дизурией.

1. Пиурия диагностируется, если в одном поле зрения определяется (Х400) 20 лейкоцитов и более при исследовании центрифугата промежуточной порции мочи или один и более в нецентрифугированной моче.
2. Микроскопически бактериурия подтверждается, если в одном поле зрения (Х400) при исследовании нецемтрифутированной средней порции мочи определяется одни бактерия и более.
3. При оценке риска исходят из числа или поведения полового(ых) партнеров(ов) недавней замены партнера, семейного положения, венерической болезни в анамнезе . др.

ется в дифференциации цистита или уретрита от вагинита на основании данных анамнеза и обследования. У женщин, у которых отсутствуют признаки вагинита, бактериальную инфекцию мочевых путей следует дифференцировать от уретрального синдрома. Обнаружение того или иного возбудителя, например, кишечной палочки или сапрофитного стафилококка в концентрации $\hat{}10^2$/мл в промежуточной пробе мочи, собранной надлежащим образом от женщины с пиурией, может свидетельствовать о возможной бактериальной инфекции мочевых путей, в то время как пиурия при количестве бактерий менее 10^2/мл (так называемая стерильная пиурия) заставляет думать об остром уретральном синдроме, обусловленном хламидиими или гонококком. Гонорею можно исключить, посеяв материал, полученный из шейки матки или уретры. Хламидиоз исключают с помощью посева или специфических иммунологических тестов, позволяющих обнаружить хламидиальный антиген в выделяемом уретры или шейки матки. Лечение тетрациклином (например, солянокислый тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней) сопровождается ослаблением симптоматики у женщин со стерильной пиурией и дизурией, но не у женщин, у которых отсутствует пиурия или не выделены возбудители инфекции. Необходимо обследовать и при необходимости пролечить и половых партнеров этих женщин.

Вагинит. У женщин, по личной инициативе посещающих венерологические клиники, вагинит определяется чаще всего. В большинстве случаев причиной вульвовагинальной симптоматики бывает бактериальный вагинит, затем кандидоз и реже всего трихомоноз.

Для бактериального вагинита, не сопровождающегося инфекцией мочевых путей, типичен один из следующих признаков или несколько: увеличение объема выделений, их желтая окраска, обусловленная увеличением числа сегментоядерных лейкоцитов, зуд, раздражение или чувство жжения в области вульвы, диспареуния и зловоние. При трихомонадной инфекции появляются обильные желтого цвета гнойные гомогенные выделения, часто зловонные, иногда пенистые, вероятно, из-за продуцирования бактериями газа. Эпителий влагалища воспален, на шейке матки могут появиться петехии («клубничная шейка»). Напротив, при кандидозе обычно преобладает зуд в области вульвы, часто с признаками ее воспаления и вагинита, обычно без отчетливого запаха. Выделения часто скудные, обычно белые, творожистого вида или напоминают бляшки при молочнице. Бактериальный вагинит ранее был известен под названием неспецифического, что неправильно, так как заболевание вызывают некоторые виды микроорганизмов и оно протекает без воспалительной реакции. При нем влагалищные выделения приобретают неприятный запах, увеличивается их количество, они гомогенны, отличаются белым или серым цветом, небольшой вязкостью и равномерным слоем покрывают стенки влагалища. При обследовании с помощью зеркала очень важно выяснить, продуцируются они во влагалище или в шейке матки и действительно ли они патологические. В ряде случаев увеличение количества выделений или другая симптоматика со стороны влагалища не связаны с объективными признаками вагинита или цервицита. Несмотря на то что результаты психологического тестирования при этом в большинстве случаев могут быть в пределах нормы, необходимо определить возможные причины функциональных изменений. Диагностика трех основных типов инфекции влагалища и лечение больных представлены в табл. 90-3.

Трихомонадный вагинит (см. также гл. 161). Половой путь передачи четко установлен. При рутинном лабораторном исследовании было выявлено, что у многих женщин и у большинства мужчин инфекция протекает бессимптомно. Однако их, как и лиц с симптоматикой заболевания, рекомендуется лечить с целью уменьшения резервуара инфекции и риска ее передачи инфекции и предупреждения дальнейшего развития симптоматики.

Диагностика и лечение. У женщин при типичной симптоматике и признаках трихомоноза диагноз обычно может быть подтвержден при обнаружении подвижных трихомонад и полиморфно-ядерных лейкоцитов в препарате содержимого влагалища, смешанного с солевым раствором, исследуемого под микроскопом с сухой системой при малом или большом (Х400) увеличении. В этом случае при исследовании влажных препаратов 80 % микроорганизмов оказываются чувствительными. Однако у женщин, у которых заболевание протекает бессимптомно, для выявления трихомонад часто требуется посев выделе-

Таблица 90-3. Особенности диагностики вагинитов и лечение при них

	Клиническое состояние			
	Норма	Дрожжевой вагинит	Трихомонадный вагинит	Вагинит, связанный с Gardnerella
Этиология	Не инфицирован	Candida albicans и другие дрожжи	Трихомонады	Возможная связь с трихомонадами и различными анаэробными бактериями
Выделения				
Количество	Варьирует; обычно скудное	От скудного до умеренного	Обильные	От умеренного до обильного
Цвет[1]	Прозрачные или белые	Белые	Желтые, зеленые, коричневые	Прозрачные или белые
Консистенция	Негомогенные, хлопьевидные	Глыбчатые, слипшиеся бляшки	Гомогенные с небольшой вязкостью, иногда пенистые	Гомогенные с небольшой вязкостью, равномерно покрывают стенки влагалища, иногда пенистые
Сопутствующие признаки воспаления	Отсутствуют	Эритема слизистой оболочки влагалища и его преддверия, часто дерматит в области вульвы	Эритема слизистой оболочки влагалища и его преддверия; иногда петехии на шейке матки, дерматит в области вульвы	Отсутствуют
pH выделений[2]	4,5 и более	4,5 и более	5,0 и менее	Менее 4,5
Запах азотистых веществ («рыбный») при обработке 10 % раствором гидроокиси калия[3]	Отсутствует	Отсутствует	Определяется	Определяется
Микроскопия влажного препарата	Нормальные эпителиальные клетки	Лейкоциты, эпителиальные клетки, грибы или псевдомицелии в 50—80 % случаев	Лейкоциты, подвижные трихомонады — 80—90 % больных, у которых определяется симптоматика	Ключевые клетки, немногочисленные лейкоциты

Окраска по Граму	Преобладают лактобациллы	Элементы грибов	Трихомонады	Только лактобактерии, которые могут быть замешены обильной флорой, состоящей из трихомонад и анаэробных бактерий
Обычное лечение	Не проводится	Миконазол или клотримазол внутривлагалищно по 50—100 мг ежедневно в течение 7 дней Нистатин по 100 000 ЕД внутривлагалищно дважды в день в течение 7—14 дней	Метронидазол в дозе 2,0 г внутрь (однократно) Метронидазол по 250 мг внутрь трижды в день в течение 10 дней	Метронидазол по 500 мг внутрь дважды в день в течение 7 дней
Обычное лечение половых партнеров[1]	Не проводится	Не проводится; местное лечение при кандидозном дерматите мужского полового члена	Обследование на предмет выявления заболевания; лечение метронидазолом	Обследование на предмет выявления заболевания, при его отсутствии лечение не проводится

[1] Определяется при исследовании на ватном тампоне.
[2] Не определяют, если присутствует кровь.
[3] Для обнаружения элементов грибов выделения до их микроскопии обрабатывают кипячением в 10 % растворе гидроокиси калия, для определения других признаков их смешивают (1:1) с изотоническим раствором- хлорида натрия. Окраска по Граму также позволяет легко выявить грибы и псевдомицелий и лишь с ее помощью можно отличить лактобактерии от других бактерий, но этот метод менее чувствителен, чем препараты с изотоническим раствором, ддя выявления трихомонад.

ний. Диагностировать трихомонадную инфекцию у мужчин труднее. Для этого требуется посев осадка утренней (первой) порции мочи или отделяемого уретры, полученного с помощью соскоба до мочеиспускания. При заболевании, сопровождающемся симптоматикой, pH влагалищного отделяемого обычно составляет 5 или более. Как и при бактериальном вагините, при добавлении к влагалищным выделениям 10 % раствора гидроокиси калия появляется запах рыбы вследствие образования различных аминов в процессе метаболизма бактерий.

При трихомонозе эффективны лишь нитроимидазолы. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что однократный прием 2 г метроимидазола по крайней мере в 90 % случаев настолько же эффективен, что и более продолжительное лечение. Не установлено существенной разницы в результатах лечения другими производными нитроимидазола, такими как тинидазол и орнидазол, с более продолжительным, чем у метронидазола, периодом полураспада. Для снижения риска реинфекции и устранения источников инфекции целесообразно проводить лечение половых партнеров по обычной схеме. Однако использовать нитроимидазол следует с осторожностью. Не рекомендуется назначать метронидазол женщинам в I триместре беременности и употреблять алкоголь в течение 24 ч после приема препарата, поскольку он вызывает дисульфирамподобный эффект. Метронидазол обладает также мутагенными свойствами, и его большие дозы могут быть причиной различного типа опухолей у грызунов. Партнеры больного (как и при других инфекциях, передаваемых половым путем) должны быть обследованы, но не подвергаться лечению без предварительного обследования.

Бактериальный вагинит. Выделения из влагалища, не связанные с заражением трихомонадами, дрожжеподобными грибами или инфицированием шейки матки, обычно бывают обусловлены бактериальным вагинитом. В смывах из влагалища, полученных от больной женщины, определялось увеличенное количество Gerdnerella vaginalis (ранее их называли Haemophilus vaginalis), мико- и уреаплазм и некоторых анаэробных бактерий. Два родственных вида изогнутых подвижных грамотрицательных анаэробных микроорганизмов (Mobiluncus curtisii, Mobiluneus mulieris) также тесно связаны с этим синдромом. Увеличивается содержание и других анаэробных бактерий, в частности, бычий бактероид, B. capillosis, пептококки и Eabacterium, вероятно, играющих роль в патогенезе бактериального вагинита. Однако любой из этих микроорганизмов может быть обнаружен во влагалище женщины, симптоматика вагинита у которой отсутствует. Так, например, почти у 50 % здоровых женщин из влагалища были выделены Q. vaginalis. Лечение метронидазолом мужчин, половых партнеров женщин, больных бактериальным вагинитом, не предупреждает у последних рецидива" инфекции.

Диагностика и лечение. При симптоматике болезни или появлении аномальных выделений из влагалища диагноз бактериального вагинита может быть установлен, если: 1) будет исключен грибковый и трихомонадный вагинит и слизисто-гнойный цервицит; 2) обнаружены ключевые клетки во влажном препарате влагалищных выделений, смешанных в соотношении 1:1с нормальным физиологическим раствором, представляющие собой эпителиальные клетки влагалища, покрытые коккоподобными бактериями, что придает поверхности клетки зернистый вид и неясность очертаний (рис. 90-4); 3) определяется характерный рыбный запах после смешивания влагалищных выделений с 10 % раствором гидроокиси калия, обусловленный увеличением количества в них летучих биогенных диаминов (путресцин, кадаверин) в процессе метаболизма анаэробных бактерий; 4) pH выделений из влагалища превышает 4,5, что может быть частично обусловлено присутствием аминов; 5) лактобактерии в окрашенных по Граму мазках почти или полностью замешаются профузнр растущей бактериальной флорой, состоящей из трихомонад и анаэробных бактерий. Наиболее эффективен при бактериальном вагините метронидазол по 500 мг дважды в день в течение 7 дней, возможно, из-за высокой чувствительности к нему анаэробных бактерий. Ампициллин в дозе по 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней был эффективным в 40—50 % случаев, он служит наиболее адекватной альтернативой метронидазолу. Влагалищные кремы, содержащие сульфонамиды, обычно неэффективны, вероятно, из-за неактивности сульфонамидов в отношении G. vaginalis и многих влагалищных анаэробов. Лечение тетрациклином также обычно не-

Рис. 90-4. «Ключевые клетки» влагалищного эпителия.

(а). Видны зернистость, обусловленная адгезией G. vaginalis, и клетки с нечеткими контурами. X 400. Интактные клетки влагалищного эпителия (б) отличаются четкими контурами, зернистость отсутствует.

эффективно. Не рекомендуется лечить мужчин, партнеров больных женщин, поскольку лечение не влияет на частоту рецидивов.

Грибковый вульвовагинит. На долю Candida albicans приходится около 80 % из всех дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища, а на долю Torulopsis glabrata и других видов Candida оставшиеся 20 %. Явный вульвовагинит чаще встречается у женщин, инфицированных C. albicans, нежели T. glabrata или другими видами возбудителей. Бо́льшая часть случаев грибкового вульвовагинита, вероятно, обусловлена ростом дрожжеподобных грибов, исходно обитающих во влагалище, или распространением микроорганизмов из анальной области. В некоторых случаях грибковый вульвовагинит может рецидивировать после полового контакта с инфицированным партнером.

Диагностика и лечение. Вагинит, вызванный дрожжеподобными грибами, диагностируют но элементам грибов, определяемых под микроскопом в препарате влагалищных выделений, смешанных с изотоническим раствором хлорида натрия или 10 % раствором гидроокиси калия или окрашенных по Граму. Выявление псевдогиф подтверждает диагно́з вагинита, обусловленного C. albicans. Микроскопическое исследование менее информативно, нежели посев, но недостаток последнего заключается в том, что с его помощью выявляют бессимптомное носительство у женщин, лечение которым не требуется. Обычно pH влагалищных выделений не превышает 4,5, а их запах не изменен. Вульвиты часто сопутствуют вагинитам и могут обусловить развитие поверхностных эрозий, которые следует отличать от генитального герпеса. В большинстве случаев лечение при грибковой инфекции влагалища показано только при определенной симптоматике. Обычно оно заключается во введении во влагалище миконазола или клотримазола по 100 мг однократно в день в течение 7 дней. Менее эффективно введение во влагалище нистатина. Одновременный его прием с целью ликвидации видов Candida, обитающих в толстом кишечнике, не снижает риск рецидива

вагинита, обусловленного дрожжеподобными грибами. Лечение половых партнеров обычно не рекомендуется, хотя- этот вопрос недостаточно изучен.

Слизисто-гнойный цервицит. Слизисто-гнойный цервицит представляет собой воспалительный процесс в цилиндрическом эпителии и субэпителиальные повреждения слизистой оболочки шейки матки и любого прилегающего участка цилиндрического эпителия, эктопически локализующегося на наружной части шейки матки. Слизисто-гнойный цервицит можно считать «молчаливым партнером» уретрита у партнера, вызываемого теми же возбудителями, но более трудно распознаваемого. Из всех болезней, передаваемых половым путем, слизисто-гнойный цервицит наиболее распространен и может привести к воспалительным заболеваниям тазовых органов, а у беременных -- к акушерской патологии. Совершенствование методов выявления этого заболевания и лечения больных может весьма повысить результативность борьбы с ним. Слизисто-гнойный цервицит обычно вызывает палочка трахомы, иногда гонококк. Почти в $^1/_3$ случаев заболевание не связано с этими возбудителями, а вызвано уреаплазмами, но эти данные требуют подтверждения. По клиническим проявлениям оно обычно отличается от цервицита, вызванного первичным или повторным заражением вирусом простого герпеса, когда повреждается многослойный плоский эпителий наружного отдела шейки матки и цилиндрический эпителий, а также от вагинитов, вызываемых C. albicans или трихомонадами.

Диагностика и лечение. Диагностика основана на выявлении слизисто-гнойных выделений из канала шейки матки (аналогично патологическим выделениям из уретры у .мужчин) или увеличения числа сегментоядерных лейкоцитов в препаратах-мазках, выделений без видимой слизи, окрашенных по Граму или по Папаниколау (аналогичным образом определяют уретрит у мужчин при отсутствии у них явных выделений из уретры). Эктопия шейки матки (см. далее), при которой она становится отечной и кровоточит при прикосновении тампона, также относится к типичному признаку слизисто-гнойного цервицита, вызванного хламидиями. В биоптате при этом можно видеть инфильтрацию стромы и эпителия преимущественно лимфоцитами, плазмоцитами и гистиоцитами с характерными лимфоидными зародышевыми центрами (фолликулярный цервицит).

Простой метод выявления слизисто-гнойных выделений из шейки матки заключается в определении их цвета на белом тампоне, введенном в эндоцервикальный канал. Желтый цвет выделений указывает на гнойную слизь. После получения результатов этого «тампонного теста» из шеечной слизи готовят тонкий мазок на стекле для окраски по Граму. В препарате следует идентифицировать зону, которая содержит тяжи слизи без плоского эпителия влагалища или- бактерий. Сегментоядерные клетки, в количестве 10 и более в поле зрения (ХЮ00), в этих зонах позволяют заподозрить цервицит. Результаты исследований, проведенных в венерологических и гинекологических клиниках, свидетельствуют о том, что частота случаев инфицирования возбудителем трахомы составляет приблизительно 50 % среди женщин с диагностированным слизисто-гнойным цервицитом и 10 % среди женщин, у которых цервицит не был диагностирован. Характерные воспалительные клетки в мазках из содержимого эндоцервикального канала, окрашенных по Папаниколау, все чаще служат для цитопатологов основанием предполагать хламидиозную инфекцию и проводить специальное лабораторное исследование.

При слизисто-гнойном цервиците требуется лечение противобактериальными средствами. Необходимо установить этиологический диагноз, чтобы провести лечение полового партнера, однако к нему следует приступать сразу же при выявлении синдрома, назначив наиболее подходящий антибиотик и не ожидая результатов лабораторных тестов. Гонококковый цервицит диагностируют с помощью окраски мазков по Граму и посева шеечных выделений. Если материал из шейки матки собран должным образом и освобожден от влагалищных выделений, результативность выявления внутриклеточных грамотрицательных диплококков при этом методе окраски (по сравнению с посевом) составляет примерно 50 %. Вместе с тем его специфичность достигает почти 100 %, и внутриклеточные грамотрицательные диплококки указывают на гонококковую инфекцию даже при отрицательном результате посева. При единичном посеве содержимого шейки матки рост гонококков выявляют в 80 90 % случаев.

Хламидиозная инфекция шейки матки может быть подтверждена результатами посева или выявлением антигена. Результативность бактериологического метода (при обычном единичном посеве) оценивается в 80 % и более. По чувствительности метод определения антигена сравним с методом выделения микроорганизмов в культуре клеток. Определение антигена с помощью прямой иммунофлюоресценции в руках опытного специалиста представляет собой специфический тест, тогда как метод его определения с использованием ферментов менее специфичен. Лечение можно начать до получения результатов лабораторных анализов по обычной схеме, т. е. однократный прием препарата, эффективного при гонорее, в сочетании с тетрациклином гидрохлорида по 500 мг 4 раза в день или с доксицилином по 100 мг дважды в день в течение 1 нед. Беременным показан эритромицин в виде основания или соли стеариновой кислоты в дозе 500 мг 4 раза в день в течение 7-14 дней, который может заменить тетрациклин и доксицилин. Мужчину, полового партнера женщины, страдающей негонококковым цервицитом, следует обследовать на предмет выявления уретрита или другой венерической болезни, и он должен получить лечение по поводу любой инфекции, обнаруженной у женщин. При невозможности получить культуру хламидий его необходимо лечить препаратами, эффективными при предполагаемой хламидиозной инфекции, независимо от того, установлен у него уретрит или нет.

Эктопия шейки матки. Цервицит следует дифференцировать от эктопии шейки, которую часто неверно обозначают как «эрозия шейки». Эктопия представляет собой локализованный в нетипичном, визуально доступном участке однослойный цилиндрический эпителий шейки, отличающийся от окружающих участков 20-слойного влагалищного эпителия более интенсивным красным оттенком. При эктопии в шеечном канале может находиться прозрачная или мутноватая слизь, но без примеси гноя. Кольпоскопия позволяет увидеть интактный, неизъязвленный, эпителий. Эктопия как норма встречается в период ранней юности и постепенно исчезает по мере того, как метаплазия илоскоклеточного эпителия замещает эктопический цилиндрический эпителий. Использование нероральных контрацептивов или беременность благоприятствует персистированию эктопии или ее рецидиву. Проведение каутеризации для устранения эктопии представляется спорным. Эктопия может обусловить более большую восприимчивость шейки к заражению гонококком или хламидиями за счет экспозиции с ними обширной поверхности чувствительного цилиндрического эпителия. При присоединении слизисто-гнойного цервицита зона эктопии может быть отечной и хрупкой, кровоточивой при осторожном прикосновении тампона. Кроме того, отек шейки матки может сопровождаться выворотом ее слизистой оболочки и расширением эктопированного участка.

Изъязвления в области половых путей

Повреждения кожных покровов гениталий можно подразделить на язвенные и неязвенные. Последние встречаются при некоторых инфекциях, передаваемых половым путем. К ним относятся чесотка, вирусные бородавки, грибковый баланит или вульвит, контагиозный моллюск и целый ряд дерматологических синдромов, не связанных с половым путем передачи.

Частота и этиология язвенных процессов в области гениталий весьма разнообразны в разных регионах мира (табл. 90-4). В странах Азии и Африки больные с ними встречаются так же часто, как больные гонореей (проявление мягкого шанкра) в некоторых клиниках венерических болезней, в то время как герпес гениталий встречается относительно редко. В индустриально развитых странах Запада больные с язвами гениталий встречаются значительно реже, чем больные с уретритом или вагинитом, чаще всего регистрируется герпес гениталий, в то время как мягкий шанкр относительно редок. Сифилис относится ко второй по частоте причине язв в области гениталий во всех странах мира, поэтому его всегда следует учитывать при дифференциальной диагностике. Венерический лимфогранулематоз и донованоз (паховая гранулема) редко бывают причиной изъязвлений кожи в области гениталий.

Диагностика и лечение. У больных индустриально развитых стран дифференциальную диагностику изъязвлений в области гениталий, когда исклю-

Таблица 90-4. **Этиология язвенных процессов в области гениталий (данные 6 исследований, свидетельствующие о заметных различиях в популяциях[1])**

Болезнь	Больные[2], %					
	г. Детройт. N = 100	г. Сиэттл. N = 82	г. Найроби, N = 97	Свазиленд, N = 155	Йоханнесбург/ Соуэто N = 102	Памуа (Новая Гвинея), N = 101
Мягкий шанкр	2	1	62	44	61	0
Герпес-	40	55	5	12	17	0
Сифилис	17	12	11	19	9	50
Лимфогранулематоз венерический	0	0	0	12	1	23
Донованоз	0	0	0	1	1	46
Другие	12	12	5	0	4	
Не установлена	37	21	24	15	15	15

[1] В г. Детройте были обследованы только мужчины, в Папуа — только женщины; в другие серии исследований были включены лица обоего пола.

[2] Различное соотношение больных со смешанной этиологией заболевания предопределило тот факт, что обший процент был более 100.

чены травмы и расчесы, обычно проводят между простым герпесом, сифилисом и реже мягким шанкром. К эпидемиологическим факторам, повышающим вероятность развития мягкого шанкра, венерического лимфогранулематоза или донованоза, относятся приобретенные инфекции у лиц, проживающих в развивающихся странах, и половые контакты с проститутками, гомосексуалистами или низкий уровень социально-экономического статуса заболевшего. Клинические признаки иногда бывают достаточно определенными (например, герпетические пузырьки), что вкупе с эпидемиологическими данными обычно позволяет начать лечение до получения результатов дальнейшего обследования. Тем не менее в большинстве случаев изъязвления в области гениталий не могут быть убедительно диагностированы на основании клинических данных. Как правило, при исключении сифилиса необходимо во всех случаях проводить соответствующие серологические исследования. При подозрении на первичный или вторичный сифилис следует также проводить микроскопическое исследование в темном поле, причем желательно, чтобы оно выполнялось опытным специалистом. Метод прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к бледной спирохете не уступает ни по чувствительности, ни по специфичности микроскопии в темном поле при ее определении в полученном из шанкра экссудате, причем материалом могут служить образцы, направляемые в центральную лабораторию. Этот метод должен быть широко внедрен в будущем. Мягкий шанкр не следует относить к нозологической форме, используемой в качестве диагностической «корзины для мусора» при дифференцировании язвенных повреждений от сифилисных или герпесных, так как обычно лишь некоторые из них оказываются мягким шанкром, за исключением лиц, проживающих в, развивающихся странах или определяемых при очаговых вспышках в особых условиях [например, Манитоба (Калифорния), Нью-Йорк или Флорида]. Доступны селективные обогащенные среды для выделения возбудителя мягкого шанкра (Haemophilus ducreyi).

При лечении больных с язвенными процессами в области гениталий рекомендуется придерживаться некоторых основных положений (рис. 90-5).

1. При болезненных герпетических пузырьках или пустулах необходимо подумать о герпесе, хотя и в этом случае следует провести серологическое исследование на сифилис. При необходимости диагноз

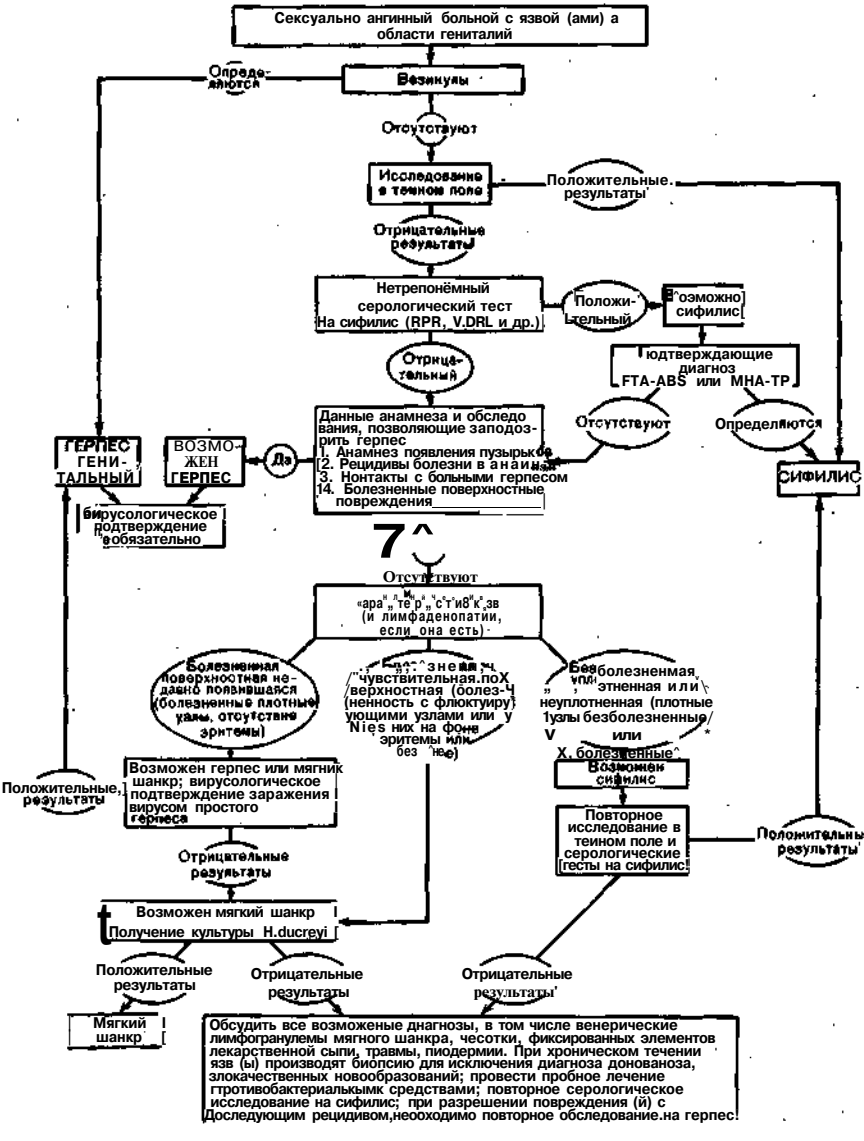

Рис. 90-5. План обследования сексуально активных лиц с синдромом язвенного поражения гениталий и паховой лимфаденопатией.

подтверждают путем выделения вируса простого герпеса у 90 % больных или на основании данных цитологического исследования (мазок, окрашенный по Папаниколау) примерно у $^{2}/_{3}$ больных с интактными везикулами или пустулами. Многообещающ метод иммунохимического исследования с помощью специфических моноклональных антител.

2. При болезненных невезикулярных язвах и подозрении на герпес или мягкий шанкр, если повреждение (я) или

паховой узел (узлы) болезненно(ы) или есть другие признаки, позволяющие заподозрить герпес или мягкий шанкр, следует попытаться выделить вирус простого герпеса или возбудитель мягкого шанкра. Все методы выявления вируса простого герпеса менее чувствительны на стадии изъязвления, нежели на стадии везикул. Сифилис следует исключать с помощью микроскопического исследования в темном поле и серологического тестирования; то и другое исследование повторяют через 1—2 нед, если изначально их результаты были отрицательными и если другие диагностические предположения не подтвердились.

3. Безболезненные язвенные повреждения позволяют заподозрить сифилис, если они во всем напоминают повреждения при нем или эпидемиологические данные дают повод предположить заражение сифилисом (например, данные о последнем половом контакте). В целях срочной диагностики следует провести микроскопическое исследование в темном поле и быстрое серологическое исследование на сифилис. При их отрицательных результатах в последующие дни рекомендуется провести не менее двух исследований в темном поле и повторить серологический тест с его повторением через 1 и 6 нед. Перспективен метод прямой иммунофлюоресценции для выявления бледной спирохеты с помощью специфических моноклональных антител.

4. При прогрессировании хронических изъязвлений в дополнение к тестам на сифилис и мягкий шанкр показана биопсия, что позволяет исключить донованоз и карциному.

При язвенных повреждениях неясной этиологии прием противобактериальных препаратов не показан. Прием ацикловира ускоряет обратное развитие системных и местных проявлений герпеса гениталий и сопровождается небольшим, но значимым эффектом при рецидивах герпеса при условии раннего начала лечения, поэтому, если диагноз герпеса весьма вероятен и принято решение назначить больному ацикловир, это необходимо сделать как можно быстрее (см. гл. 136). При подозрении на сифилис лечение не следует начинать до тех пор, пока диагноз не будет точно установлен. Целесообразность лечения противобактериальными препаратами при идиопатических язвенных повреждениях гениталий не доказана, но однократный прием 250 мг цефтриаксона или 7-дневный курс лечения эритромицином или бактримом, что рекомендуется при мягком шанкре (см. гл. 110), по-видимому, показаны в случаях повреждений, появившихся недавно, но персистирующих или прогрессирующих в течение нескольких дней наблюдения и мало сходных с проявлениями герпеса или сифилиса. Преимущество бактрима состоит в том, что он не затушевывает проявления сифилиса и служит препаратом выбора, если сифилис не был твердо исключен и запланировано проведение повторных исследований в темном поле и серологических тестов. Лечение противобактериальными препаратами следует начать незамедлительно, если вероятен мягкий шанкр, особенно при нагноении регионарных лимфатических узлов или его большой вероятности. Если состояние больного становится хуже или не улучшается в течение 1—2 нед, диагноз при этом остается невыясненным, следует попытаться повторно выделить возбудителя мягкого шанкра, имея в виду другие болезни неинфекционной или инфекционной природы (например, донованоз).

Проктиты, проктоколиты или энтероколиты и энтериты. Проктиты, приобретенные половым путем, или воспаление, ограниченное прямой кишкой, обусловлены непосредственной инокуляцией в нее типичных возбудителей венерических болезней. Напротив, воспаление, распространяющееся из прямой кишки на ободочную (проктоколит) или на тонкий и толстый кишечник (энтероколит) или только тонкий кишечник (энтерит), может возникать в результате поступления в них типичных возбудителей кишечных болезней при половых контактах, в частности орально-фекальным путем. Аноректальная боль и слизисто-гнойные или кровянистые выделения из прямой кишки позволяют заподозрить проктит или проктоколит. Проктит обычно сопровождается тенезмами и запорами, в то время как прокто- и энтероколит чаще связаны с диареей. В том и другом случаях при ректоскопии обычно определяют воспаление слизистой оболочки с экссудацией и легко вызываемой кровоточивостью (положительный «контактный тест»). В ней могут быть обнаружены также мелкие кровоизлияния или изъязвления. Экссудат необходимо исследовать под микроскопом и приготовить мазок, окрашенный по Граму. При сигмоидо- или колоноскопии, выполняемых, если это

возможно, без предварительной подготовки больного (клизма), выявляют ограниченное воспаление в прямой кишке при проктите или распространение процесса как минимум на сигмовидную кишку при проктоколите.

В большинстве случаев проктит бывает обусловлен гонококком, вирусом простого герпеса или возбудителем мягкого шанкра, что происходит при половых сношениях через прямую кишку. При первичном и вторичном сифилисе также могут образоваться анальные или ректальные повреждения с симптоматикой или без нее. Гонококковый проктит и проктит, обусловленный штаммами хламидий, не вызывающими венерического лимфогранулематоза, обычно сопровождаются повреждением более удаленных участков слизистой оболочки прямой кишки, а также анальных крипт, клинически протекают легко, без системных проявлений. Напротив, первичный проктит, вызванный вирусом простого герпеса, и проктоколит, обусловленный венерическим лимфогранулематозом, обычно протекают тяжело с аноректальными болями на фоне лихорадочного состояния. Язвы в перианальной области и паховая лимфоаденопатия могут сопровождать любую из этих форм заболевания, но чаще аноректальный герпес. Примерно у 50 % мужчин с первичной аноректальной инфекцией, обусловленной вирусом простого герпеса, может появиться неврологическая симптоматика, обычно это — задержка мочеиспускания, нарушение чувствительности на уровне S_V—S_V или, реже, импотенция. При сигмоидоскопии, как правило, определяют язвенный герпетический или лимфогранулематозный, но при аноректальном герпесе могут быть обнаружены лишь интактные везикопустулярные элементы. При герпесе биоптата слизистой оболочки прямой кишки можно видеть микроизъязвления, а также внутриклеточные включения или скопление лимфоцитов вокруг кровеносных сосудов. При венерическом лимфогранулематозе в биоптате обычно обнаруживают абсцессы в криптах, гранулемы и гигантские клетки, не отличимые от изменений при болезни Крона или идиопатическом язвенном проктоколите. При сифилисе также могут образоваться гранулемы, обычно связанные с инфильтрацией плазматическими или другими одноядерными клетками.

Проктоколиты и энтероколиты у мужчин-гомосексуалистов чаще вызывают кампилобактерии или шигеллы главным образом при орально-анальном контакте. Их диагностируют с помощью бактериологического исследования кала и копроскопии с целью обнаружения яиц гельминтов и паразитов. Весьма распространенной причиной проктоколитов (до 25 %) служит дизентерийная амеба, что было выявлено при выборочном обследовании мужчин-гомосексуалистов, но обнаруженные у них штаммы дизентерийной амебы обладали низкой вирулентностью и их связь с кишечной симптоматикой вызывает сомнение. Два вновь открытых штамма кампилобактерии (C. cinaedi и C. fennelae) были выделены почти исключительно у мужчин-гомосексуалистов, что указывает, по-видимому, на их связь с проктоколитом.

Диарея и метеоризм или спазматические боли при отсутствии клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения прямой кишки свидетельствуют о воспалительном процессе в тонком кишечнике или проксимальном отделе толстого кишечника. У мужчин-гомосексуалистов энтерит часто вызывает кишечная лямблия, в то время как энтероколит с поражением дистальных отделов толстого кишечника или прямой кишки или без такового могут вызывать кампилобактерии, шигеллы и дизентерийная амеба. Очень часто у мужчин-гомосексуалистов в кишечнике определяются бластоциты, простейшие, возможно, оказывающие патогенное действие.

У мужчин-гомосексуалистов, зараженных вирусом СПИДа, встречаются и другие патогенные микроорганизмы [включая Cryptosporidium (см. гл. 161), цитомегаловирусы (см. гл. 137) и C. albicans (см. гл. 146)], вызывающие кишечную симптоматику.

Установить этиологию проктита, прокто- и энтероколита и энтерита у мужчин-гомосексуалистов сложно из-за частых случаев у них смешанной инфекции. Например, примерно у половины из них, страдающих проктитом и ректальной гонореей, выявляли по крайней мере еще одну инфекцию кишечника или прямой кишки. По этой причине обследование этих больных довольно сложно и дорогостоящее. Минимальное обследование должно включать в себя осмотр перианальной области, аноскопию, окраску по Граму и бактериологическое исследование слизи (или экссудата) из прямой кишки на предмет выявления гонококка, микро-

скопию в темном поле содержимого любых язвенных элементов и серологическое исследование на сифилис. Дальнейшие поиски специфического возбудителя болезни будут зависеть от ее клинических проявлений (проктит, проктоколит или энтерит/энтероколит), от предполагаемого диагноза', данных предварительных микробиологических исследований, а также от результатов пробного лечения, если оно проводилось. Подход, который учитывает эти факторы, представлен на рис. 90-6. Все упомянутые ранее возбудители могут передаваться половым путем, поэтому соответствующее лечение половых партнеров с целью предупреждения случаев реинфекции и уменьшения распространения возбудителей проводят только после установления этиологического диагноза.

Острый артрит. Гонококковый артритодерматитный синдром, вероятно, относится к наиболее распространенной форме острого артрита у сексуально активных лиц молодого возраста; второе по частоте место занимает синдром Рейтера. Необходимо дифференцировать одно заболевание от другого и других видов инфекционного артрита, болезней, связанных с отложением иммунных комплексов и солей, острого ревматического артрита, а также от других ревматических болезней, например, от системной красной волчанки. Менингококкемия, иерсиниоз, саркоидоз и сифилис реже бывают причиной острого артрита. В одной из серий последовательных наблюдений из больных, госпитализированных по поводу острого артрита, продолжающегося в течение 2 нед и менее, у 52 % в возрасте 15—30 лет была диагностирована диссеминированная гонококковая^ инфекция (ДГИ), у 13 % синдром Рейтера и у 5 % артрит был непосредственно или опосредованно связан с другими инфекциями, передаваемыми половым путем.

Выявление гонококка путем посева или при специфическом иммунохимическом исследовании синовиальной жидкости, крови, кожных элементов или спинномозговой жидкости составляет основу диагностики диссеминированной гонококковой инфекции. В других случаях диагноз гонококкового артрита можно считать фактически доказанным, если: 1) в слизистой оболочке больного или полового партнера обнаружен гонококк; 2) типичные гнойные или геморрагические кожные элементы локализованы главным образом па руках и ногах; 3) пробный курс лечения антибиотиками быстро купирует проявления артрита и улучшает состояние больного. При определении только двух из этих условий диагноз остается весьма вероятным, особенно если исключены другие перечисленные ранее причины. Больных с диссеминированной гонококковой ин.фекцией, обусловленной пенициллинотрицательными штаммами гонококка, предпочтительнее лечить внутривенным введением кристаллического пенициллина G по 10 млн ЕД в день до тех пор, пока не наступит клиническое улучшение состояния, с последующим введением внутрь ампициллина по 500 мг 4 раза в день; общий курс лечения антибиотиками продолжается в течение 7—10 дней. При аллергии к пенициллину больного можно лечить в течение 7—10 дней цефокситином или цефотаксимом по 4—6 г/сут внутривенно или цефтриаксоном но 1—2 г/сут внутривенно; при легкой форме заболевания можно назначить тетрациклин по 500 мг 4 раза в день в течение 7-—10 дней. Цефокситин, цефотаксим или цефтриаксон следует использовать при гонококковой инфекции, вызванной штаммами микроорганизмов, продуцирующих пенициллиназу. У больных с гонококковым артритом и большим количеством гнойного содержимого в синовиальной жидкости иногда персистируют лихорадочное состояние и артрит, несмотря на адекватное лечение противобактериальными средствами, в результате чего могут потребоваться повторные закрытые промывания полости суставов изотоническим раствором хлорида натрия.

Синдром Рейтера встречается в виде спорадических случаев (очевиден половой путь передачи) и постдизентерийной форме, которая иногда выявляется при вспышках эпидемии, чаще всего он определяется у мужчин, хотя в некоторые серии наблюдений попадает большое число женщин. Примерно у 80 % больных был изолирован гаплотип HLA-B27, в то время как в целом в популяции аналогичный показатель не превышал 10 %. Патогенез синдрома полностью не изучен, но предполагают, что любая инфекция слизистой оболочки у предрасположенного к ней хозяина (например, у положительного по HLA-B27) вызывает особый иммунный ответ, который служит причиной артрита и поражений кожи и слизистых оболочек. Предполагают, что хламидии чаще всего играют решающую роль в развитии спорадических случаев болезни и могут быть выделены из уретры

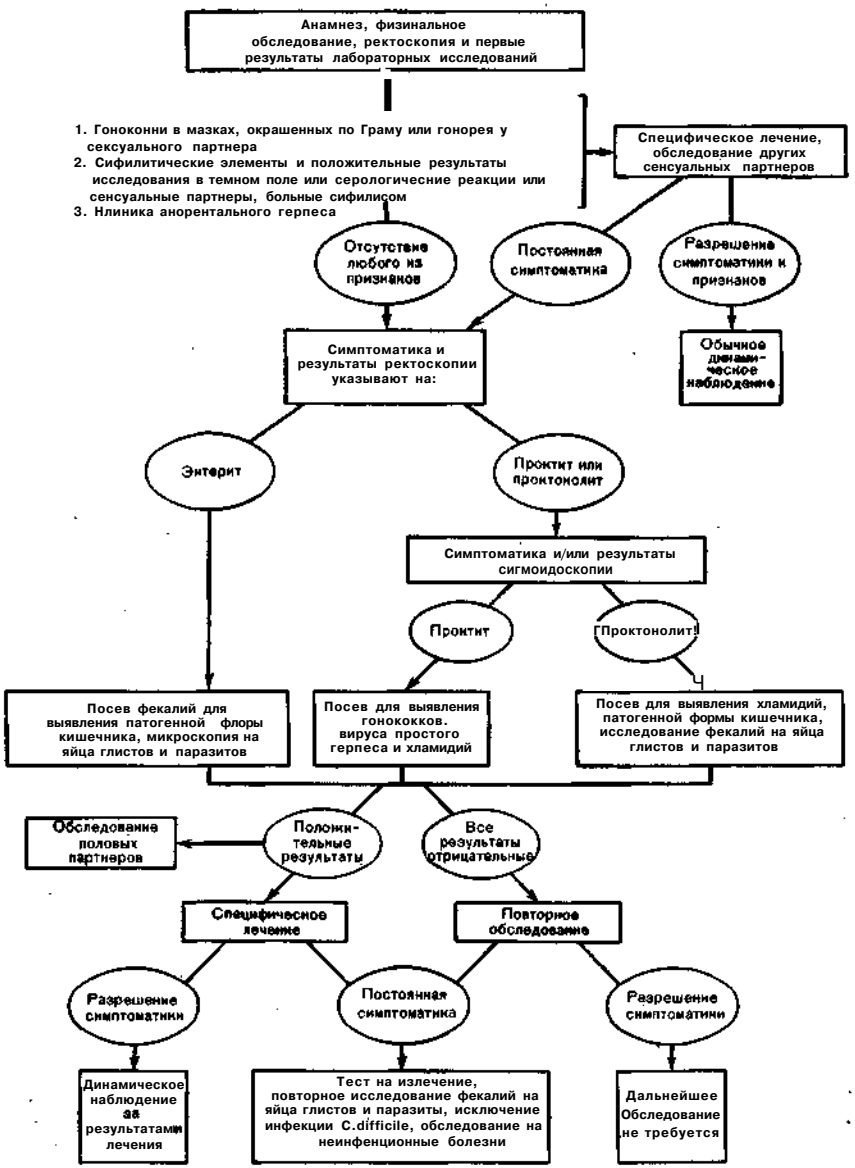

Рис. 90-6. Алгоритм для оценки аноректальной и/или кишечной симптоматики у сексуально активных мужчин-гомосексуалистов. Ректоскопия, посев на предмет выявления гонококков и серологическое исследование на сифилис должны быть выполнены во всех случаях. Пробное лечение при энтерите или проктите проводят до получения результатов микробиологических исследований.

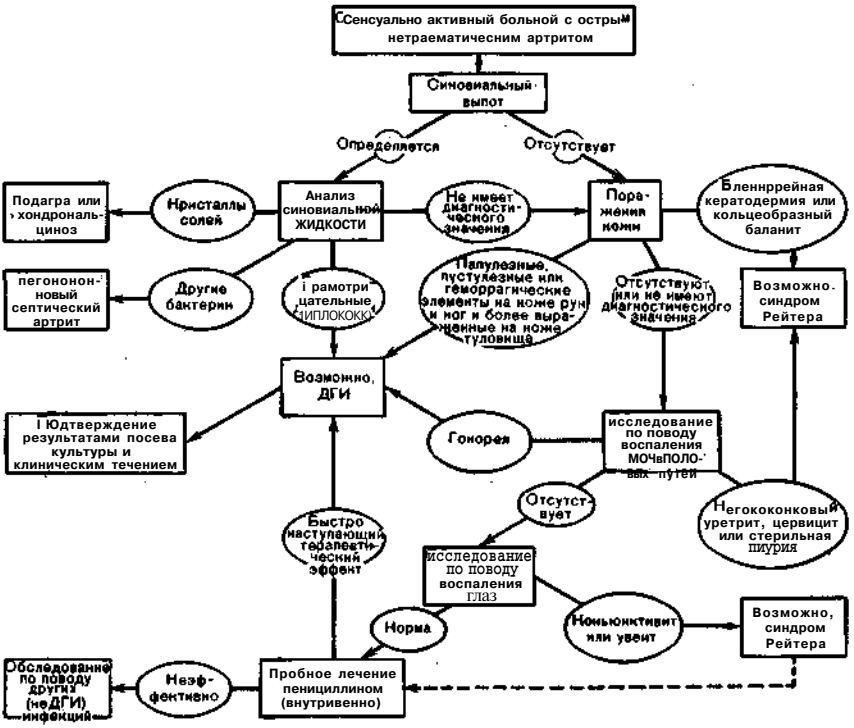

Рис. 90-7. План обследования сексуально активных лиц с острым нетравматическим артритом. Этот алгоритм отражает логические действия при анализе результатов тестов или процедур.
ДГИ - • дисеминированная гонококковая инфекция.

примерно у $^{2}/_{3}$ мужчин с начальными проявлениями этой формы синдрома. Кроме того, причинами болезни могут, по-видимому, быть кампилобактерии, сальмонеллы и иерсинии, а также,. возможно, гонококки.

Диагноз у мужчин может быть установлен на основании уретрита на фоне персистирующего в течение не менее I мес острого неи'нфекционного артрита и включает в себя болезни, известные под названием постгонококкового артрита, реактивного артрита, приобретенного половым путем и др. У женщины цервицит или стерильная пиурия могут быть эквивалентны уретриту у мужчин и служить диагностическим критерием синдрома Рейтера, но это положение требует дополнительных доказательств. В момент обращения к врачу у $^{1}/_{3}$—$^{2}/_{3}$ больных определяется одно характерное кож но-сл из истое проявление или более, которые у большей части оставшихся лиц больных появляются в течение года. Слизистокожные проявления заключаются в остром конъюнктивите или увейте, безболезненных изъязвлениях слизистой оболочки полости рта, кольцеобразном балантите (характерный дерматит головки полового члена) и кератодермальной бленнорее (гиперкератозные папулезно-чешуйчатые высыпания, напоминающие псориатические, обычно на ладонных и подошвенных поверхностях). Вначале в процесс вовлекаются четыре или более асимметричных сустава. В него может быть вовлечен любой сустав, обычно развивается подвздошно-крестцовый артрит, что не типично для диссеминированной гонококковой инфекции. Воспаление часто распространяется на места прикрепления сухожилий (энтезопатия), а поражение межфаланговых суставов по типу веретенообразного артрита сопровождается

характерным признаком («пальцы-сосиски»). Основа лечения заключается в приеме стероидных противовоспалительных препаратов. Отягощающие инфекции следует купировать соответствующими, антибиотиками, однако отсутствуют доказательства того, что они влияют на течение артрита.

На рис. 90-7 представлена схема алгоритма для диагностики острого артрита у сексуально активных лиц молодого возраста, основанная на данных исследования синовиальной жидкости, характерных поражениях слизистых оболочек и кожных покровов, признаках урогенитального воспаления, результатах лечения антибиотиками.

Список литературы

Общие вопросы

Berg A. 0. et al. Establishing the cause of genitourinary symptoms in a family practice: Comparison of clinical examination and a comprehensive microbiology. — JAMA, 1984, 251, 620.

Holmes K. K. et al. (Eds.) Sexually Transmitted Diseases. — New York: McGraw Hill, 1984.

Taylor-Robinson D. (Ed.) Clinical Problems in sexually Transmitted Diseases. — Dordrecht: Martinus Nijhoff, 1985.

Уретриты у мужчин

Bowie W. R. et al. Etiology of nongonococcal uretritis: Evidence for Chlamydia trachomatis and Uroplasma urealyticum.— J. Clin. Invest., 1977, 59, 735.

Jacobs N. F., Kraus S. F. Gonococcal and nongonococcal urethritis in men. Clinical and laboratory differentiation. — Ann. Intern. Med., 1975, 82, 7.

Эпидидимиты

Berger R. E. et al. Etiology, manifestations, and therapy of acute epididymitis: Prospective study of 50 cases. — J. Urol., 1979, 121, 750.

Уретральный синдром

Stamm W. E. et al. Causes of acute urethra[syndrome in women. — N. Engl. J. Med., 303, 409.

Вагиниты

Holmes K- K. Lower genital tract infections in women. — In: Sexually Transmitted Diseases//Eds. K. K. Holmes et al. — New York: McGraw-Hill, 1984, p. 557-589.

Kraus S. F. Trichomonas vaginalis: Reevaluation of its clinical presentation and laboratory diagnosis. — J. Infect. Dis., 1980, 141, 137.

Mardh P. A., Taylor-Robinson D. (Eds.) Bacterial Vaginosis. -- Stockholm: Almqvist and Wiksell, 1984.

Oriel J. D., et al. Genital yeast infections. — Br. Med. J., 1972, 4, 761.

Spiegel C. A. et al. Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. — N. Engl. J. Med., 1980, 303, 601.

Цервициты

Brunham R. C. et al. Mucopurulent ce/vicitis — the ignored counterpart in women of urethritis in men. — N. Engl. J. Med., 1984, 311, 1.

Kiviat N. B. et al. Cytologic manifestations of cervical and vaginal infections: I. Epithelial and inflammatory cellular changes. — JAMA, 1985, 253, 989.

Язвы в области гениталий

Chapel T. A. et al. The microbiological flora of penile ulceration. — J. Infect. Dis., 1978, 137, 50.

Kraus S. J. Genital ulcer adenopathy syndrome. — In: Sexually Transmitted Diseases/Eds. K. K. Holmes et al. — New York: McGraw-Hill, 1984, p, 706—714.
Nsanze H. et al. Genital ulcers in Kenya: Clinical and laboratory study. — Br. J. Vener. Dis., 1981, 57(6), 378.

Проктит, проктоколит, энтерит

Qunn T. C. et al. The polymicrobial etiology of intestinal infections in homosexual men. — N. Engl. J. Med., 1983, 309, 576.

Артриты

Holmes K- K. et al. Disseminated gonococcal infection. — Ann. Intern. Med., 1971, 74, 979.
Pollock P. S., Handsfield H. H. Arthritis. — In: Sexually Transmitted Diseases/Eds. K. K. Holmes et al. — New York: McGraw-Hill, 1984, p. 745—760.

ГЛАВА 91

ВОСПАЛЕНИЕ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ

Кинг К. Холмс (King K. Holmes)

Определение. Термином «воспалительное заболевание тазовых органов» обычно обозначают восходящую инфекцию матки, маточных труб и широких связок. Внутриматочная инфекция может быть первичной (спонтанная и обычно передается половым путем) или вторичной по отношению к некоторым хирургическим процедурам (например, расширение шейки матки и выскабливание ее полости при прерывании беременности, введение внутриматочной спирали или гистеросальпингография) или родам. Эндометрит и эндомиометрит особенно часто встречаются после родоразрешения посредством кесарева сечения.

Воспаление тазовых органов само по себе не типично для периода беременности. Устье маточных труб закрывается уже на 7-й неделе беременности, и хориоамниотическая оболочка почти достигает шеечного канала, тем самым изолируя полость матки к 12—15-й неделе. Вследствие этого восходящая внутриматочная инфекция до 12-й недели беременности может быть связана (либо как причина, либо как результат) с эндометритом и спонтанным абортом, в то время как восходящая инфекция в период после 12 нед может быть связана с хориоамнионитом. Реже инфекция может распространяться вторично на тазовые органы из соседних очагов воспаления, например из аппендикса, при регионарном илеите или дивертикулите, либо в результате гематогенной диссеминации, например при туберкулезе, или как редкое осложнение некоторых тропических болезней, например шистосомоза. Однако большинство случаев воспаления тазовых органов бывают спонтанными, не обусловлены предшествующей хирургической травмой, акушерскими манипуляциями, другими общими инфекциями или воспалительными болезнями соседних органов.

Спонтанные случаи заболевания можно разделить на хронические и острые. В развивающихся странах больные с хроническими воспалениями туберкулезной этиологии стали встречаться редко. Известны, но еще недостаточно изучены другие формы хронических болезней тазовых органов, обусловленных заражением хламидиями или введением внутриматочной спирали.

В настоящее время термином «воспаление тазовых органов» чаще всего пользуются для обозначения острой, спонтанно развившейся восходящей инфекции из шейки матки или влагалища. С клинической точки зрения диагноз воспаление тазовых органов неточен. Примерно у 10 % женщин с подозрением на острый воспалительный процесс при лапароскопии были выявлены другие болезни (острый аппендицит, эндометриоз, внематочная беременность, перекручивание маточной трубы или кровоизлияние в желтое тело), у 25 % не было выявлено признаков острого заболевания, и только примерно у 65 % был выявлен острый сальпингит. Биопсия эндометрия наряду с лапароскопией позволяет определить целый спектр болезней, начиная от изолированного цервицита до эндо-

метрита, сальпингита, перитонита в полости малого, таза до генерализованного перитонита, перигепатита или абсцессов. В настоящей главе термин «воспаление тазовых органов» используется для обозначения клинического синдрома, включающего в себя любое из перечисленных состояний, а термин «сальпингит» — лишь для обозначения хронического воспаления маточных труб, диагностированного на основании визуальных или гистологических данных. Различать эндометрит и сальпингит очень важно, так как при сальпингите часты отдаленные последствия. К ним относятся бесплодие, обусловленное двусторонней окклюзией маточных труб и спайками вокруг них, внематочная беременность, обусловленная повреждением труб без их окклюзии, хронические боли в области малого таза и рецидивы воспаления его органов.

Этиология. Результаты многих исследований свидетельствуют о разнообразной этиологии воспаления тазовых органов. Вероятно, эти различия связаны с особенностями отбора больных и методологии их обследования. Как можно видеть из табл. 91-1, чаще всего острые формы заболевания вызывают возбудители, которые служат основной причиной цервицита (гонококки), и хламидии, а также микроорганизмы, которые могут быть отнесены к патогенной влагалищной флоре.

В США в 70-е годы при проведении совместного исследования в ряде городов гонококки были выделены у 44 % женщин с острыми формами воспаления тазовых органов, гонококки и хламидии были выделены примерно у половины женщин с подтвержденным воспалением, причем 25 % из них были больны гонореей, 25 % — хламидиозом и столько же как тем, так и другим. Однако в странах Скандинавии, в которых борьба с гонококковой инфекцией находится на высоком уровне, эндоцервикальная гонококковая инфекция была обнаружена в течение последнего 10-летия менее чем у 15 % женщин с воспалением тазовых органов, в то время как хламидиоз встречался у них приблизительно в 2 раза чаще. В целом заболевание чаще связано с гонореей у женщин, проживающих в развивающихся странах, в которых высок уровень заболеваемости, а также у жительниц городов развитых стран. По данным некоторых исследований, примерно у $^2/_3$ женщин с воспалением тазовых органов обнаруживали гонококк в посевах содержимого шейки матки, эндометрия, перитонеальной жидкости или труб. Возбудитель мягкого шанкра выделяли с помощью методов посева или иммунофлюоресцентной окраски в тканях эндометрия или маточных труб у большинства больных с эндоцервикальной хламидиозной инфекцией.

В США при обследовании женщин с воспалением тазовых органов частота выделения анаэробных и факультативных микроорганизмов (особенно бактероидов, анаэробных грамположительных кокков, кишечной палочки и стрептококков группы В и группы D) и генитальных микоплазм из перитонеальной жидкости или содержимого маточных труб составляла обычно '/<—'/з ^{всех} случаев. Эти влагалищные микроорганизмы могут быть обнаружены у больных хламидиозом

Таблица 91-1. **Микроорганизмы шейки матки и влагалища, чаще всего вызывающие острое воспаление тазовых органов**

Патогенная микрофлора шейки матки	Микрофлора плагалиша		
	анаэробные бактерии	факультативные бактерии	микоплазмм
Гонококки	Бактероиды	Кишечные бактерии H. influenzae	Микоплазма человека
Возбудители мягкого шанкра	Пептококки 11ентострептококки Mobiluncus spp. Актиномицеты	Трихомонады Стрептококки-группы В и D	Уреаплазма

и гонореей, а также у женщин, не страдающих ими, особенно часто их выявляют у женщин, использующих внутриматочные спирали. Роль влагалищной флоры в развитии сальпингита вероятно, переоценивается по результатам посева материала, полученного при кульдоиентезе ИЛИ пункционной биопсии эндометрия, манипуляций, при которых возможно загрязнение влагалищной флорой аспирированного материала. Однако, как было отмечено в образцах проб, полученных при лапароскопии, у некоторых больных могут также содержаться анаэробные и факультативные виды микроорганизмов.

Совершенно очевидно, что очень трудно определить этиологию заболевания из-за большой частоты смешанных инфекций, сложности получить содержимое маточных труб и провести микробиологическое исследование для выявления с трудом распознаваемых возбудителей, чаще всего становящихся причиной болезни.

В целом первоначально острое воспаление тазовых органов почти всегда обусловлено гонококком и/или возбудителем мягкого шанкра. Иногда они служат причиной рецидива острого воспаления, вызывают заболевания у женщин, пользующихся внутриматочными средствами, а также после инвазивных внутриматочных диагностических или терапевтических манипуляций, чаще всего провоцирующих восходящую инфекцию, обусловленную более вирулентными компонентами эндогенной флоры влагалища.

Эпидемиология. Установлено, что показатель ежегодной заболеваемости у женщин в США в середине 70-х годов составлял 850 000 случаев. В США расходы на лечение (как прямые, так и косвенные) оцениваются в 1,25 млрд долл. В них не включены все увеличивающиеся затраты на микрохирургические операции на маточных трубах и оплодотворение in vitro при женском бесплодии. Воспаление тазовых органов не относится к заболеваниям, о которых следует извещать, однако выборочные данные из Национального индекса лекарственных препаратов и средств и Национальной амбулаторной медицинской службы США свидетельствуют о том, что уровень заболеваемости повысился за период с середины 60-х до середины 70-х годов, а затем, возможно, стал снижаться. Частота случаев внематочной беременности, одного из самых тяжелых осложнений сальпингита, ежегодно прогрессивно увеличивалась с 13 200 в 1967 г. до 67 000 в 1981 г. Аналогичные тенденции были отмечены в Канаде и Англии. О том же свидетельствует увеличение за этот период в США частоты случаев бесплодия.

Острое воспаление почти всегда развивается у сексуально активных женщин. Риск его значительно выше среди сексуально активных подростков в возрасте 15 — 16 лет, чем среди женщин в возрасте 20—24 лет. Наряду с юным возрастом к существенно значимым факторам риска относится перенесенная гонорея или сальпингит, а также использование внутриматочных средств, в частности Dalkon. По данным большинства исследований, относительный риск заболевания женщин последней группы был выше среди нерожавших, чем среди рожавших. С другой стороны, женщины, использовавшие пероральные контрацептивные средства, по-видимому, подвергаются меньшему риску заражения, в частности, гонококком, что служит основанием для некоторых экспертов рекомендовать этот вид контрацепции женщинам из группы высокого риска. Механические противозачаточные средства оказывают защитное действие из-за снижения риска заражения хламидиями и гонококками. Стерилизация женщин путем перевязки маточных труб снижает (но не исключает полностью) риск сальпингита в связи с предупреждением распространения инфекции по просвету труб.

Патогенез. К числу факторов, вероятно содействующих восходящему распространению гонококков и хламидий шейки матки на эндометрий и эндосальпинкс, относят содержащую эстрогены шеечную слизь, прикрепление к сперматозоидам, попадающим в маточные трубы, введение в полость матки спирали, а также менструацию. Клинически воспаление тазовых органов, вызванное гонококком или хламидиями, часто проявляется во время менструации или сразу же после нее. Как было показано in vitro, в маточной трубе гонококки прикрепляются к поверхности секреторных цилиндрических клеток (но не реснитчатых) эндосальпинкса. Скопления гонококков, и, возможно, другие поверхностные белки играют большую роль в процессе прикрепления гонококков. Затем они захватываются секреторными клетками путем эндоцитоза. Они проникают через клетки и, возможно, между ними, а затем через базальную мембрану клетки в модели-

зистую соединительную ткань. Движение ресничек прекращается, а затем реснитчатые клетки, инфицированные (хотя и непрямым путем) гонококками, слущиваются со слизистой оболочки, что, возможно, предопределяет повышенную чувствительность труб к суперинфекции другими микроорганизмами. Не ясно, обратим ли in vivo процесс утраты реснитчатых клеток. Эндотоксин и пептидогликан гонококков по меньшей мере частично ответственны за эти цитотоксические эффекты.

Гонококки, вызывающие воспаление тазовых органов, обладали значительно большей резистентностью к пенициллину и, вероятно, к препаратам, принадлежащим к Arg-Hyx-Ura, ауксотнпу, чем штаммы, вызывающие неосложненную гонорею. Кроме того, в посевах содержимого маточных труб колонии гонококков выглядят прозрачными, а гонококки, выделенные у тех же больных из шейки матки, чаще росли непрозрачными колониями, что отражает фенотипические изменения в белковом составе их наружной мембраны и может иметь, важное значение в патогенезе воспалительного процесса.

'Хламидии иногда могут внедряться в. цилиндрические клетки маточной трубы, вызывая незначительные изменении в культуре ее ткани, возможно, по той причине, что ответ организма хозяина 'имеет большее значение в патогенезе хламидиозного сальпингита. Хламидиозные эндометрит и сальпингит in vivo более изучены, чем гонококковые, частично в связи с тем, что модели на животных разработаны только в отношении хламидиозных сальпингитов. При хламидиозном слизисто-гнойном цервиците в биоптате шейки матки определяют включения в цилиндрических клетках, содержащие инфильтрацию поделизистой оболочки и стромы одномерными клетками, полиморфно-ядерными лейкоцитами и скопления лимфоидных клеток, содержащие трансформированные лимфоциты. При обычной биопсии эндометрия у половины всех женщин с хламидиозным слизисто-гнойным цервицитом выявляют эндометрит обследованных. Несмотря на то что эндометрит, определяемый этим методом, коррелирует с болезненностью матки, нормальные менструальные кровотечения и лейкоцитоз, боли в животе и лихорадочное состояние обычно отсутствуют, что подчеркивает во многих случаях субклиническое течение хламидиозных инфекций верхнего отдела половых путей. Не известно, как часто эндометрит сопровождается сальпингитом, так как при отсутствии симптоматики и признаков, позволяющих его заподозрить, лапароскопию не производят. Однако у многих женщин с хламидиозным слизисто-гиойным цервицитом и определенными признаками сальпингита при биопсии, эндометрия и лапароскопии выявляли одновременно эндометрит и сальпингит. Включения хламидий можно увидеть п цилиндрических клетках эндометрия и эндосальпинкса при прямой иммунофлюоресценции. При биопсии эндометрия определяют плазматические клетки в поверхностной строме эндометрия, что реже встречается при гонококковом эндометрите и никогда не бывает в интактном эндометрии. Кроме того, поверхностный эпителий плотно инфильтрирован клетками острого и хронического воспаления, лимфоидные скопления в строме содержат видоизмененные лимфоциты, а в просветах желез эндометрия также находятся клетки острого и хронического воспаления. В эксперименте после инокуляции в маточные трубы у низших приматов развивался нерезко выраженный острый сальпингит со слущиванием ресничек, что было полностью обратимо. Однако, если экспериментальной инокуляции в трубы предшествовала повторная инокуляция в шейку матки, сальпингит был более выражен и прогрессировал до перитубулярного рубцевания. Это позволяет предположить, что в половых путях у женщин, так же как и в глазном яблоке, происходит повторное инфицирование хламидиями, что приводит к более выраженному воспалительному процессу в тканях и их повреждению.

Патогенез воспаления тазовых органов, вызываемого микоплазмами или другой анаэробной или факультативной микрофлорой влагалища, недостаточно изучен. Возможно, что и другая влагалищная микрофлора вызывает инфекцию труб у женщин, у которых уже были их определенные повреждения в результате заражения возбудителями, передаваемыми половым путем (например, гонококк или хламидий). Поскольку анаэробные микроорганизмы и микоплазмы, вызывающие воспаление, чаще всего и в наибольшем количестве обнаруживали во влагалище при бактериальных вагинитах (неспецифические вагиниты), можно предположить, что последние сами по себе служат фактором риска воспаления тазовых

органов (подобно тому, что неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта служит фактором риска аспирационной пневмонии).

Высокая степень риска воспаления тазовых органов у женщин с гонококковым или хламидиозным эндоцервицитом связана с рядом других ятрогенных факторов, таких как расширение шейки матки, выскабливание ее полости кюретками или кесарево сечение. Необходимы дополнительные исследования для определения степени риска мероприятий у женщин с бактериальным вагинитом.

Клинические проявления. Туберкулезный сальпингит. В отличие от туберкулезного сальпингита туберкулезом половых органов часто заболевают женщины пожилого возраста, причем в половине случаев он приходится на постклимактерический период. В большом обзоре данных, полученных при обследовании женщин в Швеции, показано, что диагноз туберкулеза был вначале установлен у 38% из них. Чаще всего больные обращались по поводу патологических влагалищных кровотечений (41 %), болей, в том числе обусловленных дисменореей (25%), и бесплодия (13%). У большинства женщин при бимануальном исследовании органы малого таза были в пределах нормы, хотя примерно у 25 % было выявлено уплотнение придатков матки. Наиболее распространенным методом диагностики служит биопсия эндометрия, которая позволяет определить туберкулезные гранулемы, при этом во многих случаях результаты посева культуры положительны.

Нетуберкулезный сальпингит. В этом случае происходит классическая эволюция симптоматики от слизисто-гнойных выделений из влагалища при цервиците, возможно, в сочетании с дизурией и поллакиурией в результате уретрита или с аноректальными болями, тенезмами, выделениями из прямой кишки и ее кровоточивостью, обусловленными проктитом, до болей по средней линии живота и патологических влагалищных кровотечений при эндометрите, двусторонних болей внизу живота и в области таза при сальпингите, тошноты, рвоты и резкой болезненности брюшной стенки при перитоните. Больные могут жаловаться на разлитые боли в животе при генерализованном перитоните или плевритические боли в правом верхнем квадранте, обусловленные периг'епатитом. Развитие клинической картины у разных больных варьирует и зависит этиологически от воспаления тазовых органов.

Воспаление, обусловленное внутриматочными средствами, обычно начинается постепенно, ему могут предшествовать типичные зловонные выделения из влагалища, свойственные бактериальному вагиниту. Начало гонококкового воспаления обычно бывает более острым, чем хламидиозного, хотя обе формы часто связаны с менструацией.

Боли в животе бывают тупыми или ноющими. В некоторых случаях они отсутствуют или бывают атипичными, а активные воспалительные изменения могут быть обнаружены во время обследования по другому поводу или проведения таких процедур, как перевязка труб или лапароскопия по поводу бесплодия. Примерно у 40 % женщин с воспалением тазовых органов болям предшествует (или начинается вместе с ними) метроррагия, у 20 % присоединяются симптомы уретрита, у 7 % — симптомы проктита.

У большинства женщин с гонококковым или хламидиозным воспалением тазовых органов при исследовании с помощью зеркал определяют слизисто-гнойный цервипит. Болезненность ощущается при пальпации придатков, в частности при смещении шейки матки в сторону пораженного придатка. При бимануальном исследовании выявляется болезненность дна матки, обусловленная эндометритом, и придатков матки вследствие сальпингита, который обычно бывает (хотя и не всегда) двусторонним. Примерно у половины женщин с острым сальпингитом пальпаторно определяют увеличение придатков матки, однако их обследование даже опытным специалистом у женщин с выраженной болезненностью далеко не всегда результативно. Начальная температура тела превышает 38 °С только у '/з больных с острым сальпингитом, лихорадочное состояние необязательно для установления диагноза.

Лабораторные данные свидетельствуют об увеличении скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у 75 % и числа лейкоцитов в периферической крови примерно у 60 % женщин с сальпингитом. Уровень С-реактивного белка повышен у большинства женщин с острым воспалительным процессом. При микроскопическом исследовании влажных препаратов, приготовленных из влагалищных вы-

делений, разведенных изотоническим раствором хлорида натрия, обнаруживали более одного сегментоядерного лейкоцита на одну клетку влагалищного эпителия почти у всех женщин с хроническим сальпингитом, подтвержденным при лапароскопии; некоторые специалисты считают, что отсутствие лейкоцитов во влагалищных выделениях или шеечной слизи отвергает диагноз острого воспаления тазовых органов.

Некоторые клинические проявления острого воспаления коррелируют с его этиологическими факторами. Например, начало сальпингита связано обычно с менструацией у женщин с гонореей или хламидиозной инфекцией. Возраст женщин с гонорейным или хламидиозным сальпингитом обычно значительно меньше, чем женщин, страдающих другими формами сальпингита. Из табл. 91-2 можно видеть, что у женщин с хламидиозным сальпингитом отмечается тенденция к вялому течению болезни со слабовыраженной, но продолжительной симптоматикой, при отсутствии лихорадки в отличие от женщин с гонорейным сальпингитом, однако при хламидиозном сальпингите парадоксально значительно ускорена СОЭ, а при лапароскопии выявляется более резко выраженная воспалительная реакция. Это позволяет предположить, что число диагностированных клинически выраженных случаев хламидиозного сальпингита равно числу нераспознанных вяло текущих его субклинических форм, и что случаи субклинического хронического или рецидивирующего хламидиозного сальпингита могут быть важнейшей причиной бесплодия.

Воспаление тазовых органов, обусловленное внутриматочной спиралью, также отличается тенденцией к вялому течению. Оно реже сопровождается лихорадочным состоянием, но чаще увеличением придатков матки, по сравнению с воспалением, не связанным с использованием внутриматочной спирали.

Перигепатит и периаппендицит. У 5—10 % женщин с острым воспалением тазовых органов появляются симптомы иеригепатита, в том числе плевритические боли в верхней части живота и болезненность при пальпации в области правого верхнего квадранта. Эта симптоматика может сопровождать симптомы воспаления тазовых органов или появляется позднее, что может затушевать основную патологию и обусловить ошибочный диагноз холецистита. Рано

Таблица 91-2. Признаки лапароскопически подтвержденного сальпингита, вызванного только хламидиями, только генококками или ни **одним из** этих **возбудителей**

Признак	Сальпингит		
	хламидиозный сальпингит[1], % (N = 68)	гонококковый сальпингит[2], % (N = 19)	не связанный ни с гонококковой, ни с хламидиозной инфекцией, % (N = 64)
Температура тела выше 38 °С	**27**	**74**	30
Продолжительность болей в области таза более 3 дней	**85**	**68**	62
СОЭ более 30 мм/ч	**65**	**32**	28
Лапароскопические признаки средней тяжести или тяжелого вовлечения маточных труб	**78**	**74**	47

[1] Хламидии выделены из шейки матки, уретры, прямой кишки или маточных труб или же получено серологическое подтверждение острой хламидозной инфекции.
[2] Гонококки выделены из шейки матки, уретры или маточных труб; посев или серологическое исследование не подтвердили хламидиозной инфекции.
По: Svensson et al., 1980.

произведенная лапароскопия позволяет примерно в 'Д всех случаев острого сальпингита обнаружить признаки перигепатита: от отека и эритемы капсулы печени до экссудата с фиброзными спайками между висцеральной и пристеночной брюшиной. При поздно начатом лечении и более поздней лапароскопии на печени находят плотные, сходные со скрипичной струной спайки, натяжение которых при нагрузке или изменении положения тела вызывает боли в правом верхнем квадранте живота. Перигепатит подобного рода, известный также под названием Фитца -- Хью — Куртиса, в течение многих лет считали осложнением гонококкового воспаления тазовых органов. В настоящее время установлено, что во многих случаях перигепатит связан с хламидиозным сальпингитом. При этом в сыворотке больного титры антител против хламидии, обнаруженных с помощью иммунофлюоресценции, обычно были намного выше, если сальпингит сопровождался перигепатитом, что позволяет предположить развитие последнего в результате рецидива хламидиоза. При физикальном обследовании определяется болезненность в области правого верхнего квадранта живота и обычно придатков матки,: а также признаки цервицита даже у женщин, у которых развившаяся симптоматика не позволяет заподозрить сальпингит.

Функциональные печеночные пробы почти всегда остаются в пределах нормы, поскольку воспалительный процесс локализуется главным образом в капсуле печени, не распространяясь обычно на ее паренхиму. При пероральной холецистографии можно увидеть картину нефункционирующего желчного пузыря, в то же время при ультразвуковом исследовании не определяются изменения в верхнем правом квадранте живота. Слизисто-гнойный цервицит и болезненность тазовых органов на фоне подострых плевритических болей в правом верхнем квадранте и нормальных результатов ультразвукового исследования желчного пузыря у женщины молодого возраста свидетельствуют о перигепатите.

Периаппендицит (аппендикулярный серозит, не распространяющийся на слизистую оболочку кишечника) обнаруживают примерно у 5 % больных после операции аппендэктомии у больного с подозрением на аппендицит; возможно, что он может осложнять гонококковый или хламидиозный сальпингит.

Диагностика. Ранние диагностика и начало лечения важны для сведения к минимуму процесса рубцевания маточных труб. Не следует откладывать лечение до выяснения окончательного диагноза. Поскольку в противном случае может усилиться процесс рубцевания труб, то в любом случае предпочтительнее допустить гипердиагностику и назначить избыточное лечение. С другой стороны, весьма важно дифференцировать сальпингит и другие патологические процессы в тазовых органах от острых хирургических болезней, например от аппендицита и внематочной беременности.

Несмотря на непатогномоничность для сальпингита клинических или лабораторных данных, за исключением результатов лапароскопии, последнюю выполняют неохотно при подозрении на сальпингит. Предлагается следующий минимум критериев для клинической диагностики сальпингита: 1) боли внизу живота продолжительностью до 3 нед; 2) болезненность тазовых органов при бимануальном исследовании; 3) очевидность инфекции нижнего отдела половых путей (например, число лейкоцитов превосходит число всех других клеток во влагалищных выделениях). При лапароскопии примерно у 60 % больных в этих случаях был диагностирован сальпингит.

Дополнительные признаки, например, ректальная температура выше 38 °С, увеличенные придатки матки, СОЭ более 15 мм/ч, также позволяют думать о сальпингите. Он был диагностирован при лапароскопии у 68 % больных, у которых определялся одним из этих признаков, у 90 % из них и более и у 96 % при трех признаках или более. Однако у 17 % всех женщин с сальпингитом, подтвержденным при лапароскопии, отмечалось три дополнительных признака. У женщин с подтвержденным воспалением тазовых органов в сыворотке обычно повышается уровень С-реактивного белка.

Вероятно, появление лейкоцитов во влагалищных выделениях связано со слизисто-гнойным цервицитом, который может служить отличительным признаком при воспалении и других причин болей внизу живота.

Кроме цервицита, диагностике сальпингита способствует и ряд других клинических данных. К ним относятся начало болезни во время менструаций, указания на недавние метроррагии, использование внутриматочных спиралей, саль-

пингит в анамнезе, данные о половом контакте с мужчиной, больным уретритом. Появление сегментоядерных лейкоцитов в жидкости, полученной при кульдоцентезе, подтверждает диагноз сальпингита. Уретрит или проктит может сопровождать хламидиозную или гонококковую инфекцию, но может также свидетельствовать об инфекции мочевых путей или локализации патологического процесса в кишечнике. Раннее появление тошноты и рвоты чаще типично для аппендицита или других болезней кишечника. При задержке менструации необходимо исключить внематочную беременность. Обычно в этих случаях бывают, хотя и не всегда, положительными результаты весьма чувствительного и доступного метода определения хорионического гонадотропина.

Ультразвуковое исследование иногда позволяет дифференцировать абсцесс в полости малого таза от воспалительных уплотнений маточных труб, яичников, кишечника и сальника, но чувствительность этого метода недостаточна при сальпингите. Как правило, при ограничении воспалительного процесса эндосалышнксом или эндометрием у женщины с подозрением на воспаление тазовых органов, у которых лапароскопия не выявила патологии, прогноз более благоприятен, последствия незначительны или их нет в противоположность больным, у которых при лапароскопии патология была обнаружена. Основная и бесспорная ценность лапароскопии у женщин с болями в низу живота заключается в возможности исключения других острых хирургических болезней. Из табл. 91-3 можно видеть, что с сальпингитом чаще всего приходится дифференцировать патологические процессы с односторонней локализацией. Односторонняя боль или уплотнения в полости малого таза, не позволяющие поставить диагноз воспаления, относятся к абсолютным показаниям для проведения лапароскопии, если она не требуется по клиническим данным. Наряду с этим показаниями к ней служат атипичная клиника, например, отсутствие инфекции нижнего отдела половых путей, задержка менструации или неэффективность соответствующего лечения.

Сальпингит при лапароскопии диагностируют на основании: 1) эритемы маточных труб; 2) их отека; 3) серозно-гнойного экссудата или свежих, легко исчезающих спаек на волокнах или серозной поверхности труб. Данные лапароскопии считают недостаточными, если эти признаки нерезко выражены, подвижность труб не ограничена и их просвет свободен; умеренно достаточными, если они выражены более резко, подвижность труб ограничена, а их проходимость сомнительна; значимыми, если обнаруживается воспалительный инфильтрат.

Таблица 91-3. **Данные лапароскопии у больных с предположительным** диагнозом острого воспаления тазовых органов

Ложноположительный клинический диагноз		Ложноотринательный клинический диагноз, неожиданно обнаруженное воспаление тазовых органов при лапароскопии	
диагноз после лапароскопии	процент	клинический диагноз	процент
Острый аппендицит	24	Опухоль яичника	20
Эндометриоз	16	Острый аппендицит	18
Кровоизлияние в желтое тело	12	Внематочная беременность	16
Внематочная беременность	11	Хронический сальпингит	6
Только спайки в полости малого таза	7	Острый перитонит	6
Доброкачественная опухоль яичника	7	Эндометриоз	5
Хронический сальпингит	6	Миома матки	5
Смешанные формы	15	Атипичные боли в полости малого таза	6
		Смешанные формы	6

По; Jacobsen and Westrõm.

Биопсия эндометрия, в котором определяют плазматические клетки, относится к довольно чувствительным и высокоспецифичным методам выявления воспаления тазовых органов. Ее результаты положительны по меньшей мере у 1/3 или более женщин, больных сальпингитом, подтвержденным при лапароскопии, и отрицательны при отсутствии воспаления.

Этиология воспаления может быть установлена путем дальнейшего изучения посевов или исследования отделяемого шейки матки, полученного с помощью тампона, при аспирации эндометрия или кульдоцентозе, при лапароскопии или лапаротомни. Из содержимого шейки матки готовят мазок с помощью тампона и окрашивают по Граму с целью выявления гранулоцитов и грамотрицательных диплококков; гонококки в нем определяют при бактериологическом исследовании. Чувствительность и специфичность окраски по Граму по сравнению с посевом составляют примерно 60 и более 95 % соответственно. Всякий раз, когда это возможно, в содержимом шейки матки, полученном с помощью тампона, следует определять хламидии. Несмотря на то что выделение гонококков и хламидий из шейки матки не доказывает того, что любой из них находится и в верхних отделах половых путей, они могут служить веским аргументом в пользу воспаления тазовых органов. Проведенное в 1985 г. исследование показало, что установленный специалистами-гинекологами клинический диагноз воспаления был подтвержден с помощью лапароскопии или биопсии эндометрия только у 60 % всех обследованных женщин и у 90 % из тех, у которых были выявлены гонококки или хламидии. Отсутствуют доказательства того, что выделение анаэробных или факультативных анаэробных микроорганизмов из шейки матки или влагалища коррелирует с их присутствием в верхних отделах половых путей при остром воспалении тазовых органов, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения. Значение посева образцов, полученных при кульдоцентозе и из эндометрия, спорно, так как существует риск его загрязнения микрофлорой влагалища. При лапароскопии образцы могут быть получены непосредственно из прямокишечно-маточного углубления (дугласово пространство) или бахромчатого отверстия маточной трубы или путем аспирации непосредственно из трубы при пиосальпинксе. Эти образцы необходимо посеять, чтобы выделить анаэробные и факультативные возбудители, а также гонококки и хламидии.

Лечение. Женщину с воспалением тазовых органов следует госпитализировать. Обязательно госпитализируют женщин при: 1) неясном диагнозе; 2) необходимости исключить острые хирургические заболевания, например, аппендицит и внематочную беременность; 3) подозрении на абсцесс органов малого таза; 4) тяжелом течении болезни, исключающем амбулаторное лечение; 5) беременности; 6) неспособности больной проводить лечение в амбулаторных условиях; неэффективности амбулаторного лечения; 8) невозможности динамического наблюдения через 48—72 ч после начала лечеяия антибиотиками. Выбор препаратов для лечения остается за врачом. Ни один из существующих препаратов не обладает активностью в отношении возбудителей (табл. 91-4). Некоторые сочетания противобактериальных препаратов отличаются широким спектром действия на основные возбудители in vitro, однако не получила адекватной клинической оценки эффективность многих из них при ВТО.

Некоторые схемы лечения препаратами широкого спектра действия.

1. Доксициклин по 100 мг дважды в день внутривенно в сочетании с цефокситином по 2,0 г 4 раза в день внутривенно. Эти препараты вводят по меньшей мере в течение 4 дней и 48 ч после нормализации температуры тела. Доксициклин продолжают принимать по 100 мг дважды в день до завершения 14-дневного курса лечения после выписки из стационара. Эта схема лечения весьма эффективна при гонококковой инфекции, в том числе сопровождающейся выработкой пенициллиназы, и хламидиозной.

2. Клиндамицин вводят по 600 мг 4 раза в день внутривенно в сочетании с внутривенным введением гентамицина по 2 мг/кг, а в дальнейшем по 1,5 мг/кг трижды в день больным, у которых не нарушена функция почек. Лечение следует продолжать по меньшей мере в течение 4 дней и не менее 48 ч после нормализации температуры тела. Больной после выписки из стационара продолжает принимать клиндамицин внутрь по 450 мг 4 раза в день до завершения 14-дневного курса лечения. Эта схема достаточно эффективна в отношении анаэробных и факультативных грамотрицательных палочек, хламидий и гонококков.

Таблица 91-4. **Активность наиболее широко используемых противобактериальных препаратов в отношений возбудителей** воспаления тазовых органов

Препарат	Гонококки	Хламидии	Влагалшдные анаэробы		Факультативные микроорганизмы	
			грампилоложительные кокки (пептококки. пептострептококки)	GNRT	грамотрицательные палочки (анаэробные, включая бактероиды, кишечные бактерии, палочку инфлюэнцы)	M. hominis
Ампициллин/пенициллин	4+	1+	4+	2+	2+	0
Тетрациклина хлорид	3+	4+	4+	2+	2+	2+
Доксициклин	3+	4+	4+	3+	2+	2+
Цефокситин	4+	0	4+	3+	4+	0
Рентамицин/тобрамицин	3+	0	1+	0	4+	2+?
Клиндамицин	0	2+	4+	4+	0	3+
Метронидазол	0	0	4+	4+	0	0

Примечание. Ни один из препаратов не проявлял активность в отношении всех возбудителей, но некоторые сочетания (например, цефокситин с доксициклином, гентамицин с клинламицином) обладали выраженной активностью.

В амбулаторных условиях больного лечат сочетанием препаратов широкого спектра действия, например, цефокситином по 2 г внутримышечно, затем доксициклином по 100 мг внутрь дважды в день в течение 14 дней. Несмотря на то что вместо цефокситина можно использовать ударную дозу амоксициллина, ампициллина или новокаиновой соли пенициллина с пробенецидом, что рекомендуется при неосложненной гонорее (см. гл. 104), они неэффективны при инфекции продуцирующими пенициллиназу гонококками и малоэффективны при инфицировании анаэробными и факультативными грамотрицательными палочками. Вместо доксициклина можно использовать тетрациклин в-дозе 500 мг 4 раза в день, но он менее, эффективен при заражении некоторыми анаэробами и принимать его требуется чаще; все это серьезно затрудняет лечение.

Лечение половых партнеров. Всех лиц, имевших половой контакт с партнерами, страдающими воспалением тазовых органов, необходимо обследовать и незамедлительно пролечить препаратами, эффективными при неосложненной гонококковой или хламидиозной инфекции.

Контроль. Всех больных, лечившихся в амбулаторных условиях, требуется обследовать через 48—72 ч. При этом следует госпитализировать лиц, у которых лечение оказалось неэффективным. При необходимости для контроля за результатами лечения производят бактериологическое исследование.

Удаление внутриматочной спирали. Несмотря на то что неизвестно точно влияние удаления внутриматочной спирали на результаты лечения больной с острым сальпингитом противобактериальными препаратами и на риск рецидива болезни, удалять спираль рекомендуют вскоре после начала лечения. После ее удалении необходимо обсудить с больной вопрос о приеме контрацептивных средств.

Хирургические методы. К помощи хирургических методов при сальпингите прибегают редко, если не считать угрожающее жизни осложненное течение инфекции, например разрыв трубояичникового абсцесса или его угроза, или необходимость дренировать абсцесс. Ультразвуковой метод с успехом применяется для диагностики абсцессов в полости малого таза и последующего наблюдения за ними. Консервативное лечение обычно достаточно эффективно после хирургического вмешательства. Абсцессы часто можно дренировать путем задней кольпотомии, а при развитии генерализованного перитонита можно произвести лаваж брюшной полости.

Прогноз. По данным совместных исследований, проведенных в США, амбулаторное лечение внутримышечным введением пенициллина с последующим 10-дневным курсом лечения ампициллином или только 10-дневный курс лечения тетрациклином неэффективно примерно в 20 % случаев. В Швеции у 900 женщин, подвергавшихся длительному наблюдению (в среднем в течение 8 лет) после успешного лечения по поводу острого приступа, развились такие осложнения, как бесплодие из-за двусторонней окклюзии маточных труб, внематочная беременность из-за их рубцевания, но без окклюзии, хронические боли в области малого таза и рецидивирующий сальпингит. Хронические боли продолжительностью более 6 мес отмечались у 18 % больных, бесплодие из-за окклюзии маточных труб у 17 %, внематочная беременность у 4 % женщин, что примерно в 6 раз превышает ее предполагаемую частоту.

Установлено, что частота бесплодия после сальпингита зависит от возраста больной, этиологии сальпингита, длительности симптоматики до начала лечения, тяжести сальпингита на момент установления диагноза при лапароскопии и числа приступов сальпингита. Частота бесплодия из-за окклюзии маточных труб среди женщин, желавших забеременеть, составляла 14 % среди женщин в возрасте 15—24 лет, 26 % — в возрасте 25—34 лет; риск для женщин всех возрастных групп после первого приступа составил 11 и 23 % после двух приступов и 54 % после трех приступов и более. Уровень риска соответствовал 6 % у женщин после впервые развившегося сальпингита, связанного с гонококковой инфекцией, и 21 % после негонококкового сальпингита. Бесплодием страдали примерно 20 % женщин после первого случая хламидиозного сальпингита.

Несмотря на то что частота бесплодия после хламидиозного сальпингита не определялась в сходном проспективном исследовании, предварительный анализ позволяет предположить, что примерно у 10% женщин окклюзия маточных труб наступила после лечения. Поразительное взаимоотношение было установлено также (при исследованиях, проведенных в некоторых странах) между бесплодием, связанным с окклюзией труб, и превалированием и титром антител против хламидий.

По разным данным, сальпингит рецидивирует приблизительно у 15--25 % лечившихся женщин.

Профилактика. Профилактика воспаления тазовых органов зависит в первую очередь от эффективности лечения при гонококковой и хламидиозной инфекциях. Она заключается в обеспечении доступности современных методов диагностики и эффективной терапии, а также лечения половых партнеров. Уменьшение числа женщин, особенно нерожавших, использующих в качестве контрацептива внутриматочную спираль, несомненно, способствовало снижению заболеваемости. Возможно, хотя это и не доказано, что пероральные контрацептивы могли бы снизить риск воспаления тазовых органов, особенно его рецидива.

Осложнения сальпингита могут быть минимальными при условии ранней диагностики и своевременного лечения. Было бы, по-видимому, логично ожидать, что препараты широкого спектра действия обеспечат наибольшую результативность лечения, как и госпитализация больных, гарантирующая покой и адекватное лечение и обеспечивающая, более благоприятный долгосрочный прогноз в отношении функции маточных труб. В одном из исследований с использованием в качестве контроля плацебо было показано, что одновременное лечение противовоспалительными препаратами и преднизолоном ускоряет разрешение проявлений острого воспаления, но не влияет на конечные результаты процесса, если иметь в виду способность к зачатию, результаты гистеросальпингографии или хронические боли.

Однако потенциальное значение противовоспалительного лечения до сих пор

не получило должной оценки, поскольку преднизолон назначали в относительно низких лозах и использованные одновременно с ним антибиотики были малоэффективны в отношении хламидиозной или анаэробной' инфекции.

Список литературы

Acute Pelvic Inflamatory Disease (PID) 1985 STD Treatment Guidelines. - Morb. Mort. Week. Pep., 1985, 34 (4S), 925.

Eschenbach D. A. et al. Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. — N. Engl. J. Med., 1975, 293, 166.

Falk V. Treatment of acute nontuberculous salpigitis with antibiotics alone and in combination with glucocorticoids. — Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1965, 44(Suppl.), 1.

Falk V. et al. Genital tuberculosis in women. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1980, 138, 974.

Gj^naess H. et al. Pelvic inflammatory disease: Etiologic studies with emphasis on chlamidial infection. — Obstet. Gynecol., 1982, 59, 550.

Henry-Suchet !. et al. Chlamydia trachomatis associated with chronic inflammation in abdominal specimens from women selected for tuboplasty. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1980, 138, 1022.

Jacobsen L., Westrom L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1969, 105, 1088.

Mardh P. A. et al. Chlamydia trachomatis infection in patients with acute salpingitis. — N. Engl. J. Med., 1977, 296, 1377.

МфИее B. R. et al. Pelvic infection after elective abortion associated Chlamydia trachomatis. — Obstet. Gynecol., 1982, 59, 210.

Osser S., Persson K. Epidemiologic and serodiagnostic aspects of chlamydial salpingitis. - Obstet. Gynecol., 1982, 59, 206.

Paavonen J. et al. Comparison of endomelrial biopsy and peritoneal fluid cytologic testing with iaparoscopy in the diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1985, 151, 645.

Stjonh R. K., Brown S. T. (eds.) International symposium on pelvic inflammatory disease. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1980, 138, 845.

Svennsson L. et al. Differences in some clinical and laboratory parameters in acute salpingitis related to culture and serologic findings. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1980, 138, 1017.

Suensson L. et al. Infertility after acute salpingitis — with special reference to Chlamydia trachomatis-associated infections. — Fertil. Steril., 1983, 40, 322.

Thompson S. E. et al. High failure rates in outpatient treatment of salpingitis with either tetracycline alone or penicillin/ampicillin combination. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1985, 152, 635.

Wasserheit.J. N. et al. Microbial causes of proven pelvic inflammatory disease and efficacy of clindamycin with tobramycin. — Ann. Intern. Med. (in press).

Wflner-Hanssen P. et al. Endometrial infection in women with chlamydial salpingitis. — Sex. Transm. Dis., 1982, 9, 84.

ГЛАВА 92

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ИММУНИЗАЦИЯ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

Лоуренс Кори, Роберт Г. Петерсдорф
(Lawrence Carey, Robert G. Petersdorf)

Существуют три основных способа предупреждения инфекционных болезней: 1) ограничение контактов; 2) иммунизация; 3) применение противобактериальных препаратов для предотвращении заражения и размножения возбудителей инфекций. Контакты могут быть уменьшены при ограничении распространении патогенных микроорганизмов, проведении массовой вакцинации, а также

путем изоляции инфицированных лиц. Что касается личной профилактики, самый надежный способ предупреждения инфекционной болезни заключается в обеспечении эффективной иммунизации или химиопрофилактики в отношении специфического возбудителя болезни. В настоящей главе в общем виде представлены современные методы вакцинации и принципы профилактического использования противобактериальных препаратов.

Иммунизация

Иммунитет можно определить как способность организма человека к сопротивлению инфекции или ее преодолению. Он может быть врожденным или приобретенным. Иммунитет ко многим инфекциям вырабатывается в период выздоровления больного или при введении вакцин, приготовленных либо из убитых или живых ослабленных микроорганизмов, вызывающих легкие формы заболевания, либо из специфических антигенов (одного или нескольких) этих микроорганизмов. Таким образом, цель иммунизации состоит в том, чтобы вызвать специфический иммунный ответ на определенный инфекционный агент или его антигены в расчете на то, что в конечном итоге сформируется гуморальный и/или секреторный, и/или клеточный иммунитет. В то время как иммунитет со временем может снизиться, повторное воздействие того же агента вызовет быстрое его повышение в результате усиления реактивности антителообразующих, фагоцитирующих и других иммунокомпетентных клеток (см.. гл. 62).

Ряд возбудителей инфекционных болезней обладают особенностями, препятствующими созданию вакцин против них. Например, известно несколько сотен различающихся по антигенному составу штаммов сальмонелл и риновирусов, что очень затрудняет разработку соответствующих вакцин. Кроме того, входные ворота инфекции и местный иммунитет относятся к важным факторам, влияющим на эффективность введенной парентерально вакцины в отношении как защиты от инфицирования, так и от заболевания. И еще, иммунизация населения может быть затруднена даже при доступности эффективных вакцин в связи со сложностями их хранения и транспортировки.

Общие принципы иммунизации. Путем активной и/или пассивной иммунизации можно предупреждать инфекционные болезни или контролировать их. Активная иммунизация живыми аттенуированными вакцинами вызывает обычно субклинический процесс или умеренно выраженное заболевание, в некоторой степени сходное с инфекцией, против которой она направлена. В целом она создает как местный, так и длительный гуморальный иммунитет. Так называемые убитые или инактивированные вакцины, например против гриппа, бешенства, брюшного тифа и холеры, вызывая иммунитет, не инфекционны. Вместе с тем они обладают некоторыми недостатками, в частности необходимостью парентерального введения больших доз антигена и большим периодом, проходящим от момента его введения до наступления защитного действия. В табл. 92-1 представлена краткая характеристика используемых в настоящее время вакцин.

При использовании любого биологического препарата следует взвешенно подходить к его положительным и отрицательным качествам и необходимо должным образом оценивать каждую вакцину. В то время как иммунизация против ряда инфекций, например дифтерии, столбняка, полиомиелита, показана всем, в других случаях вакцины следует вводить только лицам из группы повышенного риска как заражения, так и осложненного течения болезни. В качестве примера можно указать на ряд вакцин, в частности пневмококковую полисахаридную, гриппозную, против гепатита В, вакцины БЦЖ и менингококковую.

Инактивированные вакцины против разных инфекций можно вводить одновременно в разные области, однако вакцины, часто вызывающие выраженные побочные эффекты, следует вводить, как правило, в разное время. В некоторых вакцинах содержатся следы консервантов или антибиотиков, в отношении которых у реципиентов может быть повышенная чувствительность, и хотя аллергические реакции на них довольно редки, следует всегда тщательно ознакомиться с прилагаемой изготовителями информацией. В живых вирусных вакцинах, приготовленных из вирусов, выращенных в культуре клеток, обычно отсутствуют потенциальные аллергены. Многие виды живых вирусных вакцин, например про-

тив кори, эпидемического паротита и краснухи, можно вводить одновременно. Однако при необходимости многократного введения интервал между введениями должен быть не менее I мес. После введения любого иммунобиологического вещества реципиенту должен быть выдан письменный документ с информацией о том, что именно ему ввели и когда ему необходима очередная прививка.

Противопоказания к вакцинации. При иммунодефицитных болезнях и снижении иммунологических реакций у больных лейкозом, с лимфомой или распространенными злокачественными опухолями, а также после лечения кортикостероидами, алкилирующими препаратами, антиметаболитами и ионизирующей радиацией возможно усиленное размножение вирусов после введения живых аттенуированных вирусных вакцин, поэтому их не следует вводить этим больным. Иммунизацию не проводят при тяжелых лихорадочных состояниях, чтобы избежать обострения основного заболевания в результате возможных побочных реакций на вакцину. Живые аттенуированные вирусные вакцины, как правило, не вводят беременным из-за риска поражения развивающегося плода. Беременность относится к абсолютным противопоказаниям для проведения иммунизации некоторыми видами вакцин, в частности живой аттенуированной вакциной против краснухи. Пассивно приобретенные антитела могут повлиять на эффективность живых аттенуированных вирусных вакцин, поэтому их вводят не ранее чем через 3 мес после пассивной иммунизации.

Иммунизация взрослых. Бо́льшая часть схем иммунизации разработана для новорожденных и детей раннего возраста. В то же время существенная доля заболеваемости, предупреждаемой вакцинацией, и смертности приходится на лиц юношеского возраста и взрослых. В группу повышенного риска инфекций, которые можно предупредить вакцинацией (см. табл. 92-J), часто входят иностранные студенты, иммигранты и беженцы. С целью профилактики или ослабления течения инфекционных болезней вопросы иммунизации должны постоянно находиться в поле зрения всех медицинских работников, обслуживающих взрослое население.

Дифтерия. В результате широкого использования дифтерийного анатоксина заболеваемость дифтерией среди населения США резко снизилась, при этом за период 1980—1982 гг. было зарегистрировано всего 11 случаев заболевания. Вместе с тем у 62 % взрослых в возрасте 18—39 лет и более чем у 50 % лиц в возрасте старше 60 лет уровень циркулирующего в крови дифтерийного антитоксина был ниже вызывающего защитное действие. Миокард и периферическая нервная система при дифтерии страдают в результате воздействия на них экзотоксина, вырабатываемого дифтерийной палочкой (см. гл. 96). Дифтерийный анатоксин представляет собой освобожденный от клеток дифтерийный токсин, обработанный формальдегидом. Количество анатоксина варьирует в разных препаратах, причем его концентрация в препаратах для взрослых ниже, чем в препаратах, предназначенных для детей. Побочные реакции зависят, как полагают, от дозы анатоксина и возраста реципиента. Иммунизация против дифтерии эффективна по меньшей мере в 95 % случаев, что проявляется в снижении как риска заболеваемости, так и частоты тяжелых форм болезни. Дифтерийный анатоксин обеспечивает защиту только против токсина, но не против соматических кори небактерий дифтерии, при этом у привитых лиц возможна локальное развитие инфекции либо на слизистой оболочке дыхательных путей, либо на коже. Нетоксигенные штаммы также могут вызывать умеренно выраженные очаговые формы инфекции.

Всем детям в возрасте до 7 лет должна быть проведена стандартная иммунизация против дифтерии путем введения ДКО', содержащей абсорбированные дифтерийный и столбнячный анатоксины и коклюшную вакцину. Абсорбированные анатоксины получают при добавлении соединений алюминия к инактивированным формалином анатоксинам, при этом они становятся более иммуногенными, чем жидкие (простые) препараты. Детей иммунизируют, вводя им первую дозу вакцины в возрасте до 1 года, вторую— в возрасте 18 мес, а третью — перед поступлением в школу. Для первичной иммунизации детей, которые не переносят коклюшную, вакцину, можно использовать вакцину, не содержащую

' В СССР принято название «адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина» (АКДС). — *Примеч. пер.*

коклюшного компонента (ДС). Поскольку дети старшего возраста и взрослые реже заболевают коклюшем и он протекает у них в легкой форме, для их иммунизации рекомендуется комбинированная вакцина, состоящая из столбнячного и дифтерийного анатоксинов, в которой количество, дифтерийного анатоксина уменьшено до двух флоккулирующих единиц на одну дозу с тем, чтобы предупредить лихорадочные реакции, возможные при повторном введении дифтерийного анатоксина. Эту вакцину (СД) рекомендуется использовать для первичной иммунизации взрослых и детей в возрасте старше 6 лет, а также для ревакцинации с целью как предупреждения столбняка при ранениях, так и профилактики дифтерии. При первичной иммунизации взрослых необходимо внутримышечно ввести три дозы СД, при этом вторую дозу вводят через 1—2 мес после первой, а третью — через 6—12 мес. Затем через каждые 10 лет следует проводить ревакцинацию.

Столбняк (см. гл. 99). Заболеваемость столбняком резко снизилась с тех пор, как в повседневную практику вошло применение столбнячного анатоксина, представляющего собой очищенный от бактерий, обезвреженный формалином, фильтрат культуры столбнячной палочки. Почти исключительно все случаи (ежегодно около 75) заболевания столбняком в США регистрируются среди взрослого населения, либо не иммунизированного вообще, либо прошедших неполный курс иммунизации. Введение двух доз абсорбированного анатоксина или трех доз жидкого анатоксина обычно обеспечивает защитный уровень антител примерно 0,01 ЕД/мл столбнячного анатоксина. Иммунизированная беременная женщина обеспечивает временную защиту своему ребенку, поскольку ее антитела переходят к нему через плаценту. Столбнячный анатоксин можно вводить отдельно либо в комплексе с дифтерийным анатоксином (ДС или СД) или с дифтерийным анатоксином и коклюшной вакциной (ДКС). При раздельном введении первичную иммунизацию жидким анатоксином проводят тремя дозами, интервал между которыми должен быть не менее 1 мес, последующую ревакцинацию проводят через 8—12 мес. Абсорбированную вакцину вводят дважды с интервалом в 1 мес. Настоятельно рекомендуется первичная иммунизация столбнячным анатоксином всех детей и взрослых. Далеко не всегда после клинически выраженного столбняка формируется иммунитет. После раневых инфекций рекомендуется через каждые 5 лет проводить ревакцинации. Рутинные ревакцинации проводят через каждые 10 лет (в возрасте 25, 35, 45 лет). Системные реакции после введения анатоксина (СД) встречаются нечасто. При повторной ревакцинации столбнячным анатоксином через 2—8 ч возможно развитие реакции повышенной чувствительности по типу феномена Артюса. Указания на тяжелые аллергические или неврологические реакции следует считать противопоказанием к последующим ревакцинациям. Местные побочные реакции не исключают проведения ревакцинации в будущем через каждые 10 лет.

Коклюш. Эндемические случаи заболевания коклюшем встречаются во всех странах мира. При этом инфекции осложнения и летальные исходы чаще всего регистрируются среди детей, особенно в возрастной группе до 6 мес. В то время как существуют противоречивые взгляды на применение коклюшной вакцины, ее широкое" использование способствует снижению уровней заболеваемости и летальности при коклюше у новорожденных. Коклюшная инфекция у взрослых и у детей старшего возраста обычно протекает в умеренной форме, в то время как частота общих и местных реакций после вакцинации с возрастом увеличивается. Прививки против коклюша рекомендуют, как правило, проводить детям в возрасте до 1 года. Взрослых и детей в возрасте старше 6 лет иммунизировать не рекомендуется. В исключительных случаях, например лицам, страдающим хроническим легочным заболеванием и контактирующим с ребенком, больным коклюшем, или медицинским работникам, находящимся в очаге вспышки коклюша, полезна ревакцинация адсорбированной коклюшной вакциной в дозе 0,20—0,25 мл.

Полиомиелит (см. гл. 139). Взрослым жителям США проводить рутинную вакцинацию против полиомиелита нет необходимости, поскольку большинство из них иммунны и риск заражения для них незначителен. Однако в условиях высокого риска заражения во время путешествий или при контактах с диким или вакцинным штаммом вируса лицам, восприимчивым к этой инфекции, следует провести первичную иммунизацию вакциной, приготовленной из инактиви-

рованного или из дикого аттенуироваиного штамма полиовируса. В США разрешены к применению как живая аттенуированная полиомиелитная вакцина (ПВ) для приема внутрь, так и инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ). Первичная вакцинация как ПВ, так и ИПВ вызывает развитие иммунитета ко всем трем типам полиовируса более чем у 95 % реципиентов. На практике предпочтение отдается чаще ПВ, чем ИПВ, поскольку ее удобнее использовать и, следовательно, отпадает необходимость в инъекциях. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что ПВ обеспечивает бо́льшую резистентность слизистой оболочки пищеварительного тракта к реинфекции; кроме того, она подавляет одновременную инфекцию, вызванную диким штаммом полиовируса. Эти свойства ПВ особенно важны во время эпидемических вспышек полиомиелита. Лица, иммунизированные ПВ, выделяют вакцинный вирус, при этом возможны случаи его передачи непривитому человеку. В очень редких случаях у лиц, вакцинированных ПВ или контактировавших с вакциной, развивается паралитическая форма полиомиелита. Риск развития связанного с вакцинацией заболевания полиомиелитом составляет один случай на 9 млн реципиентов вакцины и один случай на 7 млн лиц, контактировавших с больными и получивших по этому поводу ПВ. У взрослых по сравнению с детьми относительный риск развития паралитической формы болезни несколько выше. В США используется главным образом трехвалентная вакцина для приема внутрь. В особых обстоятельствах, например при первичной иммунизации восприимчивых взрослых, а также лиц с иммунодефицитными состояниями и имеющих с ними бытовые контакты, рекомендуется вакцинировать ИПВ. Первичную иммунизацию ИПВ осуществляют в четыре приема: три первые дозы вводят с интервалом 1—2 мес, а четвертую (ревакцинирующая)—через 6—12 мес после третьей дозы. Поддержание длительного иммунитета после первичной вакцинации ИПВ обеспечивается путем ревакцинации ею через каждые 2—3 года, либо однократной ревакцинацией ПВ.

Первичную иммунизацию ПВ новорожденных и детей проводят в три приема: первые две дозы вводят с интервалом не менее 6 (предпочтительнее 8) нед, третью через 8—12 мес после введения второй дозы. Ревакцинацию трехвалентной ПВ следует проводить при поступлении ребенка в детский сад или в школу. Рекомендуется дополнительная ревакцинация подростков (в возрасте 11—12 лет) с тем, чтобы обеспечить им дополнительную защиту в зрелом возрасте. Допускается введение аттенуированной ПВ взрослым, которые были вакцинированы в прошлом, а также при невозможности провести им курс ИПВ и если им не противопоказан прием вакцины.

Корь (см. гл. 132). В США благодаря применению коревой вакцины значительно снизился уровень заболеваемости корью, вместе с тем продолжают регистрироваться локальные вспышки, в частности среди подростков и юношей. Летальные исходы и энцефалиты чаще всего встречаются у взрослых, в связи с чем в настоящее время предпринимаются усилия по прекращению вспышек кори как среди детей, так и среди взрослых. Коревая вакцина представляет собой аттенуированную живую вирусную вакцину (Шварца), полученную при пассаже коревого вируса штамма Эдмонстон, выращенного в культуре клеток куриного эмбриона.

Используемая в настоящее время вакцина отличается от прежней, приготовленной из аттенуированных штаммов Эдмонстон, которую вводили вместе с человеческим иммуноглобулином.

Иммунизация вакциной Шварца сопровождается развитием постоянного иммунитета более чем у 95 % реципиентов. Ревакцинация не вызывает каких-либо существенных побочных реакций. Рекомендуется проводить вакцинацию против кори всем лицам, родившимся в период после 1957 г., у которых отсутствует документ о вакцинации в возрасте 1 года и в последующие годы жизни или перенесшим точно установленную корь. В целом лиц, родившихся в период до 1957 г., можно считать иммунными. Во время вспышек кори, рекомендуется иммунизировать всех восприимчивых детей, а также подвергающихся риску заражения юношей и взрослых. Лица, привитые в возрасте до 1 года или привитые убитой коревой вакциной, а спустя 3 мес живой вакциной либо коревой вакциной неустановленного типа в период 1963—1967 гг., должны быть ревакцинированы. Туристов следует вакцинировать до их выезда за пределы США. Повторная им-

Таблица 92-1. **Активная иммунизация взрослых**

Лица, подлежащие иммунизации	Тип вакцины	Способ и частота введения	Примечания
Все взрослые			
Столбняк и дифтерия	Абсорбированный анатоксин	Внутримышечно не реже одного раза каждые 10 лет	Обычно вводится в виде вакцины СД
Полиомиелит	Живая аттенуированная вакцина (ПВ)	Внутрь	Предпочительно использовать в обычных условиях и во время эпидемий
	Инактивированная формалином вакцина (ИПВ)	Внутримышечно	Применяется избирательно для привитых взрослых
Корь, эпидемический паротит, краснуха	Живая аттенуированная вакцина	Однократно подкожно	Коревая вакцина назначается всем взрослым, родившимся после 1957 г.; о показаниях к вакцинации против эпидемического паротита и краснухи см. текст
Женщины детородного возраста			
Вакцинации против краснухи	То же	Однократно подкожно	Вводят женщинам сразу после родов при отсутствии у них специфических антител
Мужчины постпубертатного возраста			
Эпидемический паротит	» »	Подкожно однократно	Вводят с целью профилактики орхитов у восприимчивых лиц при отсутствии у них специфических антител
Лица из групп высокого риска			
Грипп	Инактивированная вакцина	Подкожно ежегодно	Вводят с целью снижения уровня заболеваемости и смертности в группах высокого риска, частоты постгриппозных осложнений, например при хронических болезнях сердца и легких, и лицам в возрасте старше 65 лет
Пневмококковая инфекция	Очищенная полисахаридная вакцина	Подкожно однократно	То же, что и при введении гриппозной вакцины, а также при функциональной или послеоперационной аспленни, агаммаглобулинемии, циррозе, множественной миеломе и нефротическом синдроме

Продолжение

Лица, подлежащие иммунизации	Тип вакцины	Способ и частота введения	Примечания
Гепатит В	Очищенная фракционированная вакцина	Три дозы внутримышечно с интервалом 1 и 6 мес	Вводят лицам из групп высокого риска заражения гепатитом В, в частности при контактах с больным, переливании больших количеств факторов свертывания крови, больным наркоманией, мужчинам-гомосексуалистам и отдельным группам сотрудников лечебных и стоматологических учреждений
Инфекция, вызываемая гемофильной палочкой типа В	Очищенный капсульный полисахарид	Подкожно однократно	Вводят обычно детям в возрасте старше 2 лет и детям в возрасте 18—24 мес, посещающим ясли, взрослым при высоком риске заражения тяжелой формой инфекции, например при асплении, гипогамма глобулинемии
Находящиеся в очагах эпидемических вспышек			
Менингококковая инфекция	Очищенный капсульный полисахарид	То же	С целью борьбы с эпидемическими вспышками и в качестве дополнительного к химиопрофилактике средства при бытовых контактах
Корь	Живая аттенуированная вакцина	» »	Вводят при эпидемических вспышках, а также юношам и лицам молодого возраста
Вакцинация БЦЖ	То же	Подкожно или внутрикожно однократно	Вводят лицам с повышенным риском повторного заражения туберкулезом или постоянно контактирующим с больными, выделяющими инфицированную мокроту
Аденовирусная инфекция	Живая аттенуированная бивалентная вакцина (типы 4 и 7)	Внутрь	Вводят только новобранцам в вооруженные силы
Брюшной тиф	Инактивированные бактерии	Подкожно две дозы	Показана при бытовых контактах с установленными носителями брюшнотифозной палочки
Краснуха	Живая аттенуированная вакцина	Подкожно однократно	При вспышках краснухи среди подростков и лиц молодого возраста

Продолжение

Лица, подлежащие иммунизации	Тип вакцины	Способ и частота введения	Примечания
Лица выезжающие в зарубежные страны			
Оспа	Живой вирус коровьей оспы	Внутрикожно через каждые 3—5 лет	Показания к введению гражданским лицам отсутствуют
Желтая лихорадка	Живая аттенуированная вакцина	Подкожно каждые 10 лет	Вводят в специальных пунктах
Холера	Инактивированная фенолом суспензия холерных вибрионов	Подкожно примерно через 6 мес	Эффективна только в 50 % случаев, не влияет на передачу инфекции
Брюшной тиф	Инактивированные бактерии	Подкожно в половинной дозе с интервалом в 4 нед	При обычном риске заражения эффективность составляет 70—90 %
Чума	Инактивированные формальдегидом палочки чумы	Внутримышечно трижды: 1-я доза 1 мл, 2-я доза 0,2 мл через 4 нед, 3-я доза 0,2 мл через 5 мес	Иммунизация работников сельского хозяйства, проживающих в эндемичных районах
Полиомиелит	ПВ или ИПВ	См. текст	Непривитые взрослые должны пройти полный курс первичной иммунизации или получить не менее двух доз ИПВ с интервалом в 1 мес, в противном случае рекомендуется ввести однократно ПВ; при поездке иммунизированного человека в регион высокого риска заражения ему рекомендуется ввести одну дозу ПВ или МП
Японский энцефалит	Инактивированная очищенная вакцина, приготовленная из мозга мышей	Дважды внутримышечно с интервалом 7—10 дней	В США не разрешена к применению
Гепатит А	Сывороточный иммуноглобулин	Внутримышечно через каждые 3 мес	См. раздел «Пассивная иммунизация»

мунизация живой коревой вакциной не влечет за собой никакого риска для" тех, кто ранее переболел корью или был вакцинирован.

Примерно у 15 % вакцинированных детей через 5—12 дней после прививки наступает лихорадочное состояние, продолжающееся в течение до 5 дней. У лиц, привитых ранее убитой вакциной, на месте инъекции возможно образование ограниченного инфильтрата и отека.

Иммунизация женщин детородного возраста. Краснуха (см. гл. 33). Цель вакцинации против краснухи состоит в предупреждении поражения плода ее вирусом. Прямым путем к достижению этой цели была бы иммунизация всех женщин до наступления беременности. Однако на практике такой подход оказался непригодным ввиду того, что весьма трудно исключить беременность у женщины в момент проведения вакцинации и повышенного риска сочетания симптомов инфекции в результате естественного заражения и самой вакцинации. Поскольку дети представляют собой важнейший источник заражения беременной женщины, обычно рекомендуется иммунизировать всех детей в возрасте старше I года. При применении вместе с коревым антигеном вакцину против краснухи следует вводить ребенку в возрасте примерно 15 мес для того, чтобы достичь максимального уровня сероконверсии в отношении кори.

С тех пор как в 1969 г. было разрешено применение вакцины против краснухи, заболеваемость ею стала непрерывно снижаться. Однако в США в течение этого периода было зарегистрировано 954 случая врожденной краснухи. Примерно 10—15% лиц молодого возраста восприимчивы к краснухе, при этом ее вспышки регистрируются в университетах и других общественных и производственных организациях, в которых повышен риск заболевания, в частности в больницах. Введение планового обследования на предмет выявления антител к возбудителю краснухи у всех вступающих в брак способствовало бы выявлению восприимчивых женщин до наступления первой беременности. Рекомендуется обследовать женщин в дородовом и/или предродовом периоде и вакцинировать восприимчивых к болезни сразу же после родов. Рекомендуется также вакцинировать против краснухи медицинских работников как мужчин, так и женщин, контактирующих с беременными.

Вакцина против краснухи готовится на культурах клеток, вводят ее подкожно. После введения первой дозы вакцины антитела вырабатываются примерно у 95 % восприимчивых лиц. При их контакте с вакцинированным человеком риск передачи инфекции отсутствует. В 1983 г. под наблюдением находилось 214 восприимчивых беременных, непреднамеренно (по недосмотру) вакцинированных за 3 мес до зачатия или после него, у которых роды произошли в обычные сроки. Ни у одного из новорожденных не было отмечено типичных для краснухи уродств. Однако инфицирование плода вакциноподобным вирусом краснухи может вызвать патологические изменения в развивающихся органах. Полагают, что при инфицировании вакцинным вирусом тератогенный риск значительно ниже, чем при инфицировании «диким» вирусом. В тех случаях, когда беременной по халатности вводят вакцину или женщина беременеет в течение 3 мес после вакцинации, ее следует предупредить о возможном риске (3 %) врожденного инфицированного плода и синдрома врожденной краснухи.

Вакцинация беременных. Если во время беременности появляются показания для введения вакцины или анатоксина, рекомендуется воздержаться от иммунизации до II или III триместра, чтобы свести к минимуму обеспокоенность по поводу возможных тератогенных последствий. Беременные, ранее не привитые против столбняка или дифтерии, должны получить две дозы СД. Прошедшие неполный курс первичной иммунизации должны завершить его. Беременных можно ревакцинировать СД. В то время как живые вирусные вакцины беременным обычно не вводят, при необходимости в целях экстренной профилактики полиомиелита или желтой лихорадки можно ввести соответствующую вакцину. Если вакцинация против желтой лихорадки требуется только в связи с туристической поездкой, то можно получить документ о непроведении ее по медицинским показаниям. Беременность не служит противопоказанием к введению при необходимости человеческого иммуноглобулина и инактивированных вакцин против таких инфекций, как гепатит В, грипп и бешенство.

Вакцинация восприимчивых мужчин молодого возраста. Эпидемический паротит (см. гл. 141). Это заболевание встречается главным образом

среди детей школьного возраста, юноши и взрослые заболевают примерно в 15 % случаев. В большей части случаев заболевание протекает субклинически или спонтанно разрешается. Менингоэнцефалиты встречаются примерно у 15 % больных, протекают обычно доброкачественно, без осложнений, хотя иногда (примерно 1:15000) может страдать слуховой нерв и наступает глухота. Примерно у 20 % мужчин молодого возраста возможно развитие орхита, обычно одностороннего. Бесплодие после перенесенного орхита наступает редко. С 1967 г. доступной стала живая аттенуированная вакцина (штамм Джерил--Линн), приготовленная в культуре клеток куриного эмбриона. Вакцинация против эпидемического паротита рекомендуется всем детям в возрасте старше 1 года, особенно подросткам в период полового созревания, а также юношам и взрослым, в частности мужчинам, не перенесшим паротита или при отсутствии у них серологических доказательств специфического иммунитета. По результатам кожных проб нельзя **с** уверенностью установить перенесенный паротит (анамнестические данные). Живая вакцина не вызывает каких-либо осложнений при введении лицам, переболевшим паротитом или ранее иммунизированным. Вакцину вводят однократно подкожно. В течение последующих 12 лет после вакцинации обеспечивается как стойкий иммунитет, так и достаточный уровень антител. Весьма редко после вакцинации человек заболевает паротитом. Вакцину не следует вводить лицам с острым лихорадочным заболеванием или повышенной чувствительностью к яйцам, а также онкологическим больным, получающим иммунодепрессивные препараты, и беременным. Установлено, что вакцинный вирус паротита проникает в плаценту, однако выделить его из тканей плода не удалось.

Вакцинация при хронических болезнях сердца, легких, обмена веществ. Грипп (см. гл. 130). В США случаи заболевания гриппом регистрируются ежегодно, однако уровень заболеваемости и места его географического распространения меняются. На этом фоне периодически регистрируют эпидемические вспышки. Большую их часть вызывает вирус гриппа типа А, меньшую — вирус тина В. Важно подчеркнуть, что во время эпидемий, вызванных вирусом гриппа А, более высоки по сравнению с предполагаемыми обычно показатели смертности. Так, в США в течение 12-недельной эпидемии, вызванной азиатским вирусом гриппа в 1957- 1958 гг., было зарегистрировано почти на 70 000 случаев смерти больше, чем обычно. Во время большинства эпидемий число случаев смерти превышает на 10 000 -20 000. Лиц из групп риска госпитализируют в 2—5 раз чаще. Во время эпидемий гриппа умирают главным образом лица, страдающие хроническими сердечно-сосудистыми болезнями, болезнями легких, почек, нарушениями обмена веществ и иммунной системы. Результаты эпидемиологических обследований свидетельствуют о том, что почти 50% лиц пожилого возраста находились в условиях высокого риска, однако из них вакцинированными были всего 25 %. Доказано, что иммунизация лиц из групп высокого риска приводит к снижению уровня смертности и уменьшению частоты осложнений. Всеобщая иммунизация населения не имеет достаточного обоснования в качестве политики общественного здравоохранения, поскольку приобретенный иммунитет при этом сохраняется в течение непродолжительного времени из-за антигенной изменчивости вируса и кратковременной реакции антител на инактивированную вакцину, равно как и из-за редкости тяжелых инфекций у здоровых лиц.

Гриппозные вакцины готовят из инактивированных компонентов тех типов вируса гриппа, которые преобладают на конкретной территории. Вакцина обычно содержит прототипы антигенов вируса гриппа типов А и В. Существуют два типа вакцин из цельных вирусов и вакцины из расщепленных, или фракционированных, вирусов. В общем вакцины из цельных вирусов более иммуногенны, но в то же время они и несколько более реактогенны, чем вакцины из фракционированных вирусов. Результаты изучения вакцин того и другого типа указывают на то, что они эффективны в 60—90 % случаев в зависимости от состава обследованных групп населения и соотношения штаммов вируса, вызвавшего эпидемию и входящего в состав вакцины. Взрослым можно вводить оба типа вакцин, тогда как из-за большой частоты лихорадочных реакций детям в возрасте до 12 лет следует вводить две дозы вакцин из фракционированного вируса с интервалом примерно 3—6 нед. Вакцинацию обычно проводят в осеннее время года, путь введения — под кожу. В то время как при внутрикожном введении вакцины гуморальная реакция антител, возможно, будет наиболее выражена, убедительных

клинических данных о преимуществах этого пути введения вакцины не существует. Лицам с повышенной чувствительностью к яйцам и яичному белку не следует вводить вакцину, поскольку даже после зонального центрифугирования в инактивированной вакцине остаются следы яичного белка. Выраженные побочные реакции на гриппозную вакцину развиваются редко. У реципиентов гриппозной вакцины, приготовленной из свиного штамма вируса гриппа А/Нью Джерси/76, отмечен повышенный риск развития синдрома Ландри—Гийена—Барре (10 из 1 млн вакцинированных). Это в 5—6 раз превышает число заболевших из группы невакцинированных лиц, однако при использовании новейших гриппозных вакцин (не из свиных штаммов) повышенного риска развития синдрома Ландри—Гийена—Барре не отмечено.

Дешевизна, эффективность и слабая реактогенность гриппозной вакцины позволяют применять ее с целью профилактики. К эффективным средствам профилактики гриппа относится амантадина гидрохлорид, особенно в периоды между эпидемиями. При несостоявшейся по тем или иным причинам очередной ежегодной вакцинации лица из группы риска должны принимать по 100 мг амантадина гидрохлорида дважды в сутки в течение всего периода, пока встречаются случаи заболевания гриппом, вызванным вирусом типа А, либо до тех пор, пока у них не разовьется после введения вакцины достаточный иммунитет.

Пневмококковая вакцина (см. гл. 93). Несмотря на лечение антибиотиками, уровни заболеваемости и смертности от. пневмококковой инфекции остаются актуальной проблемой. Пневмококковый сепсис, по-видимому, чаще развивается у больных с серповидно-клеточной анемией, при анатомической или функциональной спленомегалии, агаммаглобулинемии, сахарном диабете, хронических сердечно-легочных болезнях, а также после трансплантации органов; как правило, в этих случаях показана вакцинация. Пневмококковую вакцину можно было бы с успехом использовать и в ряде других ситуаций, например в закрытых контингентах, среди членов которых системные пневмококковые болезни встречаются как эпидемически, так и эндемически, либо в случае устойчивости пневмококков к антибиотикам.

В США разрешена к применению пневмококковая полисахаридная вакцина, содержащая очищенный капсульный антиген, выделенный раздельно из 23 типов пневмококков (датские типы 1, 2, 3, 4, 5, 6F, 8, 9N, 9V, 10A, НА, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 23F и 33F). В США эти 23 типа ответственны примерно за 87 % случаев пневмококкового сепсиса. Одна доза вакцины содержит 25 мг каждого типа полисахарида. У большинства взрослых и почти у всех детей в возрасте старше 2 лет через 2—3 нед после введения вакцины появляется значительный уровень гуморальных антител. Иммунитет вырабатывается только против тех типов пневмококков, из которых была приготовлена вакцина, хотя теоретически возможна перекрестная защита в отношении иммунологически сходных типов. Длительность защитного эффекта неизвестна, однако повышенный уровень антител, по-видимому, сохраняется в течение 3—5 лет после иммунизации. Ревакцинацию проводить не рекомендуется, поскольку при этом возможны выраженные побочные местные реакции. Лицам, получившим ранее тетрадекавалентную (из 14 типов) вакцину, не следует вводить более новую 23-валентную. Благодаря вакцинации уменьшается вероятность инфицирования носоглотки пневмококками. Отсутствуют указания на относительное увеличение частоты бактериальных инфекций другой этиологии среди реципиентов вакцины. Вакцинация уменьшает, по-видимому, примерно в 70 % случаев частоту пневмококковых пневмоний и бактериемии, вызываемых теми типами пневмококков, из которых приготовлена вакцина. У лиц с циррозом печени или почечной недостаточностью эффективность вакцины может быть несколько меньшей. За последние 5 лет $^{2}/_{3}$ больных с тяжелыми болезнями, вызванными пневмококками, были госпитализированы. Это указывает на то, что необходимо вакцинировать госпитализированных лиц из группы высокого риска. Примерно у $^{1}/_{2}$ больных в месте инъекции отмечается эритема и болезненность. Лихорадка и миалгии у реципиентов регистрируются менее чем в 1 % случаев. Очень редки выраженные побочные реакции (примерно 5 на 1 млн вакцинированных).

Вакцина против гепатита В. Вакцина против гепатита В представляет собой инактивированную фракцию поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). Ее готовят путем концентрации, очистки и инактивации

вируса гепатита В из донорской крови человека, у которого достаточно высок титр HB_sA в плазме. Вакцина содержит 20 мкг/мл белка HB_sA. Вакцинировать человека рекомендуется тремя дозами по 1 мл с интервалом I- 6 мес. Новорожденным и детям в возрасте 3 мес — 9 лет рекомендуется вводить по 0,5 мл (10 мкг) вакцины. Больным с иммуносупрессивным состоянием или после проведения гемодиализа ее следует ввести трижды по 40 мкг. После полного курса вакцинации более чем у 90 % реципиентов вакцины, как взрослых, так и детей, можно обнаружить антитела к вирусу гепатита. Вакцину вводят в область дельтовидной мышцы, поскольку при инъекции в ягодичные мышцы скорость сероконверсии ниже. Защитный эффект вакцины при ее использовании в целях профилактики заболевания составил примерно 95 % у мужчин-гомосексуалистов, 90 % у медицинских работников отделений гемодиализа в эндемичных по гепатиту В районах и 75 % у больных с хронической почечной недостаточностью, леченных гемодиализом в эндемичных районах. Данные о продолжительности защитного эффекта вакцинации и необходимости ревакцинации отсутствуют.

Учитывая дороговизну и ограниченную доступность вакцины, стратегия вакцинации основывается на выборочной иммунизации лиц из групп высокого риска. К ним относятся находившиеся в бытовых и сексуальных контактах с больным с острым и/или хроническим гепатитом В, пользующиеся шприцами наркоманы, мужчины-гомосексуалисты, больные, которым необходимо введение концентрированных препаратов свертывающих факторов крови и переливание больших объемов крови, больные и персонал институтов и отделений гемодиализа, дети, рожденные от женщин-носителей HB<Ag, а также контингенты лиц, находящиеся в местах, эндемичных по гепатиту В. Выборочно следует вакцинировать также медицинских работников, работающих с кровью и ее препаратами, ухаживающих за больными, тесно контактирующих с больными гепатитом В или препаратами крови врачей и стоматологов. Их необходимо вакцинировать как можно раньше после того, как они приступили к работе в условиях повышенного риска. Эта вакцина, по-видимому, не влияет на носителей HB^Ag и на течение хронической формы гепатита.

В ряде клинических ситуаций, например с целью профилактики детей, рожденных от женщин, больных острым или хроническим гепатитом В, половых партнеров больных острым или хроническим гепатитом В или лиц, пользовавшихся иглой после ее использования носителем HB_sAg, полезно было бы одновременно вводить иммуноглобулин гепатита В (HBIG) и нротивогепатитную вакцину. При введении HBIG и вакцины в разные участки тела, по-видимому, не нарушается последующая выработка анти-HBs, при этом после сочетанного введения HBV и HBIG необходимо, как полагают, повторно ввести HBIG.

Вакцина против инфекции, вызываемой гемоглобинефильной палочкой (см. гл. 109). Инфекция, вызванная H. influenzae типа В, относится преимущественно к болезням детского возраста. Заболевают, как правило, дети в возрасте 6—12 мес. Дети в возрасте старше 5 лет обычно не инфицируются. Полисахаридная вакцина против этой инфекции недавно разрешена к применению в США у всех детей в возрасте 24 мес. Ее можно вводить уже в возрасте 18 мес ребенку из группы высокого риска, например посещающим ясли. Данных об эффективности вакцинации детей старшего возраста и взрослых недостаточно. Вакцинировать следует детей с хроническими заболеваниями, связанными с высоким риском развития болезней типа В, таких как гаммаглобулинемия, аспления, болезнь Ходжкина.

Вакцины, эффективные при эпидемических вспышках болезней. Менингококковая вакцина (см. гл. 103). Менингококковая инфекция эндемична во всех странах мира. Иногда она распространяется в виде эпидемий. В США она встречается спорадически среди гражданского населения; в большей части случаев ее вызывает менингококк серогруппы В, реже С и W-135. Вторичные случаи заболевания чаще регистрируются при бытовых контактах, нежели в общей популяции, поэтому основной метод уменьшения риска инфекции у находившихся в тесном контакте лиц заключается в рациональной ее профилактике антибиотиками. Вакцины используются для купирования вспышек инфекции, вызванной менингококками группы А и С, поэтому, если ее причиной служат эти возбудители, необходимо выявить лиц высокого риска с целью их иммунизации. Вакцинацию следует рассматривать как дополнительное средство профи-

лактики (на фоне антибиотиков) заболевания лиц после их бытовых контактов с больными менингококковой инфекцией, вызванной возбудителями серогрупп Л, С, Y или W-135. Поскольку 50 % случаев вторичного заболевания в семьях регистрируется через 5 дней и позднее после заболевания первого члена семьи, этого времени бывает достаточно для проявления защитного эффекта вакцинации при неэффективности профилактики антибиотиками.

В США разрешены для выборочного применения две менингококковые полисахаридные вакцины: двухвалентная А—С и четырехвалентная А, С, Y и W-135. Эти вакцины отличаются по химической структуре антигенов, представляют собой очищенные капсулярные полисахариды и вызывают развитие специфического иммунитета к соответствующим серологическим группам возбудителя. Вакцину вводят парентерально однократно. Побочные реакции заключаются в ограниченной эритеме в течение 1—2 дней. Вакцина, по-видимому, эффективна при введении детям всех возрастных групп старше 1 года; вместе с тем имеются убедительные свидетельства о ее эффективности и у детей в возрасте 3 мес. Данные о продолжительности иммунитета и необходимости ревакцинации отсутствуют.

Вакцина БЦЖ. В США мероприятия по борьбе с туберкулезом направлены на раннее выявление активного заболевания и лечение больного, а также на химиопрофилактику изониазидом. Вводить вакцину рекомендуется неинфицированным лицам (при отрицательной кожной пробе после инъекции 5 ЕД туберкулина), часто контактирующим с нелеченными или недостаточно леченными больными или носителями устойчивых штаммов возбудителя, а также медицинским работникам или лицам, ежегодная заболеваемость среди которых превышает 1 %, несмотря на проведение лечебных и профилактических мероприятий. Защитный эффект вакцины относителен и не отличается ни длительностью, ни стабильностью. Через 2—3 мес реципиентам вакцины БЦЖ следует повторить кожную пробу: при ее отрицательных результатах их ревакцинируют. Всемирная организация здравоохранения рекомендует вводить вакцину внутрикожно, однако можно использовать и накожный метод. Примерно у 1 % реципиентов на месте введения вакцины появляется довольно глубокое изъязвление. Вакцину не следует назначать лицам с иммунодефицитным состоянием и беременным, несмотря на то что данные о ее вредном воздействии на плод отсутствуют.

Аденовирусная вакцина. Эпидемические вспышки острых респираторных болезней, вызванных аденовирусами серотипов 4 или 7, регистрируются почти исключительно среди военнообязанных новобранцев. В настоящее время выпускается эффективная аттенуированная аденовирусная вакцина для приема внутрь, но поскольку клинически выраженные аденовирусные инфекции не повышают уровней заболеваемости и смертности среди гражданского населения, вакцинировать его не рекомендуется.

Брюшнотифозная вакцина. В США в обычных условиях брюшнотифозную вакцину не назначают. Вместе с тем рекомендуется проводить селективную иммунизацию лиц, находящихся в бытовых контактах с установленными носителями брюшнотифозной палочки, или туристов, выезжающих в страны, эндемичные по брюшному тифу. Введение брюшнотифозной вакцины в общем не обязательно лицам, находящимся в зоне наводнения или других стихийных бедствий или проживающим в сельской местности в летних палаточных лагерях. Брюшнотифозная вакцина представляет собой приготовленный разными методами препарат из цельных убитых концентрированных брюшнотифозных палочек с добавлением консерванта. Согласно-указаниям изготовителей, следует вводить две дозы по 0,5 мл подкожно или 0,1 мл внутрикожно. Через каждые 3 года (или более) рекомендуется ревакцинация. Возможно появление местных реакций, например ревакцинация. Возможно появление местных реакций, например покраснение и уплотнение, а также умеренно выраженное лихорадочное состояние в течение суток. В контролируемых исследованиях показано, что вакцина в 70—90 % случаев обеспечивает защитный клинический эффект. При попадании слишком больших количеств возбудителя возможно ослабление иммунитета, что сопровождается локализованным повреждением желудочно-кишечного тракта и диареей. Полученная недавно брюшнотифозная вакцина для приема внутрь обеспечивает защитное действие, ее намного проще применять, особенно в эндемичных регионах.

Вакцинация лиц, выезжающих за рубеж. Иммунизация выезжающих в зарубежные страны туристов преследует две цели: 1) выполнение предъявляемых странами требований в соответствии с международными правилами о профилактике и распространении болезней (например, желтой лихорадки, холеры и оспы); 2) охрана здоровья самих туристов.

Вакцинация против оспы (см. гл. 134). В мае 1980 г. ВОЗ объявила о том, что оспа на земном шаре ликвидирована. В настоящее время ни одна страна не требует свидетельства о проведении вакцинации против оспы в качестве условия для въезда в нее иностранных туристов. В США в мае 1983 г. было прекращено введение оспенной вакцины гражданскому населению. Вакцинация против оспы рекомендуется только лицам, работающим с вирусами оспы в специальных лабораториях. Оспенную вакцину не следует применять для лечения бородавок или профилактики рецидивов инфекции вирусом простого герпеса.

Вакцинация против желтой лихорадки. Администрация многих стран требует свидетельства о вакцинации против желтой лихорадки у лиц в возрасте старше 6 мес, в течение предыдущих 6 дней находившихся в стране, в которой регистрируются случаи заболевания ею (Южная Америка и Африка). Поскольку эти требования меняются и часто различаются в зависимости от длительности пребывания в стране, эндемичной по заболеванию, все намеревающиеся посетить ее должны получить перед поездкой необходимую информацию в соответствующих медицинских учреждениях либо у представителей международных авиакомпаний. Вакцинация против желтой лихорадки должна проводиться в специальных центрах. Свидетельство о вакцинации годно в течение 10 лет, вступая в силу через 10 дней, после введения вакцины. В США разрешена к применению только живая аттенуированная вакцина, приготовленная на куриных эмбрионах. Ее вводят подкожно в дозе 0,5 мл. В 10 % случаев у реципиентов наступает лихорадочное состояние, появляется чувство разбитости, однако серьезные осложнения, например энцефалит, встречаются редко. Беременных, как правило, не следует вакцинировать живым аттенуированным вирусом, вместе с тем, поскольку риск для плода весьма невелик, при предстоящей поездке в страны с высоким риском заражения их необходимо иммунизировать. Больных с тяжелыми "фоновыми заболеваниями, например лейкозом, или лиц, получающих иммунодепрессивные препараты, иммунизировать не следует.

Вакцинация против холеры (см. гл. 115). При поездках в страны Ближнего Востока, Азии и Африки у туристов могут потребовать свидетельство о проведении вакцинации против холеры. В связи с этим их следует вакцинировать за 1 мес до выезда. Как правило, необходимый эффект достигается при проведении одного первичного курса иммунизации или путем ревакцинации. Для туристов, проживающих в нормальных условиях, риск заражения холерой невелик, а доступные в настоящее время вакцины эффективны всего в 50 % случаев, их защитное действие продолжается в течение всего 3—5 мес. Вакцины против холеры не предупреждают передачи инфекции.

Вакцинация против брюшноготифа. Туристы, собирающиеся посетить страны с низким санитарным уровнем, возможно, изъявят желание получить брюшнотифозную вакцину. Однако к наиболее предпочтительным методам профилактики брюшноготифа относится использование доброкачественных продуктов питания и воды.

Вакцинация против японского энцефалита (см. гл. 143). Среди туристов встречаются случаи заболевания японским энцефалитом. В Японии выпускается эффективная инактивированная вакцина, приготовленная из мозговой ткани зараженных мышей. В США она не разрешена для широкого применения, однако ее можно получить для исследовательских целей в центре по борьбе с болезнями. Вакцинация показана лицам, планирующим совершить поездку на 3 нед или более в регионы в период повышения в них уровня заболеваемости энцефалитом при условии, что совершающий поездку будет много ездить по сельским районам, в которых много комаров — переносчиков инфекции. При кратковременном посещении городов в этих регионах вакцинация необязательна.

Вакцинация против чумы (см. гл. 114). Иммунизацию против заболевания чумой рекомендуется проводить только лабораторным работникам и, например, добровольцам из Корпуса мира или агрономам, проживающим в энзоотичных или эпидемичных районах, где трудно избежать контактов с гры-

зунами или блохами. Туристам при посещении эндемичных по чуме стран вводить противочумную вакцину не требуется.

Предупреждение заражения лиц особо опасных профессий. Как правило, следует заранее вакцинировать сотрудников лабораторий или полевых служб, которые по роду своей деятельности подвергаются особому риску заражения инфекциями, которые можно предупредить путем иммунизации. Например, следует вакцинировать работников лабораторий, контактирующих с возбудителями бешенства, чумы, оспы, риккетсиозов, желтой лихорадки или венесуэльского или восточного лошадиного энцефалита, сибирской язвы, туляремии. Профессиональный риск заражения инфекционными болезнями требует проведения предварительной иммунизации: против бешенства ветеринаров, спелеологов и других лиц, у которых возможны контакты с потенциально бешеными собаками, кошками, скунсами, лисами и летучими мышами; против чумы полевых работников в эндемичных районах; против сибирской язвы работников предприятий, на которых обрабатываются кожа, волосы, костная мука и шерсть животных, потенциально опасных в отношении инфекции.

Пассивная иммунизация. В целях профилактики инфекционных болезней и лечения больных можно использовать также пассивную иммунизацию, которая основана на введении готовых антител, полученных от человека или животного после активной иммунизации. Ввиду возможности появления у реципиентов аллергических реакций при введении антисывороток животных более предпочтительно использовать антисыворотку человека. Иммунитет после пассивной иммунизации непродолжителен. Антитела, как правило, не воздействуют на внутриклеточные вирусы, а уже при развившейся инфекции роль антител сводится к тому, чтобы сдерживать дальнейшее распространение вирусов.

Гепатит А (см. гл. 247). Сывороточный иммуноглобулин, введенный до заражения или в инкубационном периоде гепатита А, в 80—90 % случаев предупреждает его развитие или смягчает течение заболевания. Профилактический эффект наиболее выражен при его введении в раннем инкубационном периоде, поэтому не рекомендуется назначать его через 2 нед от момента заражения или начала клинических проявлений болезни. Сывороточный иммуноглобулин рекомендуется вводить лицам, не имевшим бытовые контакты с больным гепатитом А, однако имевшим контакты в школе, больнице или других учреждениях. В тех случаях, когда в организованных коллективах периодически бывают вспышки гепатита А, введение иммуноглобулина членам коллектива может ограничить распространение инфекции. Человеку, контактировавшему с больным, с профилактической целью его вводят в количестве 0,02 мл/кг.

Для выезжающих из США туристов риск заражения гепатитом А невелик. Однако туристам, направляющимся в тропики или развивающиеся страны и путешествующим вдали от известных туристских маршрутов, следует, по-видимому, ввести сывороточный иммуноглобулин. Если время пребывания в районах риска заражения составляет 2—3 мес, его рекомендуется вводить туристам однократно внутримышечно в дозе 0,02 мл/кг, если же оно превышает 3 мес, введение повторяют каждые 5 мес по 0,06 мг/кг. Доступны специальные препараты иммуноглобулина для внутривенного введения с профилактической целью лицам, которым противопоказаны внутримышечные инъекции из-за тромбоцитопении и геморрагических болезней. Необходимо строго выполнять указания производителей в отношении доз и путей введения препарата.

Гепатит В (см. гл. 85, 247). Иммуноглобулин против гепатита В отдельно или в сочетании с соответствующей вакциной используется в профилактических целях при риске заражения. Мнения об относительной эффективности и целесообразности назначения иммуноглобулина, содержащего антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (анти-HBs), или гипериммунного глобулина, содержащего в высоком титре анти-HBs (иммуноглобулин против гепатита В), противоречивы. Последний рекомендуют вводить восприимчивым медицинским, работникам, кровь которых отрицательна по анти-HBs и которые контактируют с сероположительной кровью доноров. Идеально было бы в течение 48 ч после возможного заражения ввести его однократно в дозе 0,06 мл/кг, или 5 мл, взрослому. В связи с дешевизной и, возможно, большей эффективностью при профилактике гепатита ни А ни В сывороточный иммуноглобулин можно вводить восприимчивым лицам при возможности их парентерального заражения.

В течение ¦ пол носи[1] возможного заряжения следует также провести иммунизацию троекратным введением вакцины против гепатита В. Вакцину и иммуноглобулин можно вводить одновременно, но и разные участки тела. Лицам, которые не изъявили желания получить вакцину против гепатита В. следует ввести ч<'рез I мое вторую дозу иммуноглобулина. В 90 % случаен иммуно! лобулин и вакцина против гепатита В, введенные детям, родившимся от женщин, больных острым ИЛИ хроническим гепатитом В, предупреждают хроническое заболевание. Иммуноглобулин необходимо ввести ребенку в ючение 24 ч после рождения (предпочтительнее сразу же в ротпльном зало), а затем в течение 1 й недели жизни провести вакцинацию. При риске заражения от мужчины-гомосексуалиста, кровь которого сероположительна но НВ.Ац. восприимчивому человеку вводят однократно иммуноглобулин в течение 14 дней после полового контакта, затем ею вакцинируют. При гетеросексуальных контактах с больным острым гепати том рекомендуется однократное введение иммуноглобулина. Коли источник инфекции остается серопо.тожите.тьным по НВ-Лц в течение *Л* мое и контакты с ним продолжаются, следут подумать о повторном введении иммуногюбулина и проведении вакцинации.

С ы в о р о т о ч и ы Ѣ и м ч ѵ н о г л о б у л и н и р о т и в в о т р я и о й о с и ы и о п о я с ы в а к) ш с г о г е р м о с а. Введение этого иммуноглобулина восприимчивому человеку со сниженным иммунитетом не позднее 72 ч носче ого контакта с источником инфекции может предупредить или смягчить течение бо-,'кмни. *В* гл. ЧІ> приведены показании к назначению иммуноглобулина. Он не показан при активной герпетической инфекции или взрослым, перенесшим ветряную оспу.

Л и ф г с [I и й н *и* й и н і и т о к с и н (см. гл. 9Ы. С профилактической точки зрения дифтерийный антитоксин может быть эффективным при бессимптомной инфекции у неимчунных лип. контактировавших в быг\ с больным на фоне: I | приема таблеток эритромицина либо внутримышечного введения бензатинопой соли пенициллина; 2) иммунизации дифтерийным анатоксином. При решении вопроса о его применении следит помнить о возможности развития сывороточной болезни, тем более что примерно 20 % риск в прошлом заражения дифтерией при бытовых контактах с наступлением *ры антибиотиков стал практически несущественным.

С т о л б н я ч н ы й и м м у н о г л о б у л и н (см. гл. 99). Этот иммуноглобулин становится препаратом выбора при инфицированных ранах у лиц, у кото ры.\ отсутствуют или неполны данные я предшествующей специфической иммунизации. В настоящее время с профилактической целью ого рекомендуется вводить внутримышечно в .юзе 250- 1000 ЕД. Он не влияет па первичный иммунный ответ на введенный одновременно, но в другой участок тела, столбнячный анатоксин.

Г> о НІ о н о т в о (см. гл. 142). Профилактика после контакта с возможным источником инфекции заключается в проведении как пассивной, так и активной иммунизации. Более предпочтительно использование человеческого антирабического иммуноглобулина в дозе 20 А\К/кг. причем одну ее половину вводят внутримышечно, другую - внутривенно.

К о к л ю in (см. гл. К)[1].)). Гипериммунный коклюшный глобулин, по видимому, малоаффективен в качестве профчлак! ического средства при введении не вакцинированным восприимчивым новорожденным

К о р ь (см. гл. |.')2). Сывороточный иммуноглобулин не следует вводить с лечебной полью во время эпидемии кори. Как правило, живая коревая вакцина может предупредить разните болезни, если с момента контакта прошло не более 2 дней. Сывороточный иммуноглоо'Члин показан восприимчивым лицам после бытовых контактов, в частности детям в возрасте до I года, беременным или лицам, которым противопоказана живая коревая вакцина, например при иммунодефипитных состояниях. Ілло вводят обычно внутримышечно в дозе 10 20 мл.

К р а с н у х а (см. lЛ. *ІЛЛ).* У лиц, имевших контакты с больным краснухой, сывороточный иммуноглобулин не предупреждает развития инфекции или виремпи. но может смягчить или купировать клинические проявления болезни. Женшинам в ранние сроки беременности не рекомендуется иводшь его с целью профнлакгики при возможном риске заражения краснухой, так как были заре! потрированы случаи врожденной краснухи у детей, матери которых получали иммуноглобулин вскоре посте контакта с источником инфекции.

Таблица 11-1 92-2. **Пассивная иммунизация**

Г>о.н\шь	Прпнарнт	М\ть введен и я	Доза	Примечания
Гепатит Л	Сывороточный иммуноглобулин человека	Внутримышечно	0,02 0,06 МЛ/КГ	При бытовых контактах
Гепатит В	Человеческий иммуноглобулин 'гепатита В	То же	0,00 МЛ/КГ дважды с интервалом 4 под	Иммуноглобулин предпочтительнее назначать восприимчивым лицам в профилактических целях при риске заражения прямым парентеральным путем (инъекции) или при тесном кожно-слизистом контакте; при его отсутствии следует вводить сывороточный иммуноглобулин; иммуноглобулин гепатита В вводят детям, родившимся от больных женщин
	Сывороточный альбумин человека	»	0,05 МЛ/КГ дважды с интервалом 4 н ед	
Вакцинация иммуноглобулиновая	Человеческий вакцинальный иммуноглобулин	»	0,3 мл/кг	При вакцинальной экземе, генерализованной форме вакцинальной инфекции и вакцинальной инфекции у беременных
Опоясывающий лишай	Человеческий иммуноглобулин против ветряной оспы и опоясывающего лишая	»	125 Г.Д/10 кг, до 625 ЕД	Профилактика ветряной оспы и лечение восприимчивых лиц, получающих иммунодепрессивные препараты
Дифтерия	Лошадиный дифтерийный антитоксин	Внутримышечно или внутривенно	10 000 -100 000 ЕД	Доза зависит от величины пленки и степени токсичности; можно вводить при бытовых контактах не привитым лицам; при необходимости ввести одновременно столбнячный анатоксин, тот и другой вводят в отдельных шприцах и в разные участки тела
Столбняк	Человеческий столбнячный иммуноглобулин	Внутримышечно	250 ЕД	
Бешенство	Человеческий антирабический иммуноглобулин	По '/г дозе местно и внутримышечно	20 МЕ/кг	При угрозе заражения в профилактических целях одновременно с антирабической вакциной

Продолжение

Болезнь	Препарат	Путь введения	Доза	Примечания
Коклюш	Человеческий коклюшный иммуноглобулин	Внутримышечно (повторно через 5—7 дней)	1,5 мл	Эффективность у восприимчивых детей не доказана
Корь	Человеческий сывороточный иммуноглобулин	Внутримышечно	0,2 мл/кг или 20—30 мл	Назначают восприимчивым детям в возрасте до 1 года после бытовых контактов, беременным при угрозе заражения или лицам с нарушениями иммунитета
Краснуха	Человеческий сывороточный иммуноглобулин	То же	20—30 мл	Назначается при риске заражения восприимчивым беременным, не желающим прервать беременность
Ботулизм (см. гл. 100)	Лошадиная сыворотка, трехвалентная АВЕ	По '/2 дозе внутримышечно и внутривенно	8—32 мл	Используют только с лечебными целями: наиболее эффективна при заболевании, вызванном возбудителем типа F.
Укусы змей (см. гл. 170)	Поливалентный антитоксин (против яда гадюк)	Внутривенно	Доза зависит от тяжести болезни	См. гл. 170
Укусы пауками (см. гл. 170)	Лошадиная антитоксическая сыворотка	Внутримышечно	2,5 мл	Назначается при укусах Latrodectus (каракурт или черная вдова)

Химиопрофилактика инфекций

Лечение одним препаратом. Профилактическое введение антибиотиков- преследует цели предупредить: I) заражение патогенными микроорганизмами из внешних источников; 2) распространение местной флоры в обычно стерильные ткани; 3) активизацию дремлющей инфекции и развитие болезни. Профилактическое использование одного препарата в течение непродолжительного времени, направленное против.того или иного возбудителя, как правило, бывает успешным. Примерами такого рода применения небольших доз противобактериальных препаратов узкого спектра действия могут служить бензатиновая соль пенициллина (бензилпенкциллина) для предупреждения рецидивов ревматизма в результате инфекции стрептококками группы А, хлорохин при малярии, амантадин при заражении вирусом гриппа А. В табл. 92-3 представлен ряд клинических ситуаций, при которых эффективна длительная химиопрофилактика с целью предупреждения как заражения патогенными микроорганизмами извне, так и реактивации дремлющей инфекции в организме восприимчивого хозяина.

Встречаются также ситуации, когда кратковременное введение антибиотиков может предупреждать развитие бактериемии, например при бактериальном эндокардите у лиц с приобретенными или врожденными болезнями сердца, либо ку-

Таблица 92-3. **Препараты, которые можно назначать с профилактической целью при продолжительном риске заражения или в течение длительного времени**

Болезнь или возбудитель	Препарат
Стрептококки группы А (ревматическая лихорадка; см. гл. 186)	Пенициллин G, сульфаниламиды
Инфекция вирусом гриппа А' (см. гл. 130)	Амантадин
Малярия (см. гл. 154)	Хлорохин и/или пириметамин, сульфадоксин
Контакты с больными туберкулезом (см. гл. 119)	Изониазид
Рецидивирующая инфекция мочевых путей у женщин (см. гл. 225)	Триметопримсульфаметоксазол (бактрим), нитрофурантоин
Рецидивирующее воспаление среднего уха (см. гл. 212)	Сульфизоксазол, ампициллин, триметопримсульфаметоксазол (бактрим)
Больные со сниженным иммунитетом	
Пневмоцитоз у больных раком, получающих цитотоксические препараты' (см. гл. 158)	Триметопримсульфаметоксазол (бактрим)
Бактериальные инфекции у больных с гранулоцитопенией (см. гл. 84)	Триметопримсульфаметоксазол (бактрим), жидкие, невсасывающиеся, формы антибиотиков (ванкомицин, гентамицин, нистатин)
Бактериальные инфекции у больных с нарушениями образования антител	Сывороточный иммуноглобулин для внутривенного введения
Инфекция вирусом простого герпеса у больных, получающих цитотоксические препараты (см. гл. 136)	Ацикловир[2]
Цитомегаловирусная инфекция у больных с пересаженной почкой (см. гл. 137)	Лейкоцитарный интерферон[2]

[1] Может потребоваться лишь непродолжительный курс лечения.

[2] Не разрешен к применению в США Управлением по пищевым продуктам и лекарственным препаратам.

пировать локализованную форму инфекции слизистых оболочек. Использование антибиотиков в этих случаях обосновывается тем, что на самых ранних этапах болезни, когда инфекционный процесс еще только начинается, кратковременное введение противобактериальных препаратов может предупредить полное развитие болезни. В табл. 92-4 представлены некоторые примеры краткосрочной профилактики противобактериальными препаратами.

Профилактическое использование антибиотиков в хирургии. В контролируемых исследованиях по эффективности кратковременной профилактики противобактериальными препаратами было установлено, что при селективном использовании антибиотиков, в частности при операциях на потенциально контаминированных органах и тканях, уменьшается частота послеоперационных осложнений. Профилактическое применение противобактериальных препаратов в хирургии должно основываться на следующих принципах (табл. 92-5): 1) их следует назначать только в тех случаях, когда имеются данные о широкой распространенности потенциально опасных послеоперационных инфекционных осложнений; 2) они должны быть эффективными в отношении часто встречающихся возбудителей послеоперационных инфекций; 3) их следует назначать непосредственно перед операцией, во время нее и в течение непродолжительного времени после нее; 4) при

Таблица 92-4. **Краткосрочное использование противобактериальных препаратов с профилактической целью**

Болезнь	Препарат
Профилактика обычно эффективна	
Подострый бактериальный эндокардит, вызываемый зеленящим стрептококком	Пенициллин V или новокаиновая соль, пенициллин G в сочетании со, стрептомицином
Энтерококковая инфекция	Ампициллин Или пенициллин или ванкомицин в сочетании с гентамицином или стрептомицином
Гонорейная офтальмия	Нитрат серебра, пенициллин, тетрациклин
Гонорея (венерическое заболевание)	Тетрациклин
Негонококковый уретрит	То же
Врожденный сифилис или инкубационный период сифилиса •	Пенициллин
Инфекция кишечной токсигенной палочкой (туриста)	Тетрациклин, триметопримсульфаметоксазол (бактрим), висмута субсалицилат
Диарея, вызванная энтеропатогенной кишечной палочкой	Неомицин или канамицин
Менингококковая инфекция	Сульфаниламиды (только при чувствительных штаммах), рифампицин, моноциклин
Дифтерия	Эритромицин, клиндамицин, пенициллин, бензатиновая соль пенициллина
Профилактика эффективна в некоторых случаях	
Дизентерия (шигеллезы)'	Ампициллин, неомицин
Хронический бронхит'	Ампициллин, тетрациклин
Кратковременная (в течение 24 ч) катетеризация мочевых путей	Ампициллин, тетрациклин, нитрофуранТоин, триметопримсульфаметоксазол (бактрим)

' С профилактической целью может потребоваться длительное лечение.

Таблица 92-5. **Системное введение антибиотиков с профилактической целью в хирургии**

	Антибиотик
Профилактика показана	
Акушерско-гинекологические операции	
Вагинальная и абдоминальная гистерэктомия	Цефалоспорин (цефазолин), метронидазол
Кесарево сечение после длительного разрыва плодных оболочек	Цефалоспорин
Операции на толстой кишке	Неомицин и основание эритромицина, доксициклин, цефокситин, метронидазол, гентамицин в сочетании с клиндамицином, цефамицином
Аппендэктомия	Доксициклин, цефокситин, ампициллин
Операции на сердце (включая шунтирование коронарных артерий)	Цефалоспорин
Операции на клапанах сердца, другие операции (не на сердце) на органах грудной клетки	Цефалоспорин
Ортопедические операции (пересадка суставов, протезирование, сложные переломы)	Цефалоспорин или препараты пенициллинового ряда, устойчивые к пенициллиназе
Операции на периферических артериях с пересадкой трансплантата	Цефалоспорин
Операции в области инфицированных ран	То же
Простатэктомия на фоне предшествующей бактериурии	Антибиотик назначают после определения чувствительности к нему бактерий
Профилактика эффективна у некоторых больных	
Операции на желудке и двенадцатиперстной кишке (стеноз при язве двенадцатиперстной кишки, ахлоргидрия, изменения в результате длительного применения циметидина, язва желудка, злокачественные новообразования, наложение шунта при ожирении)	Цефалоспорины
Операции на желчных путях (у больных пожилого возраста, при механической желтухе)	То же
Микрохирургическая краниотомия	»
Обширные операции на ухе, носе, глотке	»
Целесообразность профилактики сомнительна	
«Чистая» абдоминальная хирургия	
Гинекологические операции (за исключением упомянутых)	
Операции на мочеполовых органах у больных при отсутствии бактериурии	
Неинфицированные раны	

возможности профилактику проводить одним препаратом. По доступным данным, профилактическое лечение одним антибиотиком сопровождается тем же эффектом, что и одновременное использование многих антибиотиков при проведении операций на сердце, толстой кишке, влагалище и желчных путях.

Профилактически антибиотики рекомендуется назначать при проведении «чистых» хирургических манипуляций, например при протезировании, когда присоединение инфекции может привести к тяжелым осложнениям или смерти. С этой целью их вводят и при некоторых других манипуляциях, например при обработке частично инфицированных, инфицированных или «грязных» ран с развитием осложнений в 10—40 % случаев. Этот вопрос обсуждается также в гл. 85. При выборе необходимых препаратов следует руководствоваться данными, представленными в гл. 88.

Влияние антибиотиков на организм восприимчивого больного. В отличие от кратковременного профилактического использования только одного антибиотика, когда риск развития неблагоприятных реакций практически отсутствует, назначение с целью профилактики инфекций нескольких препаратов в больших дозах в течение относительно продолжительного времени часто может быть причиной тяжелых последствий. К числу неблагоприятных эффектов при пролонгированном профилактическом лечении противобактериальными препаратами относятся: 1) суперинфекция, присоединившаяся во время лечения антибиотиками и устойчивая к ним; 2) повышение частоты токсических и аллергических реакций; 3) удорожание лечения и, наконец, 4) последнее по счету, но не по значению: ложное чувство безопасности у лечащего врача или хирурга, что приводит к менее строгому наблюдению за больным. Однако многие больные, получающие с профилактической целью антибиотики, особенно подвержены инфицированию, поэтому за ними требуется особенно тщательное наблюдение, чтобы вовремя заметить развитие инфекции и при необходимости провести неотложное лечение. Это более рационально по сравнению с чрезмерно широким и длительным профилактическим использованием противобактериальных препаратов.

Антибиотики неэффективны при профилактическом использовании с целью предупреждения бактериальных осложнений при предшествующей острой респираторной инфекции, например при гриппе, либо инфицирования больных в отделениях интенсивной терапии. И действительно, в этих клинических ситуациях да и многих других риск развития суперинфекции устойчивыми к лекарственным препаратам возбудителями перевешивает потенциально маловероятную эффективность профилактического лечения антибиотиками (табл. 92-6). Вместе с тем у некоторых больных, например с обширными ожогами или при выраженной гранулоцитопении, профилактическое лечение антибиотиками может оказаться эффективным. Инфекционные болезни на фоне гранулоцитопении очень часто приобретают весьма тяжелое, угрожающее жизни, течение. В большинстве случаев они раз-

Таблица 92-6. Больные, которым не показано профилактическое лечение антибиотиками

Амбулаторные больные
Вирусные респираторные болезни
Вирусные болезни с высыпаниями на коже
Предупреждение тяжелых обострений бронхиальной астмы
Стационарные больные
Предупреждение пневмонии у больных, находящихся в коматозном состоянии
Предупреждение инфицирования трахеи
Предупреждение инфекций у больных с застойной сердечной недостаточностью
Длительная катетеризация (более 24 ч) мочевого пузыря
Длительная катетеризация (более 48 ч) вен
Лечение большими дозами стероидных препаратов
Недоношенный ребенок
Шоковое состояние

виваются на фоне длительной (более 14 дней) и выраженной (менее 100 гранул цитов в 1 мл) гранулоцитопении. Повреждение слизистой оболочки при лечен больного со злокачественной опухолью сопровождается инфицированием пит варительных и дыхательных путей и полости рта, что приводит к развит! пневмонитов, эзофагитов, колитов, а также воспалению в перианальной о ласти. Во многих случаях инфекции бывают обусловлены местной флор больного, в других — внутрибольничными патогенами, У некоторых больп удается добиться уменьшения местной микрофлоры (и предупреждения инф цирования) путем ее подавления при приеме внутрь не абсорбирующихся ант биотиков, таких как гентамицин, ванкомицин и нистатин, в палатах с принуд тельной вентиляцией или без нее, или путем выборочного подавления микрофл ры пищеварительного тракта с помощью триметопримсульфаметоксазола (бак рим) в сочетании с противогрибковым препаратами, например кетоконазоло или без них. Необходимость длительного лечения гентамицином, ванкомицин и нистатином, трудности с наблюдением за приемом препаратов больны появление устойчивых к триметопримсульфаметоксазолу возбудителей, а таю ограниченные вспышки инфекций, вызванных необычными возбудителями, ев детельствуют о том, что необходимо дальнейшее совершенствование схем пр филактического лечения антибиотиками. Установлена эффективность системно введения ацикловира с целью предупреждения эндогенной реактивации виру простого герпеса у лиц после трансплантации органов. В ряде случаев эффе тивны иммунобиогенные препараты, например интерфероны или иммуноглоб лины, используемые для профилактики цитомегаловирусных инфекций, что тр бует дальнейшего их изучения.

Список литературы

Adult immunization: Recommendations of the immunization practices adviso . committee. — Morb. Mort. Week. Rep., 1984, 33, 15.

Broome C V. Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination. — N. Eng J. Med., 1980, 303, 549.

Centers for Disease Control: 1985 STD treatment guidelines. - - Morb. Mort. Wei Rep., 1985, 34, (4S).

Committee on Immunization, Council of Medical Societies: Guide to adult immur zation.— Am. Col. Phis., 1985.

Dupont H. L. Chemotherapy and Chemoprophylaxis of traveler's diarrhea. — An Intern. Med., 1985, 102, 258.

Goldman P.. G., Petersdorf R. G. Prophylactic antibiotics: Controversies give wi to guidelines. — Drug. Ther. June 1979, pp. 57—77.

Hirschmann J. V., Inui T. S. Antimicrobial prophylaxis: A critique of recent ti als. — Rev. Infect. Dis., 1980, 2, 1.

Immunization Practices Advisory Committee, CDC: Poliomyelitis prevention. • Ann. Intern. Med., 1982, 96, 630.

Krugman S. Effect of human immune serum globulin on infectivity of hepatii A virus. — J. Infect. Dis., 1975, 34, 70.

Levin S. Selected overview of nongynecologic surgical intraabdominal infection Prophylaxis and Therapy. — Am. J. Med., 1985, 79 (syppl. 5B), 146.

Ruben F. L. Antitoxin responses in the elderly to tetanus-diphtheria (Td) immur zation. — Am. J. Epidemiol., 1978, 108, 145.

Schimpff S. E. Infection prevention during profound granulocytopenia. — An Intern. Med., 1980, 93, 358.

Shapiro E. D. Controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococc vaccine for patients at high risk or serious pneumococcal infection. — An Intern. Med., 1984, 301, 325.

Weiss B. P. Tetanus and diphtheria immunity in an elderly population in Los Ang les Country.— Am. J. Public. Health, 1982, 73, 802.

РАЗДЕЛ 2

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

ГЛАВА 93

ПНЕВМОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Роберт Остриан (Robert Austrian)

Этиология. Пневмококк (Streptococcus pneumoniae) представляет собой грамположительный инкапсулированный кокк, растущий в виде пар (диплококки) или коротких цепей. У диплококков соприкасающиеся концы закруглены, а противоположные слегка заострены, что придает им вид ланцета. В окрашенных препаратах, приготовленных из экссудатов, иногда встречаются грамотрицательные формы. Вокруг колоний пневмококков на кровяном агаре или внутри него появляется зеленоватое окрашивание, вследствие чего их иногда ошибочно принимают за альфа-гемолитические стрептококки, с которыми они близко связаны. Из содержимого дыхательных путей их изолируют путем добавления гентамицина (5 мкг/мл среды). Пневмококки можно дифференцировать по их способности растворяться под воздействием желчи, вирулентности для мышей, а также при серологическом типировании. Менее сложен другой метод, специфичность которого составляет примерно 90 %, основан на подавлении пневмококков импрегнированными оптохином бумажными дисками.

Содержащиеся в капсуле вещества представляют собой сложные полисахариды и служат для разделения пневмококков на серотипы. При постановке теста Нойфельда они под воздействием типоспецифической антисыворотки обусловливают положительную капсулярную преципитиновую реакцию; это позволило выделить 84 серотипа. Все они оказались патогенными для человека, однако в клинической практике чаще всего сталкиваются с типами, или группами, 1, 3, 4, 7, 8, 9 и 12. Типы, или группы, 6, 14, 19 и 23 часто вызывают пневмонию и средний отит у детей, но реже встречаются у взрослых.

Если пневмококки определяются постоянно, то их специфическое типирование играет важнейшую роль, в то же время выявление пневмококков стало иметь меньшее значение с тех пор, как в большинстве лабораторий прекратили использовать реакции на капсулярное типирование. Обнаружение пневмококкового капсулярного полисахарида в мокроте и других биологических жидкостях с помощью иммунологических методов, таких как встречный иммуноэлектрофорез или реакция латексагглютинации, служит альтернативой бактериологическим методам исследования при подозрении на пневмококковую инфекцию. Из-за перекрестных реакций между полисахаридами пневмококков и другими видами бактерий, иммунологическая диагностика по сравнению с бактериологической менее специфична.

Патогенез. Механизм повреждения пневмококками организма млекопитающего хозяина до сих пор не раскрыт, причем ни один из вырабатываемых ими токсинов, по доступным данным, не играет большой роли в развитии пневмококковой инфекции, хотя некоторые компоненты клеточной оболочки могут вызвать воспаление. Известно, что капсулярные полисахариды, хотя и нетоксичные, играют большую роль в вирулентности пневмококков и в их защите (в определенной степени) от фагоцитоза.

Несмотря на то что нозологическая форма «пневмококковый фарингит» подвергается сомнению, пневмококк может инвазировать ткани носоглотки у детей и иногда у взрослых со сниженным иммунитетом с последующим поступлением в

кровоток через шейные лимфатические сосуды. Иногда развивается вторичная инфекция серозных полостей в отсутствие видимого очага инфекции в области верхних или нижних дыхательных путей. Пневмококки быстро размножаются in vivo и могут вызвать острый воспалительный процесс в легких, серозных полостях и эндокарде.

В норме у человека «работают» различные механизмы защиты дыхательных путей от инфекции. Надгортанник и гортань защищают нижние дыхательные пути, и проходящие через эти барьеры вещества стимулируют интенсивный кашлевой рефлекс. Удалению мелких частиц, оседающих на стенках трахеи и бронхов, способствует выстилающий их мерцательный эпителий, а рост попадающих в альвеолы бактерий подавляется в связи с их относительной сухостью и фагоцитарной активностью альвеолярных макрофагов. Любое анатомическое или физиологическое нарушение координирования этих защитных механизмов может повлечь за собой повышение восприимчивости легких к инфекции. Анестезия, алкогольная интоксикация, судороги, нарушение иннервации гортани подавляют кашлевой рефлекс, поэтому возможна аспирация инфицированного материала. Изменения в трахеобронхиальном дереве, сопровождающиеся морфологическими нарушениями эпителиальной выстилки или локальной обструкцией, повышают восприимчивость легких к инфекции. Отек легких, очаговый или генерализованный, при вирусной инфекции, вдыхании раздражающих, отравляющих, веществ, сердечной недостаточности или ушибе грудной стенки вследствие выпота в альвеолы жидкости среды благоприятствует росту бактерий и их распространению на соседние участки легочной ткани. Вирусная инфекция дыхательных путей с сопутствующими изменениями эпителиальных клеток приводит к затруднению удаления бактерий из легких, что согласуется с тем, что при эпидемиях гриппа повышается уровень заболеваемости пневмококковой пневмонией и увеличивается частота ее связи со спорадическими респираторными вирусными инфекциями.

Пневмония обычно начинается с вовлечения в процесс нижней или средней доли правого легкого либо нижней доли левого легкого, т. е. там, где скапливается под воздействием силы тяжести слизь, аспирированная, вероятнее всего, во время сна, из вышележащих дыхательных путей. Во многих случаях фактором, в развитии пневмококковой пневмонии служит закупорка бронхов инфицированным слизистым секретом. Вначале защищенные слизью от фагоцитоза бактерии размножаются, вызывая переполнение инфицированных альвеол экссудатом, который служит как питательной средой, так и средством распространения инфекции па прилежащие альвеолы. Вскоре в них из легочных капилляров мигрируют сегментоядерные лейкоциты, фагоцитирующие часть популяции пневмококков еще до появления значимого количества антител. При алкогольной интоксикации и определенных вилах анестезии реакция сегментоядерных лейкоцитов задерживается, что способствует распространению инфекции. На миграцию лейкоцитов могут влиять и глюкокортикоиды. Позднее, по мере развития пневмонии, в экссудате появляются макрофаги, удаляющие остатки фибрина и клеток. Весьма вероятно, что антитела к капсулярным полисахаридам пневмококка появляются в очагах воспаления в легких раньше, чем их можно обнаружить в крови. Они повышают эффективность фагоцитоза примерно в 2 раза и вызывают агглютинацию пневмококков и приклеивание их к стенкам альвеол, тем самым замедляя их диссеминацию в ткани легких. Таким образом, исход заболевания зависит от скорости размножения бактерий в экссудате и их распространения, и способности микроорганизма ограничить подвижность возбудителей и разрушить их с помощью фагоцитоза. Лица с гипогаммаглобулинсмией и больные с множественной миеломой (см. гл. 258), организм которых не способен вырабатывать антикапсулярные антитела, подвержены рецидивам пневмококковой пневмонии. Вызываемые одним и тем же типом пневмококка рецидивы инфекции должны всегда служить основанием для обследования больного на дисгаммаглобулинемию.

Из-за недостаточности местных защитных механизмов в легких пневмококки распространяются по лимфатическим сосудам и поступают в прикорневые лимфатические узлы. В их синусоидах развиваются процессы, сходные с таковыми в легких. Пели инфекцию не удается купировать на этой второй линии защиты, пневмококки проникают в грудной поток, а затем и в кровоток. Несмотря на возможность бактериемии, ее удается выявить только в 20—30 % случаев. Она, отражая неспо-

собность макроорганизма локализовать легочную инфекцию, служит неблагоприятным прогностическим признаком и чревата метастазированием инфекции. Летальность при этом леченых и нелеченых больных в 4 раза превышает таковую при пневмонии, не осложненной бактериемией. Вторичные по отношению к бактериемии очаги инфекции могут развиться в мозговых оболочках, суставах, брюшине или эндокарде. В результате непосредственного распространения инфекции из легких может развиться эмпиема или перикардит.

Начало выздоровления больного совпадает обычно с появлением в крови заметного количества типоспецифических антител и быстрым и резким снижением температуры тела (так называемый кризис). Антитела способствуют выздоровлению, поскольку повышается эффективность фагоцитоза и ограничивается распространение возбудителя. Бактериостатические препараты, например сульфаниламиды, способствуют подавлению инфекции, ограничивая популяцию пневмококков, однако для полного купирования инфекции необходимо тем не менее участие защитных механизмов макроорганизма. Бактерицидные препараты, например пенициллин, губительно действуют на пневмококки в легких и эффективны также при нарушении некоторых защитных механизмов макроорганизма. По мере купирования инфекции экссудат в альвеолах разжижается; воспалительные элементы удаляются с мокротой и по лимфатическим путям, состояние легких нормализуется. Очень редко при пневмококковой инфекции происходит некроз легочной ткани. Как нозологическая единица первичный пневмококковый легочный абсцесс встречается редко, хотя его иногда ошибочно диагностируют в тех случаях, когда пневмококковая инфекция наслаивается на легочные абсцессы другой этиологии.

Наряду с пневмонией и ее осложнениями пневмококк при инфицировании носоглотки и. прилежащих к ней тканей может вызвать воспаление среднего уха, мастоидит, параназальный синусит или конъюнктивит. Возможно, хотя и редко, развитие абсцессовых мягких тканей.

Пневмококковая пневмония

Пневмококковая пневмония отличается выраженной стереотипностью по сравнению с другими инфекциями, такими как брюшной тиф и туберкулез. Вызываемые различными серотипами пневмококков процессы несколько различаются по тяжести или клиническим проявлениям. Прогноз при заболевании, вызываемом пневмококком серотипа 3, обычно считают неблагоприятным, вероятно, ввиду того, что этот возбудитель часто вызывает заболевание у лиц пожилого возраста и страдающих хроническими изнуряющими болезнями, например диабетом и застойной сердечной недостаточностью. У взрослых в процесс вовлекается сегмент или вся доля легкого, однако у детей и у пожилых часто развивается очаговая бронхопневмония.

Клинические проявления. Пневмонии часто предшествуют в течение нескольких дней насморк или другие симптомы распространенных респираторных болезней, а начинается она часто настолько резко, что больной может указать точно на час начала. Более чем в 80 % случаев заболевание начинается с потрясающего озноба и быстрого повышения температуры тела с тахикардией и учащением дыхания (тахипноэ). У большинства больных с пневмококковой пневмонией, если они не получают жаропонижающие- препараты, отмечают один приступ озноба, а при повторном следует подумать о другой возможной причине болезни.

Примерно у 75 % больных появляются сильные плевральные боли и кашель с розоватой мокротой, которая через несколько часов становится «ржавой». Боли в области грудной клетки чрезвычайно сильные, дыхание становится частым, поверхностным и хриплым по мере того, как больной стремится щадить пораженную сторону. У многих больных при первом осмотре отмечают умеренно выраженный цианоз в результате гипоксии, вызванной нарушением вентиляции легких или шунтирования крови, и раздувание крыльев носа. Общее состояние больного тяжелое, однако симптомы интоксикации (тошнота, головная боль, чувство разбитости) выражены умеренно, и у большинства больных сознание полностью сохранено. К основным жалобам относятся плевральные боли и одышка.

У нелеченого больного температура тела поддерживается на уровне 39,2—40,5 °С, сохраняются плевральные боли, кашель с мокротой, нередко присоединяется вздутие живота. В качестве осложнения нередки герпетические высыпания на губах. Через 7—10 дней наступает кризис; обильное потоотделение, резкое снижение температуры тела и значительное улучшение самочувствия больного.

В случаях, заканчивающихся летально, обычно отмечается обширное поражение легких, у больного особенно выражены одышка, цианоз, и тахикардия, может наступить циркуляторный коллапс или картина, напоминающая синдром острой дыхательной недостаточности у взрослых. Причиной смерти иногда служат эмпиема или другие гнойные осложнения, например менингит или эндокардит.

При физикальном обследовании обращает на себя внимание ограничение подвижности пораженной половины грудной клетки. В первый день болезни голосовое дрожание может быть ослабленным, но затем оно усиливается по мере завершения уплотнения воспалительного инфильтрата. Отклонение трахеи в противоположную сторону свидетельствует о выпоте в плевральную полость или эмпиеме. Перкуторный звук тупой, а при локализации воспалительного процесса в верхней доле может быть выявлено унилатеральное ограничение подвижности диафрагмы. На ранних стадиях выслушивается ослабленное дыхание, однако по мере развития патологического процесса оно приобретает характер бронхиального, а затем усиливается бронхофония и повышается проводимость шепотной речи через грудную клетку. На фоне этих признаков выявляются мелкие крепитирующие хрипы.

Результаты специфической химиотерапии. При лечении соответствующими противобактериальными препаратами пневмококковая пневмония обычно быстро разрешается. Через 12—36 ч после начала лечения пенициллином температура тела снижается, пульс и дыхание начинают урежаться и могут нормализоваться, плевральные боли уменьшаются, приостанавливается дальнейшее распространение воспалительного процесса. Однако примерно у половины больных температура тела нормализуется в течение 4 дней или более, поэтому, если она не нормализуется через 24—48 ч, это не должно служить основанием для замены препарата, если к этому нет других серьезных показаний.

Осложнения. Типичное течение пневмококковой пневмонии может осложниться развитием местного или отдаленного процесса.

Ателектаз легких. Ателектаз всей доли или ее части может произойти в острой стадии пневмонии или на фоне проводимого лечения. Больной начинает предъявлять жалобы на внезапный рецидив болей в грудной клетке, у него учащается дыхание. Нередко небольшие участки ателектаза обнаруживаются при рентгенологическом обследовании у больного, не предъявляющего жалоб. Обычно они исчезают при кашле и глубоком дыхании, однако для их устранения в некоторых случаях требуется аспирационная бронхоскопия. У полеченного соответствующим образом больного участки ателектаза фиброзируются и не участвуют в дыхании.

Замедленное разрешение процесса. Обычно через 2—4 нед после пневмококковой пневмонии при физикальном обследовании патологии не обнаруживают. Однако на рентгенограмме примерно в течение 8 нед определяют остаточные признаки уплотнения легочной ткани, тогда как другие рентгенологические признаки (понижение прозрачности, тяжистость легочной ткани, изменения плевры) могут выявляться в течение примерно 18 нед. Процесс разрешения пневмонии может затянуться и на большие сроки у лиц в возрасте старше 50 лет и у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких или алкоголизмом.

Абсцесс легкого. Пневмококковая инфекция редко осложняется абсцессом, хотя пневмококковая пневмония нередко осложняет абсцессы другой этиологии. Клинически абсцесс проявляется постоянным лихорадочным состоянием и обильным выделением гнойной мокроты. Рентгенологически в легких определяют одну полость или несколько. Это осложнение исключительно редко встречается у больных, леченных пенициллином, и, вероятнее всего, сопровождает инфекцию пневмококком типа 3.

Плевральный выпот. При рентгенологическом обследовании больного в положении лежа на боку примерно в половине случаев пневмококковой пневмонии выявляют выпот в плевральную полость, что связано с запозданием начала лечения и бактериемией. Выпот обычно стерилен и спонтанно рассасывается

в течение 1—2 нед. Однако иногда он бывает довольно обильным и для удаления требуется его отсасывание или дренирование плевральной полости.

Эмпиема. До начала введения в практику эффективных химиотерапевтических средств эмпиема регистрировалась у 5—8 % больных с пневмококковой пневмонией. В настоящее время она встречается менее чем у I % леченых больных и проявляется упорным лихорадочным состоянием или плевральными болями с признаками выпота в плевральную полость. Инфицированный выпот на ранних стадиях микроскопически может не отличаться от стерильной плевральной жидкости. Затем в него мигрирует большое количество сегментоядерных лейкоцитов и фибрин, что сопровождается образованием густой зеленоватой гнойной жидкости, в которой содержатся крупные хлопья фибрина. Экссудат может накопиться в довольно больших количествах и вызвать смещение средостения. В запущенных случаях образуются обширные рубцовые изменения в плевре и ограничивается подвижность грудной клетки при дыхании. Иногда может произойти самопроизвольный прорыв гноя наружу через грудную стенку с образованием свища. В редких случаях хроническая эмпиема может осложниться метастатическим **абсцессом мозга.**

Перикардит. К особенно тяжелым осложнениям относится распространение инфекции на околосердечную сумку. При этом появляются боль в области сердца, синхронизированный с сокращениями сердца шум трения перикада, набухают шейные вены, хотя иногда все эти признаки (или один из них) могут отсутствовать. Во всех случаях осложнения эмпиемой следует думать о возможности одновременного развития гнойного перикардита.

Артриты. Этот, вид осложнений чаще встречается у детей, чем у взрослых. В области вовлеченного в процесс сустава определяются припухлость, покраснение, болезненность, в суставной сумке появляется гнойный выпот. Системное лечение пенициллином обычно бывает эффективным, хотя взрослому больному может потребоваться удаление жидкости из сустава и внутрисуставное введение пенициллина.

Острый бактериальный эндокардит. Это осложнение пневмококковой пневмонии встречается менее чем в 0,5 % случаев. Информацию о его клинических проявлениях и лечении см. далее. К другим осложнениям пневмококковой пневмонии относится менингит.

Паралитическая непроходимость кишечника. У больного при пневмококковой пневмонии часто бывает вздут живот, а у тяжелобольного это может быть настолько резко выражено, что иногда расценивается как паралитическая непроходимость кишечника. Это осложнение еще более затрудняет дыхание из-за высокого стояния диафрагмы и довольно трудно поддается лечению. К более редким и серьезным осложнениям относится острое расширение желудка.

Нарушение функций печени. Пневмококковая пневмония часто осложняется нарушением функции печени нередко с.умеренно выраженной желтухой. Патогенез желтухи не совсем ясен, хотя у некоторых больных, она, по-видимому, связана с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогсназы.

Данные лабораторных исследований. Перед началом лечения противобактериальными препаратами следует под контролем врача собрать у больного мокроту для анализа. В некоторых случаях для этого приходится прибегать к пункции трахеи или легких, чтобы установить этиологию пневмонии, однако рутинное использование этих инвазивпых методов не рекомендуется из-за сопутствующих им (хотя и редко) осложнений. В мазке мокроты, окрашенном по Граму, обнаруживают сегментоядерные лейкоциты и разное количество грамположительных кокков, лежащих по отдельности или попарно. Возбудители могут быть идентифицированы непосредственное помощью метода раздавливания по Ноифельду (этот метод следует использовать для ускорения постановки диагноза). В первые дни болезни у 20—30% нелеченых больных при посеве крови обнаруживают пневмококки. При клиническом анализе крови выявляют нейтрофильный лейкоцитоз (12—25 • 10^9/л). При тяжело протекающей инфекции и бактериемии у больного число лейкоцитов может быть в пределах нормы, а иногда отмечается лейкопения. В редких случаях у больных с бактериемией пневмококки можно увидеть прямо в гранулоцитах при исследовании окрашенного по Райту препарата светлого слоя кровяного сгустка. У этих больных часто определяют ас-

плению. При рентгенологическом обследовании обычно выявляют гомогенно уплотненную ткань легкого. В разгар болезни уплотнение может распространиться на всю долю или на несколько долей. У больных с хроническими фоновыми заболеваниями легких могут отмечаться нетипичные формы уплотнений.

Внелегочная пневмококковая инфекция

Пневмококковый менингит. У взрослых пневмококки служат второй (по частоте) после менингококков причиной гнойных менингитов, у детей его чаще, чем пневмококк, вызывает гемоглобинофильная палочка.

Пневмококковый менингит может развиться как первичное заболевание без предшествующих признаков инфекции в других органах, при распространении инфекции из полости среднего уха, сосцевидного отростка или придаточных пазух носа или при переломах черепа в результате возникающего сообщения между субарахноидальным пространством и носовой полостью или придаточными пазухами носа. Менингеальная инфекция часто регистрируется у больных с пневмококковым эндокардитом. Больные с множественной миеломой и при серповидноклеточной анемии, по-видимому, подвержены пневмококковой инфекции мозговых оболочек в той же степени, что и пневмонии.

Клинические проявления. Клиника болезни та же, что и при любом остром гнойном менингите (см. гл. 346): озноб, лихорадка, головная боль, ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского, спутанное сознание, паралич черепных нервов. Всех больных следует тщательно обследовать на предмет выявления отита, синуситов или пневмонии с помощью клинических и рентгенологических методов.

Спинномозговая жидкость. При пункции спинномозгового канала из него вытекает под повышенным давлением мутная, часто с зеленоватым оттенком, жидкость, в которой увеличено количество белка и уменьшено количество глюкозы. В окрашенных мазках обычно обнаруживают грамположительные диплококки и сегментоядерные лейкоциты; у некоторых больных число клеток в спинномозговой жидкости бывает неожиданно малым, и ее мутность объясняется в основном присутствием в ней бактерий. Диагноз можно быстро установить путем идентификации пневмококков в окрашенных по Граму препаратах из спинномозговой жидкости. Иммунологические реакции (встречный иммуноэлектрофорез или латексагглютинация) положительны примерно у 80 % больных, у которых в посевах был выделен возбудитель; при этом результаты реакции могут указывать па возможную бактериальную этиологию заболевания у больных, у которых но удалось обнаружить микроорганизмы в спинномозговой жидкости.

При соответствующем лечении выздоровление наступает примерно в 70 % случаев; прогноз у детей более благоприятен, чем у новорожденных или у Е!зрослых. Возможны рецидивы, но они редки, если проводится адекватное лечение. Очень редко заболевание может осложниться субарахноидальным блоком в результате накопления большого количества густого экссудата в менингеальпом пространстве и на основании мозга.

Пневмококковый эндокардит. Эндокардит часто осложняет пневмонию или менингит. Клиническая картина при этом та же, что. при остром бактериальном эндокардите (см. гл. 188): ремиттирующая лихорадка, спленомегалия и метастатические очаги инфекции в легких, мозговых оболочках, суставах, глазной и других тканях. Петехии встречаются редко. Пневмококки могут инвазировать интактные клапаны сердца, чаще всего аортальный. Клапаны резко деформируются, над ними довольно быстро появляются громкие патологические шумы и развивается сердечная недостаточность. Иногда происходит разрыв или перфорация клапанных створок или даже разрыв аорты. В посевах крови, взятой до начала лечения антибиотиками, закономерно обнаруживают пневмококки; одновременно в ней могут быть выявлены антитела к ним, что при других болезнях встречается весьма редко (за исключением, эндокардита или бруцеллеза). Несмотря на эффективность лечения пенициллином, повреждение створок сердечных клапанов, особенно аортального, может привести к быстро нарастающей сердечной недостаточности. До развития необратимой сердечной недостаточности больного следует направить на хирургическое лечение или замену клапанов.

Пневмококковый перитонит. Это редкое осложнение развивается, вероятно, в результате транзиторной пневмококковой бактериемии, хотя из-за того, что оно несколько чаще встречается у девочек младшего возраста, высказывается мнение о попадании возбудителя в брюшную полость через влагалище и мат-очные трубы. Ранее пневмококковый перитонит нередко осложнял нефротический синдром, особенно у детей, однако в настоящее время он регистрируется менее чем у 2 % больных. .У взрослых он развивается при циррозе или раке печени. Диагноз устанавливается на основании данных исследования асцитической жидкости; в посевах крови часто обнаруживают пневмококки, а при клиническом анализе крови, как правило, определяют нейтрофильный лейкоцитоз.

Лечение

Специфическое лечение противобактериальными препаратами. Несмотря на то что в прошлом устойчивость пневмококков к противобактериальным препаратам не представляла большой проблемы, у ряда их штаммов была выявлена устойчивость к одному из перечисленных далее лекарственных средств или ко всем из них: пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам, хлорамфениколу (левомицетин), эритромицину, клиндамицину, ко-тримоксазолу и аминогликозидам. В связи с этим требуется определять чувствительность возбудителя к назначаемому препарату (ам), особенно при внелегочной инфекции. Пенициллин G (бензилпенициллин) при отсутствии устойчивости или аллергии к нему служит препаратом выбора при всех, клинических формах пневмококковой- инфекции. Довольно часто у человека выделяют штаммы пневмококка с повышенной устойчивостью к пенициллину, и хотя ее степень не исключает применение антибиотика, следует помнить о возможности такого феномена. Несмотря на то что минимальная лечебная доза при пневмонии, вызванной штаммами пневмококка с обычной чувствительностью к пенициллину, составляет менее 60 000 ЕД/сут и доза в 600 000 ЕД/сут обеспечивает достаточный запас безопасности при лечении взрослых с бактериемическими и небактериемическими формами болезни и при отсутствии внеклеточных очагов инфекции, возможность заражения пневмококками с повышенной устойчивостью к пенициллину обосновывает целесообразность его использования в более высоких начальных дозах. Лечение можно начать с введения 600 000 ЕД водного раствора кристаллического пенициллина или его новокаиновой соли с дальнейшим повторным его введением через каждые 12 ч до нормализации температуры тела в течение 48—72 ч. При пневмококковой пневмонии можно использовать форму пенициллина, предназначенную для приема внутрь, желательно устойчивую к воздействию желудочного сока (см. гл. 92), в дозах, эквивалентных 2,4—4,8 млн ЕД пенициллина G. Вызванный чувствительными штаммами перитонит обычно купируется через 36—48 ч при введении пенициллина в дозе 2—4 млн ЕД/сут.

Пневмококковый менингит. Взрослых больных следует лечить путем внутривенного введения пенициллина G в дозе 18—24 млн ЕД/сут. В некоторых клиниках назначают и более высокие дозы, однако при этом необходимо соблюдать осторожность с тем, чтобы не вызвать нефротического эффекта. Не следует вводить пенициллин интратрахеально и нужно помнить о том, что добавление бактериостатических препаратов широкого спектра действия, например тетрациклинов, может сопровождаться побочными реакциями. Все пневмококки, изолированные из спинномозговой жидкости, необходимо срочно проверить на их чувствительность к противобактериальным препаратам. При менингите, вызванном пневмококками с множественной устойчивостью к противобактериальным средствам, препаратом выбора в настоящее время, по-видимому, служит ванкомицин.

При пневмококковом эндокардите назначают умеренно высокие дозы пенициллина G (8—12 млн ЕД/сут внутривенно). Однако быстро развивающаяся сердечная недостаточность в результате поражения клапанов сердца и образование абсцесса миокарда часто приводят к летальному исходу, несмотря на лечение антибиотиками. При развитии сердечной недостаточности следует обсудить возможность срочного хирургического вмешательства с целью восстановления целостности поврежденных клапанов или их замены.

При пневмококковой пневмонии эффективны цефалоспорины парентерально в суточной дозе 1 — 2 г, однако их следует назначать с осторожностью больным

с повышенной чувствительностью к пенициллину. Многие препараты этого класса р-лактамов не подходят для лечения больных менингитом, поскольку они плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Обнадеживающие результаты получены при лечении больных пневмококковым менингитом некоторыми новыми препаратами из группы цефалоспоринов, в частности цефотаксимом и цефтриаксоном, хотя опыт лечения тем и другим пока еще не велик. При пневмококковой пневмонии эффективны также тетрациклины (1 — 2 г/сут), эритромицин (1,6 г/сут) или клиндамицин (1,2 г/сут) при чувствительности к ним возбудителя, однако их рекомендуется назначать только больным с непереносимостью пенициллинов или цефалоспоринов. Несмотря на эффективность левомицетина, его не следует назначать при пневмококковой инфекции, за исключением непереносимости к пенициллину у больного менингитом, вызванном чувствительным штаммом возбудителя. При лечении больных с инфекцией, вызванной пневмококками с множественной лекарственной устойчивостью, препаратом выбора служит ванкомицин в дозе 2 г/сут. В настоящее время сульфаниламиды редко используют при пневмококковой пневмонии, они неэффективны при эндокардите и менингите. Не следует лечить больных с пневмококковыми инфекциями аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин и амикацин).

При пневмококковом артрите эффективно системное лечение пенициллином, однако при этом может потребоваться удаление выпота и внутрисуставное введение препарата.

При эмпиеме особенно важны ранние диагностика и лечение. Выпот следует удалять и исследовать на предмет выявления бактерий, лейкоцитов, сахара и определения pH. При обнаружении бактерий, гноя, при pH < 7,0 и/или уровне глюкозы ниже 400 мг/мл в плевральной жидкости следует произвести ее закрытый дренаж. При запоздалом лечении у больного с эмпиемой может развиться фиброз плевры, а в дальнейшем потребоваться хирургическая декортикация легких для восстановления дыхательной функции.

Другие мероприятия. Для лечения больного с выраженным цианозом, сердечной недостаточностью и спутанным сознанием ему следует назначить вдыхание кислорода через лицевую маску. При синдроме острой дыхательной недостаточности у взрослого больного может потребоваться искусственная вентиляция легких под постоянным положительным давлением. Плевральные бол и обычно эффективно купируются кодеином в дозе 32—64 мг через каждые 4 ч. При выраженных болях может потребоваться блокада межреберных нервов 1 — 2% раствором новокаина.

Прогноз и профилактика

Несмотря на заметное снижение уровня смертности от пневмококковой пневмонии после внедрения в практику антибиотиков, уровень заболеваемости, по доступным данным, изменился незначительно, если изменился вообще. Уровень смертности при пневмонии, осложненной бактериемией, среди леченных антибиотиками больных составляет 18 % в возрастной группе старше 12 лет, а в возрасте старше 50 лет и среди лиц с хроническими фоновыми заболеваниями он значительно выше.

К числу факторов, усугубляющих прогноз, относят лейкопению, бактериемию, вовлечение в процесс нескольких долей легких, любые внелегочные очаги пневмококковой инфекции, хронические системные заболевания, циркуляторный коллапс, заболевание в возрасте до 1 года или старше 55 лет. Более высок уровень смертности при заболевании, вызванном пневмококком типа 3. Вероятнее всего, смерть наступает в результате необратимых физиологических нарушений на ранних стадиях болезни, предупредить которые не удается, несмотря на лечение антибиотиками. До тех пор пока не будут изучены механизмы развития этих изменений и усовершенствованы методы лечения, вакцинация будет важнейшим средством профилактики инфекции у лиц с высоким риском летального исхода.

В США рекомендуется лиц из группы высокого риска иммунизировать 23-валентной вакциной, содержащей капсулярные полисахариды пневмококков типов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, ПА, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 20, 22F, 33F и 33F, которые включают серотипы или группы, ответственные за 90 % бактериемических форм инфекции. Группу риска выше среднего составляют лица в возрасте старше 55 лет и больные с хроническими системными заболеваниями, в частности

с болезнями сердца, хроническими бронхолегочными болезнями, болезнями печени, почечной недостаточностью, диабетом, с некоторыми онкологическими заболеваниями. Лица всех возрастов с серповидноклеточной анемией отличаются повышенным риском развития пневмококковой инфекции, поэтому вводить упомянутую вакцину им рекомендуется с 2-летнего возраста. Поскольку при анатомической или функциональной асплении присоединяется молниеносная, особенно тяжелая форма, пневмококковой септицемии с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, по клинической картине сходная с синдромом Уотерхауза—Фридериксена, этих больных также следует вакцинировать. Однако необходимо помнить о том, что вакцина содержит антигены не всех типов пневмококков и иногда возможны случаи инфекции, вызванные у иммунизированного человека именно тем типом микроорганизма, антиген которого не вошел в состав вакцины. Побочные реакции на введение вакцины обычно отсутствуют или выражены умеренно, хотя иногда они могут напоминать таковые при введении брюшнотифозной вакцины: локальная болезненность, эритема и повышение температуры тела. Наиболее выраженные местные и общие реакции при вакцинации встречаются, по-видимому, в тех случаях, когда у привитого уже высок уровень антител к одному или нескольким антигенам вакцины. Из-за продолжительной циркуляции пневмококковых антител после однократного введения вакцины ревакцинацию рекомендуется проводить не раньше чем через 5 лет. У взрослых с интактной иммунной системой эффективность вакцинации достигает 80—90 %, однако ее защитное действие может быть очень низким или вообще отсутствует при агамма- или дисглобулинемии или у больных, недавно получавших противоопухолевые химиопрепараты или облученных. У детей в возрасте до 6 лет иммунологическая реакция на капсулярные антигены развивается в разные сроки в зависимости от степени формирования компонентов иммунной системы, поэтому защитное действие вакцинации может быть менее продолжительным по сравнению с взрослым человеком. Для более полной оценки эффективности вакцинации у детей требуются дальнейшие исследования. При необходимости пневмококковую вакцину можно ввести одновременно с противогриппозной вирусной вакциной, но разными шприцами и в разные участки тела.

Список литературы

Austrian /?., Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. •- Ann. Intern. Med., 1964, 60, 759.

Austrian R., Gold et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. -- Trans. Assoc. Am. Phys., 1976, 89, 184.

Fruchtman S. M. et al. Adult respiratory distress syndrome as a cause of death in pneumococcal pneumonia. — Chest., 1983, 83, 598.

Gopal V., Bisno A. L. Fulminant pneumococcal infections in "normal" asplenic hosts. -Arch. Intern. Med., 1977, 137, 1526.

Hejjron R. Pneumonia with Special Reference to Pneumococcus Lobar Pneumonia. — Cambridge: Harvard, 1979.

Kaplan S. L. Antigen detection in cerebrospinal fluid-pros and cons. — Am. J. Med., 1983, 79, 109.

Light R. W. et al. Parapneumonic effusions. — Am. J. Med., 1980, 69, 507.

Marino P. L. et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia and myoglobinuric renal failure. ·· Am. J. Med., 1986, 80, 521.

Robbins J. B. et al. Considerations for formulating the second-generation pneumococcal polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive tipes within groups. -- J. Infect. Dis., 1983, 148, 1136.

Shapiro E. D., Clemens J. D. A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients as high risk of serious pneumococcal infections. — Ann. Intern. Med., 1984, 101, 325.

Stephen J. J. et al. The radiographic resolution of Streptococcus pneumoniae pneumonia. — N. Engl. J. Med., 1975, 293, 798.

Tuomanen E. et al. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. - J. Infect. Dis., 1985, 151, 859.

Ward J.. Antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae: Clinical and epidemiologic • aspects.--Rev. Infect. Dis., 1981, 3, 254.

ГЛАВА 94

СТАФИЛОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Ричард М. Локсли (Richard M. Locksley)

Стафилококки, из которых золотистый стафилококк относится к наиболее важным патогенным агентам для человека, представляют собой стойкие грамположительные бактерии, обитающие на кожных покровах. При нарушении целостности кожных покровов или слизистых оболочек во время операции или в результате травмы стафилококки могут попадать в подлежащие ткани и размножаться в них, что сопровождается образованием типично локализованных поверхностных абсцессов. Несмотря на то что эти кожные инфекции обычно не несут в себе опасности и разрешаются спонтанно, размножающиеся микроорганизмы могут проникать в лимфатическую и кровеносную системы, обусловливая потенциально опасные осложнения, связанные со стафилококковой бактериемией. К этим осложнениям относятся септический шок, который может быть неотличим от шока при инфицировании грамотрицательными бактериями, а также тяжело протекающие метастатические очаги фактически в любом органе, в том числе эндокардиты (см. гл. 188), артриты (см. гл. 277), остеомиелит (см. гл. 340), пневмония (см. гл. 205) и абсцессы (см. гл. 87). Определенные штаммы золотистого стафилококка продуцируют токсины, которые могут быть причиной кожных высыпаний или вызывают дисфункцию многих систем, например при синдроме токсического шока. Коагулазоотрицательные стафилококки, в частности эпидермальный, относятся к возбудителям внутрибольничных инфекций, особенно инфицированию подвержены сосудистые катетеры и протезы. Частой причиной инфекции мочевых путей служат сапрофитные штаммы.

Этиология и микробиология. Стафилококки представляют собой грамположительные неподвижные аэробные или факультативно анаэробные каталазоположительные кокки, относящиеся к семейству микрококков. Их название обусловлено типичным скоплением микроорганизмов (греческое «staphyle» означает гроздь винограда) в окрашенном препарате, приготовленном из колоний, выросших на твердой питательной среде. Патогенные стафилококки отличают от непатогенных микрококков по их способности к анаэробной ферментации глюкозы и чувствительности к лизостафинэндопептидазе. Золотистый стафилококк, наиболее важный из представителей этого рода патогенный агент для человека, получил свое название из-за золотистого цвета колоний, вырастающих в аэробных условиях на твердой питательной среде, в связи с выработкой каротиноидов. Все штаммы стафилококков, продуцирующие коагулазу, называют золотистыми: В отличие от коагулазоотрицательных стафилококков золотистый стафилококк ферментирует маннитол, продуцируют DNaЗу и проявляют высокую чувствительность к лизостафину. При культивировании на кровяном агаре он проявляет обычно гемолитические свойства. Доступные коммерческие тест-системы основаны на использовании специфических антител, связанных с частичками или бусинками латекса; с их помощью можно отличить золотистый стафилококк от коагулазоотрицательного по агглютинации частиц. Штаммы золотистого стафилококка обычно проявляют более высокую биохимическую активность (продуцирование коагулазы, токсинов, гемолизинов)', чем коагулазоотрицательные стафилококки.

В настоящее время известны 12 и предполагается существование еще двух штаммов коагулазоотрицательных стафилококков, из которых эпидермальный и сапрофитный имеют наибольшее клиническое значение. Последний может быть идентифицирован по устойчивости к новобиоцилину и налидиксовой кислоте, хотя это относится только к выделенным из мочи.

Различия штаммов золотистого и эпидермального стафилококков имеют значение при идентификации общего источника во время эпидемии при внутрибольничных вспышках стафилококковой инфекции. Штаммы золотистого стафилококка могут быть идентифицированы по чувствительности к антибиотикам, лизису под воздействием стафилококкового бактериофага (фаготипирование) и выявлению плазмид внутри микроорганизма. Из этих трех методов наименее точен метод определения чувствительности к антибиотикам, а наиболее точен

метод выявления плазмид. Попытки дифференцировать штаммы эпидермального стафилококка методом только биотипирования, определения чувствительности к антибиотикам или серотипирования в целом не сопровождаются удовлетворительными результатами. Только 20—40 % его больничных культур могут быть тшшрованы с помощью стандартного метода фаготипирования. Плазмидный анализ наиболее надежен в отношении дифференцирования штаммов.

Эпидемиология. Коагулазоотрицательные стафилококки — это часть обычной флоры кожных покровов, слизистых оболочек и нижнего отдела кишечника; из них чаще всего выделяют эпидермальный стафилококк. Золотистый стафилококк временно заселяет передние отделы носовых ходов у 70—90 % лиц и может выделяться в течение относительно продолжительного периода у 20—30 % из них. Носительство в носовых ходах часто сопровождается вторичной колонизацией кожи. Независимая колонизация области промежности регистрируется у 5—20 % лиц, а во влагалище он выявляется у 10 % менструирующих женщин. Более высок уровень носительства золотистого стафилококка у персонала больниц (в том числе у врачей и медицинских сестер), стационарных больных и у больных, при лечении которых требуются частые проколы кожи, например при инсулинзависимом диабете, почечной недостаточности, когда необходим гемодиализ, и при аллергии (частые инъекции с целью десенсибилизации). Среди больных наркоманией также увеличен процент носителей золотистого стафилококка. Как полагают, нарушение целостности кожных барьеров способствует его колонизации.

Сапрофитный стафилококк отличается от эпидермального повышенной способностью к адгезии к эпителиальным клеткам мочевых путей. Примерно у 5 % здоровых мужчин и женщин относительно невелико количество этого микроорганизма в уретре или периуретральной области.

Несмотря на то что стафилококки могут выживать в окружающей среде в течение продолжительного периода, а некоторые штаммы распространяются воздушно-капельным путем, передача от человека к человеку через загрязненные руки служит наиболее важным путем передачи инфекции. Госпитализированные больные с острой стафилококковой инфекцией или с интенсивной колонизацией, особенно на коже (хирургические раны, ожоги, язвы от пролежней) представляют собой важнейший источник для возникновения внутрибольшчных инфекций. Они выделяют огромное количество микроорганизмов и при уходе за ними происходит загрязнение рук персонала больницы. Нарушения правил асептики и пренебрежение мытьем рук способствуют передаче микроорганизмов от одного лица другому. Как золотистый, так и эпидермальный стафилококк может стать причиной эндемичной инфекции в палате для больных с обширными поражениими кожи, особенно при множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов в результате интенсивного лечения противобактериальными препаратами (ожоговые отделения, отделения интенсивной терапии, отделения но пересадке костного мозга). Практически здоровые лица из числа обслуживающего персонала, носителей возбудителей в носовых ходах, могут служить источником вспышки внутрибольничных инфекций. При тщательном обследовании обнаруживают, что в период усиленной передачи стафилококков у большей части носителей кожная инфекция активизируется.

Если исключена инфекция мочевых путей, то наиболее частой причиной внутрибольничных вспышек в США служат золотистый и эпидермальный стафилококки. Они чаще выделяются в качестве возбудителей как первичной, так и вторичной бактериемии, а также при кожных и хирургических раневых инфекциях.

Патогенез. Стафилококковые инфекции обычно развиваются в результате сочетания таких факторов, как вирулентность бактерий и снижение защитных сил организма. К важным факторам вирулентности стафилококков относятся их способность к выживанию при неблагоприятных условиях, компоненты клеточной стенки, продукция ферментов и токсинов, содействующих проникновению в ткани, способности к внутриклеточной персистенции в определенных фагоцитах и приобретению резистентное™ к противобактериальным препаратам. К важным защитным функциям организма человека относят целостность слизисто-кожного барьера, достаточное количество функционально активных нейтрофилов и удаление чужеродных тел или омертвевших тканей.

Факторы вирулентности микроорганизма. К компонентам оболочки золотистого стафилококка относятся большой пептидогликановый комплекс, придающий ей прочность и способствующий выживанию в неблагоприятных условиях осмотического давления, уникальная тейхоевая кислота, связанная с пептидогликаном, и протеин А, существующий как в связанной с лептидогликаном форме на большей части поверхности клетки, так и в свободной, растворимой, форме. Как пептидогликан, так и тейхоевая кислота может активировать превращение комплемента по альтернативному пути. Наряду с опсонизацией микроорганизмов для их поглощения фагоцитами активация комплемента может также играть определенную роль в патогенезе шока и диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Протеин А связывается с Fc-фрагментом определенных классов IgG и с Fc-рецептором фагоцитов и может служить блокирующим фактором, предотвращающим поглощение микроорганизмов нейтрофилами. Специфические рецепторы для ламинина, основного гликопротеина базальной мембраны сосудов, могут способствовать реализации возможности широкого распространения золотистого стафилококка. Некоторые штаммы эпидермального стафилококка могут быть покрыты антифагоцитарной капсулой, для переваривания которой требуются специфические антитела. Клеточная стенка определенных штаммов этого стафилококка может активировать комплемент; при этой инфекции развиваются шок и диссеминированное внутрисосудистое свертывание, хотя и реже, чем при инфекции, вызываемой золотистым стафилококком. Способность эпидермального стафилококка прилипать к канюлям, введенным в сосуд, и сосудистым протезам можно объяснить его склонностью инфицировать чужеродные тела; природа лигандов неизвестна.

Определенные ферменты, продуцируемые золотистым стафилококком, могут играть роль в его вирулентности. Каталаза расщепляет перекись водорода и может тем самым защитить микроорганизмы в процессе фагоцитоза, когда процессы дыхания в фагоцитах особенно активны. Это может быть важным моментом в процессе внутриклеточной персистенции некоторого количества захваченных стафилококков. Коагулаза может существовать как в растворимой, так и в связанной с клетками форме, вызывать свертывание плазмы путем образования тромбиноподобного вещества: Высокий уровень корреляции между продукцией коагулазы и вирулентностью микроорганизмов позволяет предположить, что этот фермент имеет важное значение в патогенезе стафилококковых инфекций, но точная его роль как фактора, предопределяющего степень патогенности возбудителя, не определена. Многие штаммы также продуцируют гиалуронидазу, фермент, расщепляющий гиалуроновую кислоту в основном веществе соединительной ткани и способствующий распространению инфекции. Сапрофитный стафилококк продуцирует урсазу, расщепляющую мочевину до аммония, подщелачивающую мочу и способствующую образованию камней.

Золотистый стафилококк может продуцировать многочисленные токсины. Они могут быть закодированы с помощью хромосомной или плазмидной ДНК. По крайней мере один из токсинов, энтеротоксин А, может быть закодирован путем интеграции ДНК бактериофага с бактериальной хромосомой. Идентифицированы четыре различных гемолизина эритроцитов, которые обозначены как альфа-, бета-, гамма- и дельта-токсины. Альфа-токсин при подкожном введении животным вызывает некроз кожи, дельта-токсин ингибирует всасывание воды, увеличивая количество cAMP (аденозин-3,5-циклофосфат) в подвздошной кишке морской свинки и может играть роль в развитии острой водянистой диареи при некоторых видах стафилококковой инфекции. Лейкоцидин лизирует мембраны гранулоцитов и макрофагов путем формирования мембранных пор, проницаемых для катионов.

В то время как роль упомянутых факторов в вирулентности полностью не изучена, несомненное значение в развитии болезни имеют стафилококковые энтеротоксины, эксфолиативные токсины А и В, токсин-1, вызывающий синдром токсического шока (СТШ). Пять серологически различных энтеротоксинов (от А до Е) играют роль в развитии пищевых отравлений, вызванных золотистым стафилококком. Токсины усиливают перистальтику кишечника и, по-видимому, вызывают рвоту, непосредственно воздействуя на ЦНС. Эксфолиативные токсины обусловливают дерматологические проявления при стафилококковом ожоговом

кожном синдроме. Они вызывают внутриэпидермальное переваривание кожи до гранулезного слоя с образованием пузырей и утратой кожного покрова. Антитела к токсинам играют защитную роль как у человека, так и у животных. Полагают, что СТШ связан с действием токсинов, поскольку функции многих систем макроорганизма нарушаются при отсутствии положительных результатов посевов крови. Токсин-1, ответственный за СТШ, обозначен так в связи с тем, что есть данные о существовании других токсинов. Он продуцируется более чем в 90 % случаев золотистым стафилококком, выделенным от женщин с менструальным СТШ, и более чем в 60 % случаев, не связанных с менструацией. Токсин снижает кровяное давление, вызывает гиперемию конъюнктивы и кожи, а также лихорадку у кроликов; летальный исход может быть результатом полисистемных нарушений, подобных встречающимся при СТШ у человека. Токсин-1 индуцирует моноциты человека к выделению интерлейкина-1 (эндогенный пироген), который может вызывать некоторые симптомы СТШ. Интерлейкин-1 обусловливает лихорадку, нейтрофилию, синтез белка в острой фазе и, влияя на метаболизм арахидоновой кислоты в клетках, протеолиз мышц и, возможно, диарею и снижение артериального давления. Небольшая концентрация ионов магния способствует усилению продукции токсина-1. Проведено клонирование гена, кодирующего токсин-1, вызывающий СТШ; у токсинотрицательных штаммов золртистого стафилококка он отсутствует или видоизменен.

Резистентность стафилококков к противобактериальным препаратам благоприятствует их персистенции в условиях больницы. Более 90 % госпитальных и бытовых штаммов золотистого стафилококка, вызывающих инфекцию, обладают резистентностью к пенициллину. Она обусловлена р-лактамазами, которые обычно продуцируются с помощью плазмид. Вскоре после внедрения в практику противобактериальных препаратов, устойчивых к пенициллиназе, вначале в Европе и Скандинавии были выделены так называемые метициллинустоичивые золотистые стафилококки. Они резистентны ко всем р-лактамовым противобактериальным препаратам и к цефалоспоринам несмотря на то, что результаты стандартного теста с чувствительными дисками могут указать на чувствительность к последним. Резистентность золотистого стафилококка к метициллину определяется хромосомами, а не изменением препарата под влиянием ферментов. Это, возможно, обусловлено изменениями белков, связывающих стафилококки с пенициллином. Довольно часто метициллинустоичивые золотистые стафилококки приобретают R-плазмиды, вызывающие некоторые комбинации резистентности к эритромицину, тетрациклину, левомицетину, клиндамицину,'аминогликозидным антибиотикам. Этот вид стафилококка все шире распространяется в мире, особенно в консультативных клиниках третьего уровня. В США приблизительно 5 % золотистых стафилоккоков в больницах устойчивы к метициллину. В '/з обследованных больниц были зарегистрированы случаи бактериемии, вызванной этим видом стафилококка. Несмотря на его выживаемость, частота выделения микроорганизма оставалась относительно постоянной с 1980 г. Вспышки инфекции периодически встречались в виде внутрибольничных эпидемий. Показатель носительства среди населения в целом невысок; хотя у некоторых больных, например у больных наркоманией, вводящих наркотики парентерально, этот вид стафилококка определяется уже при поступлении в больницу. Они остаются чувствительными к ванкомицину.

Толерантность к р-лактамам in vitro характеризуется резистентностью микроорганизма к воздействию бактерицидных противобактериальных препаратов. Для нее типично заметное различие между минимальной подавляющей и бактерицидной концентрациями препарата. Этот механизм, возможно, связан с дефектом в обычной активации аутолитических ферментов бактерий при воздействии на их стенку препаратов. Проявление этого свойства во многом зависит от физико-химических условий, причем о сущности и значении феномена толерантности нет единого мнения. Несмотря на данные о том, что толерантность отрицательно влияет на исход стафилококковой инфекции, трудно считать толерантность к р-лактамам важной причиной неэффективности антибиотиков при экспериментальных инфекциях у животных. Возможно, данные, полученные in vitro, свидетельствуют о том, что длительное воздействие (5-лактамов может привести к гибели толерантного золотистого стафилококка, хотя этот процесс происходит медленнее.

Чаще всего заражение эпидермальным стафилококком происходит внутрибольнично, причем случаи заражения отличаются более выраженной вариабельностью и степенью устойчивости возбудителей к противобактериальным препаратам по сравнению с инфекциями, вызванными золотистым стафилококком. Фактически все выделенные микроорганизмы содержат плазмиды R, продуцирующие р-лактамазу, и резистентны к пенициллину. Примерно 1/3 их часть обладает резистентностью к аминогликозидам и 2/3 — к тетрациклину, эритромицину, клиндамицину и левомицетину. Выделенные у госпитализированных больных эпидермальные стафилококки, содержащие плазмиды с множественной устойчивостью к противобактериальным препаратам, могут служить важным источником для приобретения устойчивости золотистым стафилококком; передача плазмид R от эпидермального стафилококка золотистому в результате конъюгации осуществлена как in vitro, так и in situ на коже.

Устойчивость к метициллину широко распространена среди штаммов экспериментального стафилококка. По данным одного из исследований, более 80 % микроорганизмов, выделенных от больных эндокардитом с протезами клапанов сердца, были резистентны к метициллину. Устойчивость к метициллину гетеротипична: только одна клетка из 10^4 может проявлять устойчивость в случайных условиях. Температурные условия, pH, осмотическое давление и существование хелатов и тяжелых металлов могут влиять на степень устойчивости. Метациллинустойчивые микроорганизмы могут оказаться чувствительными при определении с помощью обычных методов. Наиболее надежный метод идентификации микроорганизмов — это определение их способности к росту при инокуляции 10^7 клеток в агар, содержащий 20 мкг/мл метициллина. Перекрестная устойчивость к другим р-лактамовым антибиотикам и цефалоспоринам определяется всегда, хотя как и в случае с мстициллинустойчивыми золотистыми стафилококками, они могут оказаться чувствительными к цефалоспоринам при проведении обычных тестов с дисками. Как и золотистый стафилококк, штаммы эпидермального стафилококка остаются чувствительными к ванкомицину и обычно к рифампицину, хотя устойчивость к последнему может возникнуть быстро, если используется только этот препарат.

Факторы макроорганизма. О большом значении факторов макроорганизма в формировании сопротивляемости к стафилококковым инфекциям свидетельствует то, что для их развития в эксперименте у человека и животных требуется огромное количество бактерий. Входными воротами для стафилококков служат поврежденные участки кожи и слизистых оболочек. Более 50 % тяжело протекающих стафилококковых инфекций глубоких тканей начинается с кожных очагов, реже они обусловлены заболеванием органов дыхания, желудочно-кишечного тракта или мочеполовых путей. Инокуляция микроорганизмов непосредственно в кровь — важный путь инфекции у госпитализированных больных с внутривенными катетерами, у больных наркоманией.

Стафилококки часто инвазируют наружные покровы через закупоренные волосяные фолликулы и сальные железы или места ожогов, ранений, ссадин, укусов насекомыми или участки дерматитов. Колонизирование и инвазия в легкие могут произойти в тех случаях, когда механизм удаления слизи реснитчатым эпителием либо исключен, что происходит при эндотрахеалыюй интубации, либо подавлен, например при вирусной инфекции органов дыхания (грипп) или муковисцидозе. Повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта цитотоксическими химиопрепаратами или в результате лучевой терапии предрасполагает к инфекции, исходящей из этих очагов.

При нарушении целостности наружных. покровов местное размножение бактерий сопровождается воспалительной реакцией и некрозом тканей. В этом очаге быстро появляются нейтрофилы, захватывающие большое число стафилококков. Происходит тромбоз прилегающих капилляров, по периферии откладывается фибрин, затем фибробласты образуют, бессосудистую стенку вокруг этой зоны. Полностью развившийся стафилококковый абсцесс состоит из центрально расположенного ядра, разрушенных и разрушающихся лейкоцитов и микроорганизмов, которые постепенно расплавляются, превращаясь в характерный густой, кремообразный гной, окруженный фибробластами. Когда защитные механизмы макроорганизма не в состоянии ограничить инфекцию в пределах кожи или подслизистого слоя, стафилококки могут проникать в лимфа-

тическую систему и кровоток. Обычными участками обсеменения бывают диафизы длинных костей у детей, а также легкие, почки, клапаны сердца, миокард, печень, селезенка и головной мозг.

Многоядерные лейкоциты, обладающие способностью к нормальному хемотаксису, захватыванию и уничтожению микроорганизмов и, по-видимому, составляют важнейший элемент защитных механизмов организма хозяина против стафилококковых инфекций. Лица с врожденными или приобретенными дефектами любой из этих функций лейкоцитов или с нейтропенией особенно чувствительны к стафилококковым инфекциям. Небольшое количество стафилококков выживает внутри фагоцитов, что, по-видимому, объясняет относительно вялую реакцию на противобактериальные препараты и возможность рецидива.

Несмотря на то что эти инфекции встречаются у лиц любого возраста, тяжело они протекают чаще всего у детей и престарелых, особенно у страдающих хроническими заболеваниями. Первичная стафилококковая пневмония встречается обычно у детей и реже у взрослых. Острый стафилококковый остеомиелит регистрируется только у детей, поверхностная стафилококковая пиодермия -V- чаще у новорожденных, тогда как абсцедирование происходит в основном у взрослых. В то время как эти примеры позволяют предположить некоторую роль иммунной системы в резистентности к стафилококковой инфекции, до сих пор не получено удовлетворительного подтверждения тому, что у человека она сопровождается развитием эффективного иммунитета либо что вакцинация может существенно изменить ее течение. Фактически у 100% взрослых в сыворотке определяются антитела к стафилококкам. Влияние гуморального иммунитета на течение инфекции и формирование защиты против нее изучено недостаточно, за исключением роли нейтрализующих антител к эксфолиативному токсину и указаний на защитный эффект антител против токсина-1, вызывающего токсический шок.

Инородные тела, например шовный материал или протезы, существенно влияют на число стафилококков, необходимое для того, чтобы вызвать экспериментальную инфекцию. Лечение в этом случае весьма затруднено, если не удалить инородное тело. Штаммы эпидермального стафилококка обладают выраженной способностью прилипать к пластиковым катетерам и размножаться на них, секретируя защитный гликокаликс, покрывающий образовавшиеся колонии. Функция нейтрофилов также изменяется в присутствии инородного тела; способность к фагоцитозу и уничтожению золотистого-стафилококка снижается.

Диагностика. С целью диагностики стафилококковых инфекций исследуют под микроскопом мазки гноя, окрашенные по Граму, а также производят бактериологическое исследование аспирированного гноя,, пораженных тканей или обычно стерильных жидкостей организма человека. В клинических материалах не всегда обнаруживается типичное скопление бактерий; они могут располагаться отдельно и в виде одинаковых коротких цепочек по три или четыре бактерии. Бактерии в фазе покоя или внутри лейкоцитов могут быть грамотрицательными. Обычно определяется большое число нейтрофилов, из которых многие содержат бактерии, за исключением больных с выраженной нейтропенией.

Специфические болезни. Поверхностные инфекции. Инфекцию волосяных фолликулов, проявляющуюся мелкими эритематозными узелками без вовлечения в процесс окружающих участков кожи или глубоких тканей, называют фолликулитом. Более обширную и глубокую инфекцию фолликулов или сальных желез с частичным вовлечением в процесс подкожных тканей называют фурункулом. Вначале в пораженном очаге появляются зуд и незначительная боль, затем в нем усиливается отечность и эритема, при надавливании на него или при движении возникает острая болезненность. После самопроизвольного прорыва или хирургического вскрытия фурункула боли быстро прекращаются.

Фурункулы чаще всего образуются на участках тела, подвергающихся мацерации или трению, при несоблюдении правил личной гигиены, при угрях или дерматите. Обычно они локализуются в области лица, шеи, подмышечной впадины, на ягодицах и в области бедра. Стафилококковая инфекция может распространяться на апокриновые потовые железы в подмышечной впадине или паховой области (гнойные гидрадениты). При этом возможна глубокая локализация фурункула, его вялое течение и поздний прорыв, отмечается склонность к рецидивам и рубцеванию.

Стафилококковые инфекции в пределах толстых, фиброзных, неэластичных кожных покровов тыльной стороны шеи и верхней части спины сопровождаются образованием карбункула. Ввиду относительной толщины и непроницаемости кожи патологический процесс распространяется вширь с образованием мелких полостей и в конце концов большого плотного болезненного конгломерата, состоящего из многочисленных гнойных, с трудом дренирующихся, ячеек. Клинически карбункул сопровождается лихорадкой, лейкоцитозом, резкой болью и прострацией. При этом часто определяется бактериемия.

Стафилококки часто оседают на импетигинозных кожных участках, но в большей части случаев импетиго вызывают стрептококки группы А. Тем не менее иногда импетиго бывает обусловлено стафилококковой инфекцией, и хотя клинически его трудно дифференцировать от стрептококкового, для стафилококкового импетиго типичны множественные поверхностные, локализованные элементы на разных стадиях развития, покрытые чаще серой, а не золотистого цвета корочкой, температура тела повышается редко.

При лечении назначать антибиотики, как правило, не требуется. Обычно бывает достаточно местных согревающих компрессов, соблюдения правил личной гигиены и мытья бактерицидным мылом, действующие компоненты которого оседают на коже (гексахлорофен, хлоргексидин, триклодан). При более тяжелых или рецидивирующих инфекциях эффективным может оказаться прием диклоксациллина или клоксациллина (2 г/сут в 4 приема) в течение 7—10 дней. Иногда требуются разрез абсцесса и дренирование его полости. При выраженной общей симптоматике или локализации инфекции на лице или в окологлазничной области противобактериальные препараты следует вводить внутривенно (см. бактериемические формы болезни).

Болезни, обусловленные стафилококковым токсином

Стафилококковый ожогоподобный кожный синдром. Этот синдром представляет собой генерализованный эксфолиативный дерматит, осложняющий инфекцию, вызываемую продуцирующими токсин (эксфолиатин) штаммами золотистого стафилококка. Заболевают преимущественно новорожденные (болезнь Риттера) и дети в возрасте до 5 лет, реже взрослые. Штаммы золотистого стафилококка, вызывающие ожогоподобный кожный синдром (ОКС), относятся чаще к фаговой группе II, тип 71. Заболевание начинается с местной кожной инфекции, часто сопровождаемой неспецифической продромой, подобно вирусному заболеванию. Лихорадка и лейкоцитоз выражены слабо. Скарлатиноподобная сыпь покрывает все участки тела, рук и ног, после чего наступает шелушение кожи. Болезнь может проявляться только сыпью (стафилококковая скарлатина) или же могут образовываться большие, дряблые пузыри на ограниченных участках (чаще у взрослых) или распространенные. Пузыри вскрываются, приобретают багровый оттенок, кожа напоминает обожженную. Если потереть участок практически здоровой кожи, эпидермис сморщивается и отслаивается (симптом НИКОЛЬСКОГО). ЗОЛОТИСТЫЙ стафилококк обычно выделяют с кожи и из носоглотки. Лечение заключается во введении антистафилококковых антибиотиков и местной обработке кожи. Заболевание обычно заканчивается выздоровлением.

У взрослых стафилококковый ОКС сочетается с другими тяжелыми ожогоподобными поражениями, такими как токсический эпидермальный некролиз (болезнь Лайелла). К самой частой причине токсического эпидермального некролиза у взрослых относится побочное действие лекарственных веществ, синдром можно дифференцировать от стафилококкового ОКС при изучении биоптата кожи. Кожа при лекарственном токсическом эпидермальном некролизе отслаивается на уровне базального слоя, в результате чего оголяются глубокие ткани, что способствует развитию суперинфекции и значительной потере жидкости и электролитов. При стафилококковом ОКС отслойка происходит в пределах эпидермиса. При дифференциальной диагностике следует иметь в виду болезнь Кавасаки и синдром токсического шока.

Синдром токсического шока. Синдром токсического шока был описан в 1978 г. как полисистемная болезнь с высокой температурой тела,

покраснением кожи в виде солнечного загара с последующим шелушением и снижением артериального давления у детей, у которых на слизистых оболочках или в пораженных участках кожи обнаруживали золотистый стафилококк группы I. В 1980 г. были зарегистрированы эпидемические вспышки заболевания среди лиц молодого возраста, главным образом среди женщин европеоидной популяции во время менструации. Отмечена выраженная корреляция между синдромом токсического шока и выделением золотистого стафилококка из влагалища или шейки матки. Сыпь, редкие случаи бактериемии и выделение золотистого стафилококка позволили предположить связь этого заболевания с токсином. В дальнейшем был обнаружен маркер токсина, продуцируемого большинством выделенных при этом синдроме стафилококков, причем вероятно, что он участвует в его развитии. В патогенезе синдрома токсического шока могут принимать участие и другие, не известные еще, токсины. Большая часть выделенных штаммов золотистого стафилококка относится к группе I.

Эпидемиологически синдром токсического шока связывают с использованием определенных типов гиперабсорбирующих тампонов. При длительном внутривагинальном применении из-за способности входящих в их состав компонентов к связыванию с магнезией создаются благоприятные условия для роста золотистого стафилококка и усиленной продукции токсина. Санитарное просвещение населения и прекращение продажи гиперабсорбирующих тампонов привело к заметному уменьшению числа больных. Несмотря на то что чаще продолжают заболевать менструирующие женщины, больные с синдромом составляют в США 25—30 % от всех случаев этого заболевания.

Диагностика основана на клинических проявлениях, в том числе на высокой температуре тела, диффузной эритеме в виде солнечного загара с шелушением кожи на ладонных и подошвенных поверхностях в течение последующих 1—2 нед, ортостатическом снижении артериального давления на фоне признаков поражения трех систем органов или более. При этом обычно нарушается функция желудочно-кишечного тракта (рвота, или диарея), развивается почечная или печеночная недостаточность, отмечаются гиперемия слизистых оболочек, тромбоцитопения, миалгия, увеличение количества креатинфосфокиназы и дезориентация на фоне не измененной спинномозговой жидкости. Известны случаи более легкого течения этого синдрома.

Заболевание начинается остро и обычно в первые дни менструации у молодых женщин, использующих тампоны. Слизистая оболочка влагалища гиперемирована, при посевах выделений из влагалища может быть обнаружен золотистый стафилококк, в крови его обычно не находят. Клинические признаки те же, что и при синдроме, не связанном с менструацией. Сообщалось о развитии токсического шока при кожных, послеродовых влагалищных инфекциях и инфекциях после операции кесарева сечения, инфицировании хирургических ран, очаговых инфекциях тканей (абсцессы, эмпиема, остеомиелит) и реже при первичной стафилококковой бактериемии. Признаки заболевания могут быть минимальными у больного с послеоперационными раневыми инфекциями, у которых оно начинается обычно на 2-й день после операции. Уровень смертности составляет 3 %, при этом причиной смерти чаще всего бывают стойкое снижение артериального давления и синдром нарушения дыхания у взрослых с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием или без него.

Лечение направлено на купирование шока и коррекцию функции почек, легких и диссеминированного свертывания, если они имели место. Антистафилококковые антитела следует вводить парентерально. Очаги скопления золотистого стафилококка необходимо дренировать. Примерно у 30 % менструирующих женщин с синдромом токсического шока возможны рецидивы, хотя обычно и выраженные слабее. Использование антистафилококковых антител для лечения и прекращение использования тампонов значительно уменьшают вероятность рецидивов.

Синдром токсического шока следует дифференцировать от пятнистой лихорадки Скалистых гор, менингококцемии, стрептококковой скарлатины, токсического эпидермального некролиза и синдрома Кавасаки.

Стафилококковые пищевые отравления см. в гл. 89.

Инвазивные стафилококковые инфекции. Бактериемия и эндокардиты. Бактериемия, обусловленная золотистым стафилококком, может исходить из любого очага инфекции из внесосудистых очагов (кожные инфекции, ожоги, воспаление подкожной клетчатки, остеомиелит, артриты) либо из внутрисосудистых очагов (внутривенные катетеры, шунты для проведения диализа, внутривенное введение наркотиков). Примерно у 1/3 больных не удается выявить определенного очага.

Больные с бактериемией на фоне высокой лихорадки, тахикардии, цианоза и сосудистого коллапса редко умирают в течение 12—24 ч. Неинкапсулированные штаммы возбудителя могут вызывать диссеминированное внутрисосудистое свертывание, клиническая картина болезни при этом напоминает менингококкцемию. Обычно болезнь развивается медленнее с гектической лихорадкой и формированием метастатических абсцессов в костях, почках, легких, миокарде, селезенке, тканях мозга или других тканях.

К важным осложнениям стафилококковой бактериемии относятся эндокардиты (см. гл. 188). Золотистый стафилококк представляет собой вторую по частоте причину эндокардитов и самую частую их причину у больных наркоманией. Интактные клапаны сердца (митральный, аортальный либо и тот и другой) у лиц, не страдающих наркоманией, вовлекаются в процесс в 30—60 % случаев, причем чаще у лиц преклонного возраста, нередко госпитализируемых по поводу основного хронического заболевания. Болезнь обычно протекает остро на фоне высокой температуры тела, прогрессирующей анемии — эмболии и внекардиальных септических осложнений. Прогрессирование недостаточности клапанов ведет к появлению сердечных шумов у 90 % больных. Часто образуются абсцессы клапанного кольца и миокарда. Уровень смертности составляет 20—30 %. Инфекция аортального клапана, некорригируемая недостаточность кровообращения или признаки заболевания ЦНС относятся к неблагоприятным прогностическим признакам: больным часто показано хирургическое лечение.

У больных наркоманией золотистый стафилококк чаще поражает трехстворчатый клапан. При этом появляются признаки септической эмболии легких (боли в груди, кровохарканье, очаговые инфильтраты). Сердечные шумы и другие признаки эндокардитов регистрируются реже, чем у лиц, не страдающих наркоманией. В начале болезни миалгия и боль в спине могут быть наиболее выраженными симптомами, что затрудняет диагностику. Уровень смертности составляет 2—10 %.

Дифференцировать выделенные бактерии при эндокардите бывает довольно трудно. Больных с интактными клапанами сердца при видимом и корригируемом очаге первичной инфекции, адекватно реагирующих на соответствующие антибиотики и без признаков метастатических осложнений в течение 2 нед лечения, обычно можно лечить только по поводу бактериемии. Больных с поражениями клапанов, сердечными шумами, обусловленными их регургитацией, с приобретенной инфекцией при невыявленном ее источнике, с вторичной инфекцией у страдающих наркоманией, на фоне признаков эмболии или с эхокардиографическими признаками бородавчатых вегетации на клапанах следует лечить по поводу эндокардита. Выявление антител к компонентам оболочки золотистого стафилококка, содержащей тейхоевую кислоту, через 2 нед болезни позволяет дифференцировать эндокардит или бактериемию с метастатическими очагами от неосложненной бактериемии. Несмотря на то что отрицательная реакция подтверждает диагноз неосложненной бактериемии, положительный титр антител менее специфичен для осложненного заболевания.

В большинстве случаев для диагностики бывает достаточно получить результаты трехкратного посева крови: обычно они всегда положительны в отношении золотистого стафилококка. Большее число посевов может потребоваться, если больной предварительно получал антибиотики. До начала лечения ими следует также получить результаты посева содержимого гнойничков при пиодермии и мочи. В моче стафилококк определяют примерно у 1/3 больных с бактериемией, при этом колонии микроорганизмов содержат обычно менее 10^5 бактерий в 1 мл; стафилококковую бактериурию не следует рассматривать как указание на метастатическую инфекцию почек.

Лечение следует начинать с внутривенного введения устойчивого к пенициллиназе препарата. Нафциллин (1,5 г каждые 4 ч) и оксациллин (2,0 г каждые 4 ч) более предпочтительны, чем метициллин, поскольку он часто вызывает интерстициальный нефрит. В первые 48—72 ч к этим препаратам нередко добавляют гентамицин (1 мг/кг каждые 8 ч при учете функции почек), поскольку имеются данные о его синергизме с Р-лактамовыми антибиотиками, действующими на золотистый стафилококк, и о том, что при лечении двумя препаратами у больных быстрее нормализуется температура тела и купируется бактериемия. При инфекции, вызываемой микроорганизмами, не продуцирующими р-лактамазу, рекомендуется внутривенное введение пенициллина G (4ХЮ[6] ЕД каждые 4 ч). Первое поколение цефалоспоринов (цефалотин. цефазолин) также эффективно при инфекциях, вызываемых как пенициллиназоположительными, так и пенициллиназоотрицательными штаммами золотистого стафилококка. При выраженной аллергии к пенициллину или при инфекциях, вызванных метициллинрезистентными штаммами стафилококка, назначают ванкомицин (0,5 г каждые 6 ч при постоянном наблюдении за уровнем препарата в крови).

Больных с неосложненной бактериемией можно лечить в течение 2 нед. За ними требуется тщательное наблюдение: при рецидивах назначают то же лечение, что и при эндокардите. При вовлечении в процесс правых отделов сердца у больных наркоманией эффективно внутривенное введение в течение 2 нед препаратов с последующим приемом внутрь диклоксациллина в течение 4 нед (1—1,5 г каждые 6 ч). При других видах эндокардита лечение необходимо проводить в течение 4—6 нед (парентерально). Больных с эндокардитом, обусловленным клапанным протезом, следует лечить в течение 6 нед соответствующими препаратами пенициллина или ванкомицина в сочетании с гентамицином и рифампицином или без него. Во многих случаях требуется хирургическое вмешательство.

Реакция на противобактериальные препараты при стафилококковых эндокардитах может быть замедленной. Лихорадочное состояние может сохраняться до 2-й недели лечения. Стойкое лихорадочное состояние или признаки сепсиса свидетельствуют о необходимости поиска метастатических абсцессов, при которых требуется дренирование полости.

Часто причиной бактериемии бывает эпидермальный стафилококк, чаще всего загрязняющий приспособления для внутривенных вливаний. У раковых больных с нейтропенией его считают основной причиной бактериемии при постоянной катетеризации центральных сосудов либо ее источником служит желудочно-кишечный тракт. Если при этом осложнении лечение не проводится, у больных продолжается лихорадочное состояние, прогрессирует сепсис, появляются множественные абсцессы в легких и наступает смерть.

Эпидермальный стафилококк, редко вызывая нативный клапанный эндокардит, представляет собой наиболее частую причину (40%) эндокардитов при клапанных протезах. В большей части случаев заболевание обусловлено проникновением возбудителя во время операции, причем клинически оно может проявиться через 1 год после нее. Инфекция часто гнездится в обл'асти клапанного кольца, больного в этом случае необходимо оперировать. Более 50 % больных умирают.

Вследствие того что коагулазоотрицательными стафилококками часто загрязняются культуры крови, дифференцировать возбудителя инфекции бывает трудно. При получении положительных результатов посевов крови необходимо тщательно проверить места постоянной катетеризации с повторным посевом крови даже в отсутствие симптомов или при клапанных протезах сердца или сосудистых трансплантатах. При выделении нескольких микроорганизмов целесообразно провести их видовую идентификацию, для чего может потребоваться анализ плазмид. Катетеры следует извлечь и произвести бактериологическое исследование, несмотря на эффективность лечения при бактериемических формах инфекции, обусловленных катетеризацией, только антибиотиками. ,При внутрибольничных инфекциях, вызванных эпидермальным стафилококком, обычно отмечается устойчивость к многим антибиотикам. Устойчивость к метициклину гетеротипична и ее трудно предупредить. По этой причине в тяжелых случаях больного следует лечить ванкомицином в дозах, используемых при инфекции

золотистым стафилококком. При эндокардитах, связанных с клапанным протезом, лечение проводят в течение 6 нед ванкомицином в сочетании с гентамицином, рифампицином или без него.

Остеомиелит. В большинстве случаев острый остеомиелит вызывает золотистый стафилококк (см. гл. 340). Чаще всего заболевают дети в возрасте до 12 лет, однако нередки случаи заболевания острым остеомиелитом, особенно позвоночника, и у взрослых. Примерно у 50 % больных в анамнезе есть указания на фурункулез или поверхностные стафилококковые инфекции, предшествующие остеомиелиту. У детей частая локализация процесса в диафизе длинных трубчатых костей обусловлена особенностями его внутриартериального кровоснабжения. У многих больных в анамнезе были отмечены травмы в области поражения. Остеомиелит ключицы осложняется септическим тромбозом катетеризированной подключичной вены.

Возникший очаг инфекции начинает распространяться по вновь образующейся вблизи эпифиза кости к надкостнице или по костномозговой полости. Если процесс достигает поднадкостничного пространства, надкостница отслаивается с образованием поднадкостничного абсцесса, который может прорваться, что сопровождается инфицированием подкожных тканей. В редких случаях пенетрируется суставная сумка и развивается гнойный артрит. При некрозе кости образуется секвестр с последующим формированием новой костной ткани, мозоли. Иногда безболезненная стафилококковая инфекция может персистировать на протяжении ряда лет в плотных гранулезных тканях вокруг образующейся в центре некротизированного участка полости, так называемый абсцесс Броди.

Остеомиелит у детей может протекать как острый процесс, начинающийся внезапно с озноба, лихорадочного состояния, тошноты, рвоты, усиливающихся болей в месте поражения кости. Мышечные спазмы вокруг вовлеченной в процесс кости обычно служат ранним признаком, при этом ребенок старается не двигать больной конечностью. Часто выявляют лейкоцитоз. В начале болезни в посевах крови обнаруживают в 50—60 % случаев золотистый стафилококк. Ткани вокруг пораженной кости становятся отечными и теплыми на ощупь, а кожа эритематозна. При отсутствии лечения инфекция осложняется анемией.

Стафилококковый остеомиелит позвоночника у взрослых существенно отличается от острого остеомиелита у детей. Он начинается менее остро, при этом отмечается тенденция к слиянию позвонков с облитерацией пространства между дисками. Чаще в процесс вовлекается поясничный отдел.

Остеомиелит следует подозревать у каждого лихорадящего ребенка с болями в руках или ногах и лейкоцитозом. Точно так же при болях в спине или шее, сопровождающихся лихорадочным состоянием, у взрослых с большой вероятностью можно предполагать остеомиелит позвоночника. При этом указание в анамнезе на кожную инфекцию, локальную болезненность при надавливании на участки пораженной кожи и выделение золотистого стафилококка из крови подтверждают предполагаемый диагноз. На рентгенограмме обычно в течение первой недели изменения не определяются, но при радиоизотопном сканировании может быть выявлена патология. На 2-й неделе болезни часто можно увидеть разрежение костной ткани, очаговое отслоение надкостницы и образование новой костной ткани. При необходимости уточнить этиологию заболевания до начала химиотерапии следует произвести пункционную биопсию кости. При хроническом остеомиелите часто образуются свищевые ходы, но посевы содержимого из них не всегда позволяют установить этиологию заболевания.

Лечение следует начинать с парентерального введения пенициллиназоустойчивого синтетического пенициллина, подобно лечению при бактериемии и эндокардите, и проводить его в течение 4—6 нед. В этих целях используют также цефалоспорины и клиндамицин. При неосложненном остеомиелите детей в течение первых 2 нед лечат внутривенным введением антибиотиков, а затем в течение 2—4 нед их принимают внутрь. Для лечения больных с аллергией к пенициллину и с инфекцией, вызванной метициллинустойчивыми микроорганизмами, может быть использован ванкомицин. При некрозах кости, мягких тканей и периостальных абсцессах может потребоваться оперативное лечение. На ранних этапах к его помощи прибегают при появлении неврологической симптоматики, обусловленной эпидуральным абсцессом и компрессией спинного мозга, осложня-

ющими остеомиелит позвоночника. Активное лечение при остром остеомиелите снизило частоту хронического остеомиелита с типичными для него склонностью к рецидивам и формированию фистулы. Показатель излечения при остром полиомиелите достигает 90 %, летальные исходы редки.

Пневмония (см. гл. 205). Золотистый стафилококк ответствен примерно за 1 % всех случаев бактериальной пневмонии. Она встречается спорадически за исключением случаев заболевания во время вспышек гриппа, когда стафилококковая пневмония регистрируется относительно чаще, хотя и не настолько, насколько пневмококковая пневмония.

Первичная стафилококковая пневмония у грудных детей и детей более старшего возраста часто сопровождается высокой температурой тела и кашлем. На рентгенограммах грудной клетки обнаруживают множественные тонкостенные абсцессы или пневматоцеле. Часто образуется эмпиема. Кашель может быть непродуктивным, а результаты посева крови обычно отрицательны; часто возникает необходимость в проведении пробного лечения антистафилококковыми препаратами. У детей старшего возраста и здоровых взрослых стафилококковой пневмонии предшествует гриппоподобная респираторная инфекция (грипп, корь или другие вирусные инфекции). Начинаться стафилококковая инфекция может внезапно с озноба, высокой температуры тела, прогрессирующей одышки, цианоза, кашля и плевральной боли. В мокроте может определяться примесь крови или она становится явно гнойной.

Стафилококки часто гнездятся в бронхоэктатических очагах у детей с кистозным фиброзом и могут вызывать у них рецидивы бронхопневмонии. Внутрибольничные стафилококковые пневмонии обычно встречаются у интубированных больных в отделениях интенсивной терапии и у ослабленных больных из группы повышенного риска аспирационных осложнений. Высок уровень заболевания лиц, ухаживающих за больными. Золотистый стафилококк может также вызывать инфекцию дистальных (по отношению к обтурирующей бронхогенной карциноме) участков легких. Эти формы инфекции могут начинаться незаметно, признаками заболевания могут быть лишь повышение температуры тела, тахикардия и тахипноэ. Болезнь может начинаться и менее остро, когда процесс в легких возникает на фоне стафилококковой бактериемии, например у больных с эндокардитом правых отделов. При этом в легких часто образуются полости, в процесс вовлекается плевра и образуется эмпиема.

Протекать стафилококковая пневмония может бурно, несмотря на адекватное лечение противобактериальными средствами. Обычно через 48—72 ч после начала лечения постепенно начинает нормализоваться температура тела.

Стафилококковую пневмонию следует дифференцировать от других видов пневмоний. Первичную стафилококковую пневмонию следует заподозрить, если ей предшествовала гриппоподобная инфекция, быстро появились плевральные боли, цианоз и тяжесть состояния не соответствуют данным физикального обследования. Диагноз подтверждается при обнаружении в мокроте (мазок, окрашенный по Граму) большого количества нейтрофилов и грамположительных кокков, расположенных внутри лейкоцитов. Обычно определяется лейкоцитоз. Стафилококковую этиологию следует иметь в виду при проведении дифференциальной диагностики, если пневмония развивается внезапно или незаметно у ослабленных госпитализированных больных.

Лечение следует начинать с парентерального введения противостафилококковых препаратов так же, как при тяжелой форме бактериемии и эндокардите. Обычно достаточно внутривенное введение препаратов в течение 2 нед при отсутствии осложнений. При эмпиеме обычно требуется введение дренажной трубки в плевральную полость, чтобы не допустить образования гнойных карманов и бронхоплевральных свищей. При дренировании небольших полостей для обнаружения скоплений гноя может потребоваться ультразвуковая или компьютерная сканирующая томография.

Инфекции мочевых путей. Сапрофитный стафилококк представляет собой вторую по частоте после кишечной палочки причину первичной, необтурирующей инфекции мочевых путей у сексуально активных молодых женщин. Его выявляют у 10—20% обследуемых в амбулаторных условиях. Симптомы дизурии при этом не отличимы от таковых при инфекциях мочевых путей, вызванных другими возбудителями. Лихорадка отсутствует или слабо

выражена. Несмотря на то что в процесс обычно вовлекаются нижние отделы мочевых путей, сообщают и о случаях пиелонефрита. Диагноз подтверждается результатами исследования осадка мочи, при котором определяют, пиурию, микрогематурию и скопления кокков. Микроорганизмы могут быть идентифицированы по устойчивости к новобиоцину и налидиксовой кислоте. Сапрофитный стафилококк хорошо растет на кровяном агаре, хуже — на агаре Мак-Конки и может быть не распознан при использовании современных экспресс-методов, основанных на восстановлении азота или потреблении глюкозы. Разработанный при грамотрицательной инфекции мочевых путей критерий (обнаружение более 10^5 бактерий в I мл) не надежен.

Возбудитель чувствителен к большинству противобактериальных препаратов, используемых при инфекциях мочевых путей, включая ампициллин, триметоприм, сульфаниламиды и нитрофурантоин. При рецидивах после адекватного лечения следует подумать о возможности инфицирования почечных камней, которые могут образовываться в связи с выработкой микроорганизмом уреазы.

Выделение золотистого стафилококка из правильно собранной пробы мочи следует рассматривать как указание на стафилококковую бактериемию, осложнением которой могут быть абсцессы почек, околопочечной клетчатки или предстательной железы.

Смешанные инфекции. Эпидермальный и золотистый стафилококки занимают соответственно первое и второе места среди патогенных микроорганизмов, загрязняющих протезы и внутрисосудистые трансплантаты. Инфекции, вызванные эпидермальным стафилококком, имеют тенденцию к более скрытому, часто затяжному течению, приводя к смерти больного, что отчасти объясняется склонностью рассматривать положительные результаты посевов как простое загрязнение. Клинические признаки обычно выражены нерезко: инфицирование протеза тазобедренного сустава может сопровождаться болезненностью в этой области и расшатыванием протеза, а инфицирование шунта спинномозговой жидкости может проявиться как гипокомплементемический гломерулонефрит, обусловленный циркулирующими иммунными комплексами.

Золотистый стафилококк служит частой причиной мастита у кормящих женщин, при этом обычно заражается ребенок. Несмотря на то что Clostridium difficile является самой частой причиной постантибиотических колитов, она чаще всего вызывает колит после лечения антибиотиками,- иногда его может вызывать усиленный рост в подвздошной и толстой кишке золотистого стафилококка. Эпидермальный стафилококк часто вызывает эндофтальмит после операции на глазах.

Мероприятия по борьбе с внутрибольничными вспышками стафилококковых болезней. Внутрибольничные вспышки стафилококковых инфекций могут развиваться быстро в ожоговых отделениях, отделениях интенсивной терапии или отделениях для новорожденных, т. е. в местах нахождения ослабленных больных, постоянно получающих антибиотики. Источником инфекции служит больной, выписанный или переведенный из другой больницы, для которой этот возбудитель эндемичен. Ответственные за заболевание штаммы золотистого стафилококка часто устойчивы к метициллину.

Мероприятия по борьбе с вспышками инфекции заключаются в быстром выявлении больных, служащих ее резервуаром. С этой целью проводят бактериологическое исследование содержимого ран, отделяемого из носа и материала, полученного из области промежности. Пробы мочи для посева следует забирать с помощью постоянного катетера. Изоляция больных, у которых получены положительные результаты посевов, и повышение требований к персоналу больниц по соблюдению правил асептики и мытья рук уменьшают возможность распространения инфекции. Уборку помещений, в которых находятся инфицированные больные, следует проводить с использованием препаратов фенолового ряда. Рекомендуется как можно раньше выписывать инфицированного больного. Необходимо маркировать медицинские карты, а больного при повторном поступлении в отделение следует изолировать до получения отрицательного результата посевов.

Несмотря на то что носители микроорганизмов в носовых ходах из числа медицинского персонала больниц могут служить источником инфекции, ее распространение чаще происходит от лиц с кожными болезнями (экзема, аллер-

гические дерматиты), легко осложняющихся колонизацией золотистым стафилококком. Их следует отстранять от работы до тех пор, пока не будут получены отрицательные результаты посевов либо вследствие спонтанного излечения, либо в результате лечения.

Очистить кожу и полость носа у больных и медицинского персонала можно путем мытья всего тела с использованием антисептического мыла, осадки которого (гексахлорофен, хлоргексидин или триклосан) на коже подавляют развитие микроорганизмов. Местное применение антибиотиков неэффективно. Для прекращения носительства антибиотики можно назначать для приема внутрь. Рифампицин (600 мг/сут в течение 5 дней) с успехом использовался отдельно или (в зависимости от чувствительности стафилококков) в сочетании с бактримом, доксициклином или диклоксациллином с целью предупреждения развития устойчивости к рифампицину.

Список литературы

Archer G. L. Staphylococcus epidermidis and other cpagulase-negative staphylococci. — In: Principles and Practice of Infectious Diseases/Eds. G. C Mandell et al. — New York: Wiley Medical, 1985, pp. 1117—1123.

Chambers H. F. et al. Staphylococcus aureus endocarditis: Clinical manifestations in addicts and nonaddicts. — Medicine, 1983, 62, 170.

Garse P. L. et a I. Staphylococcus aureus isolates from patients with nonmenstrual toxic shock syndrome. Evidence for additional toxins. — JAMA, 1985, 253, 2538.

Hovelius B.. Mardh P. A. Staphylococcus saprophyticus as a common cause of urinary tracs infections. — Rev. Infect. Dis., 1984, 6, 328.

Lowy F. D., Hammer S. M. Staphylococcus epidermidis infections. — Ann. Intern. Med., 1983, 99, 834.

Sheagren J. N. Staphylococcus aureus. The persistent pathogen. — New Engl. J. Med., 1984, 310, 1368.

Walvogel F. A. Staphylococcus aureus (including toxic shock syndrome). — In: Principles and Practice of Infectious Diseases/Eds. G. C. Mandell et al." — New York: Wiley Medical, 1985, pp. 1097—1117.

ГЛАВА 95

СТРЕПТОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Алан Б. Бисно (Alan B. Bis no)

Стрептококки относятся к числу самых распространенных возбудителей бактериальных инфекций у человека. Они вызывают разнообразные заболевания, в частности фарингит и тонзиллит, скарлатину, рожу, импетиго, лимфангит и перинатальные инфекции у матери и ребенка. Определенные виды этого микроорганизма служат важнейшей причиной эндокардита и инфекций мочевых путей. В дополнение к этиологической роли в развитии острых гнойных инфекций штаммы пиогенного стрептококка могут вызывать отдаленные негнойные заболевания, например острые ревматизм и гломерулонефрит.

Этиология и **классификация.** Стрептококки — это округлой или яйцевидной формы бактерии, растущие попарно или в виде цепочек разной длины. В большей части случаев они представляют собой факультативные анаэробы, хотя некоторые специалисты по таксономии и включают в этот род микроорганизмов определенные виды строгих анаэробов. Стрептококки грамположительны, обычно неподвижны, не образуют спор и не продуцируют каталазу. Отсутствует единая система классификации, которая позволила бы дифференцировать эту гетерогенную группу микроорганизмов. В то же время при классификации стрептококков пользуются сочетанием признаков, включая тип вызываемого ими гемолиза на кровяном агаре, антигенный состав, тип роста в культуре и свойственные им биохимические реакции.

При культивировании на кровяном агаре стрептококки могут вызывать

один из трех типов гемолиза. Альфа-гемолитические колонии окружены, зоной частичного гемолиза; кроме того, этот вид стрептококков обычно вызывает зеленоватое окрашивание среды из-за присутствия неустановленного фактора, восстанавливающего гемоглобин. Эта реакция послужила основой часто используемого названия («зеленящий» стрептококк). Штаммы S. pneumoniae относятся к альфа-гемолитическим, как и другие виды стрептококков, в норме обитающие на слизистых оболочках верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Бета-гемолитические колонии окружены отчетливой бесцветной зоной, внутри которой находящиеся в среде эритроциты полностью гемолизированы. Этот тип полного гемолиза вызывается пиогенным стрептококком и • другими видами патогенных для человека стрептококков. Гамма-стрептококки не вызывают гемолиза на кровяном агаре.

Несмотря на то что классификация стрептококков на основании гемолитических реакций вполне пригодна в определенных клинических ситуациях, более точно идентифицировать их можно по серогруппам (что впервые было предложено Lancefield) на основании антигенных различий углеводов или тейхоевой кислоты, содержащихся в клеточной стенке бактерий. Эти антигены можно легко извлечь из клеточной стенки стрептококков и идентифицировать с помощью реакции преципитации, используя специфические антисыворотки. Большая часть стрептококков, выделенных от человека, относится к группам A, B, C, D и G. Определенные штаммы альфа-гемолитических и негемолитических стрептококков содержат также групповые специфические антигены. К важнейшим из этих кокков относятся стрептококки группы D, в том числе так называемые энтерококки, многие штаммы которых не обладают бета-гемолитической активностью. В настоящее время признается существование 21 вида стрептококков. Видовое название основывается на типах роста при разных температурных условиях, pH и составах среды. Групповые антигены отсутствуют у пяти видов, и, напротив, ряд серогрупп не относится ни к одному из установленных видов стрептококков.

К анаэробным стрептококкам относятся представители семейства пептококков рода пептострептококков (пять видов). Эти микроорганизмы вызывают различные гемолитические реакции, при этом до сих пор не разработан удовлетворительный метод их классификации.

Инфекции, вызываемые стрептококками группы А

Стрептококки группы А, по классификации Лансифилда (пиогенные стрептококки), имеют исключительно важное значение, поскольку часто вызывают инфекционные заболевания у человека и играют существенную роль, в развитии ревматизма и гломерулонефрита.

Этиология. Групповой специфический углевод стрептококков группы А представляет собой полимерное соединение рамнозы и N-ацетилглюкозамина. В группу А входит примерно 80 определенных и условных серотипов. Система типирования основана на выявлении антигенных различий компонента клеточной стенки, известного как М-протеин (основной фактор вирулентности стрептококков группы А). Микроорганизмы, содержащие большое количество М-протеина, in vitro весьма резистентны к фагоцитозу сегментоядерными лейкоцитами и способны вызывать заболевания у человека и животных. Бактерии, не содержащие М-протеина, авирулентны. Противофагоцитарное действие М-протеина связано, по меньшей мере частично, с его способностью предупреждать опсонизацию стрептококков системой комплемента. Приобретенный человеком иммунитет к стрептококковой инфекции основан на выработке опсонирующих антител, нейтрализующих антифагоцитарное действие М-протеина. Этот вид иммунитета типоспецифичен и может сохраняться в течение многих лет. М-протеины стрептококков определенных видов имеют общие антигенные детерминанты с тканями сердца человека.

Т-протеин служит основой вспомогательной системы типирования, которая оказалась полезной при классификации штаммов, не поддающихся типированию посредством систем с использованием М-протеина. В отличие от М-протенна Т-антиген не играет никакой роли в вирулентности стрептококков. Установлено,

что липотейхоевая кислота, соединение с выраженным сродством к биологическим мембранам, играет у человека ключевую роль при колонизации путем связывания стрептококков группы А с фибронектином и специфическими участками рецепторов на эпителиальных клетках. Клеточная мембрана бактерий содержит несколько антигенных структур, определенная часть которых, как установлено, имеет общие детерминанты с компонентами сердечной ткани человека и с базальной мембраной почечных клубочков. Во время ранней логарифмической фазы размножения стрептококки покрыты тонкой капсулой из гиалуроновой кислоты, способствующей замедлению фагоцитоза, и в силу этого служит дополнительным фактором вирулентности стрептококков. Гиалуронат стрептококков не обладает антигенными свойствами при введении человеку, поскольку он, как полагают, идентичен таковому в его соединительной ткани.

По мере роста in vitro или in vivo стрептококки продуцируют ряд внеклеточных веществ. Эритрогенный токсин (пирогенный экзотоксин), образующийся путем лизогении с участием умеренного бактериофага, ответствен за образование сыпи при скарлатине. Различают четыре серологических типа токсина, действие которых может быть нейтрализовано антителами. Вырабатывается два типа гемолизинов. Продукция стрептолизина О подавляется обратимо кислородом (поэтому этот стрептолизин действует главным образом на внутритканевые колонии) и необратимо — холестерином. Он вырабатывается почти всеми штаммами стрептококков группы А и многими штаммами возбудителей групп С и G. В клинической практике определение титров антител антистрептолизина О (АСО) в сыворотке человека относится к наиболее широко применяемым серологическим методам диагностики заболеваний, вызываемых стрептококками группы А. Гемолиз на кровяном агаре происходит главным образом в результате действия стрептолизина S. Несмотря на то что он отличается от стрептолизина О устойчивостью к действию кислорода и лишен антигенных свойств, и тот и другой повреждают мембраны сегментоядерных лейкоцитов, тромбоцитов и субклеточных органелл. Другие внеклеточные вещества могут способствовать выживанию стрептококков in vitro, разжижая гной [стрептокиназа и дезоксирибонуклеазы (ДНАзы) А и D] или облегчая их проникновение через тканевые барьеры (гиалуронидаза и протеиназа). Остается недоказанной роль этих веществ в обеспечении вирулентности стрептококков.

Стрептококки группы А чаще всего вызывают фарингит и пиодермию. Они значительно отличаются по своим эпидемиологическим, клиническим и бактериологическим характеристикам.

Стрептококковый фарингит. Эпидемиология. Наиболее высок уровень заболеваемости этой инфекцией среди детей в возрасте 5—15 лет, причем мальчики и девочки заболевают одинаково часто. В большинстве случаев заболевание вызывается стрептококками группы А, однако иногда его возбудителями могут быть штаммы других серогрупп, в частности группы С или G. Возбудитель обычно передается от человека человеку, вероятнее всего, воздушно-капельным путем, причем передаче инфекции способствует скученность населения. Этим можно объяснить повышение уровня заболеваемости стрептококковым фарингитом в северных странах в холодные месяцы года точно так же, как и его вспышки в казармах для военных новобранцев и в других учреждениях с большим скоплением людей. Иногда регистрируются групповые вспышки стрептококкового фарингита с высоким уровнем заболеваемости при употреблении пищевых продуктов, загрязненных бета-гемолитическими стрептококками.

У больных с острым стрептококковым фарингитом в передних носовых ходах и в глотке определяется большое количество возбудителей. Если не проводится лечение антибиотиками, стрептококки могут сохраняться на слизистой оболочке верхних дыхательных путей в течение нескольких недель и месяцев после исчезновения симптомов заболевания. Однако по мере удлинения сроков носительства количество стрептококков уменьшается, они исчезают из наружных носовых ходов и в них не удается обнаружить М-протеин. В связи с этим вероятность передачи стрептококков группы А восприимчивым лицам от носителей-реконвалесцентов значительно меньше, чем в остром периоде болезни. Носительство стрептококков группы А варьирует в зависимости от региона, сезонности и возраста заболевших. Среди школьников было зарегистрировано 15—20 % случаев носительства, среди взрослых их было значительно меньше.

Симптоматика. Инкубационный период при стрептококковом фарингите составляет обычно 2—4 дня. У детей старшего возраста и у взрослых в классических случаях типично довольно острое начало с болями в глотке, особенно при глотании. Наряду с этим появляются головная боль, чувство недомогания, повышается температура тела на фоне анорексии. Часто больной жалуется на познабливание, однако настоящий озноб встречается редко. У детей часты тошнота, рвота и боли в животе.

Данные физикального обследования. Общее состояние больного довольно удовлетворительно, у него определяется тахикардия, температура тела часто превышает 38,3 °С. Задняя стенка глотки покрасневшая, отечная с гиперплазией лимфоидных элементов. Миндалины увеличены, покрасневшие, покрыты точечным или сливным экссудатом, который может быть желтого, серого или белого цвета. На гипертрофированных лимфоидных фолликулах задней стенки глотки могут быть видны отдельные участки с экссудатом размером с булавочную головку. Иногда на мягком небе появляются мелкие красные, приподнятые фолликулы с желтоватым центром (в форме бублика). Передние шейные лимфатические узлы в углах нижней челюсти увеличены и болезненны. Кашель и охриплость голоса выражены умеренно и при отсутствии упомянутых ранее признаков и симптомов могут служить основанием для постановки диагноза стрептококкового фарингита. Вовлечение, в процесс гортани с потерей голоса не типично для стрептококковой инфекции.

Развернутая клиническая картина острого экссудативного тонзиллофарингита часто отмечается во время крупных вспышек стрептококковой инфекции, особенно в организованных коллективах, таких как военные казармы для новобранцев. Однако в эндемических условиях среди гражданского населения заболевание протекает часто значительно легче. И. действительно, примерно только у половины детей с болями в горле и определением стрептококков группы А в посевах на миндалинах видны налеты, а у 1/3 или менее температура тела превышает 38,3 °С или выражен лейкоцитоз. У больных после тонзиллэктомии заболевание протекает легче. У детей при стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей отмечается тенденция к менее четкой локализации патологического процесса в лимфоидной ткани зева и задней стенки глотки. Инфекция у них характеризуется ринореей с экскориацией кожи в области носовых ходов, субфебрильной температурой, анорексией и затяжным клиническим течением. Стрептококки весьма редко бывают причиной экссудативного фарингита у детей в возрасте до 3 лет.

Клиническое течение. Стрептококковый фарингит обычно непродолжителен и купируется самопроизвольно. Температура тела нормализуется в течение недели (обычно в течение 3—5 дней). Основные симптомы и боли в горле исчезают при нормализации температуры тела, или вскоре после этого. Однако для того чтобы размеры миндалин и лимфатических узлов сократились до нормы, может потребоваться несколько недель.

Скарлатина. Клиническая картина при скарлатине развивается, если фарингит обусловлен продуцирующим эритрогенный токсин лизогенным штаммом стрептококка у человека, у которого отсутствуют нейтрализующие токсин антитела. Эта ситуация, возможно, более сложная, чем полагали ранее, поскольку предрасполагающим к развитию скарлатины фактором, возможно, служит предсуществующее состояние гиперчувствительности к выделяемым стрептококками продуктам.

Сыпь обычно появляется в течение 2 дней после появления болей в горле вначале на коже в области шеи, на груди и спине, затем распространяется на кожу остальных отделов туловища и рук и ног, не затрагивая ладонных и подошвенных поверхностей. У лиц негроидной популяции мргут возникнуть трудности при распознавании сыпи. Высыпания представлены диффузной эритемой, бледнеющей при надавливании, и многочисленными точечными папулами размером 1 —2 мм, придающим коже вид наждачной бумаги. Точечные элементы отсутствуют на коже лица, однако в целом она ярко-красная при выраженной бледности в окологубной области. Сыпь наиболее интенсивна в области кожных складок, например на коже локтевых сгибов и подмышечных впадин, причем в этих участках нередко отмечают линейные полоски сливающихся петехий, известные под названием линий Пастиа, образующихся в результате повышенной хрупкости капилляров.

Наряду с экзантемой при скарлатине отмечается и энантема, представляющая собой точечные эритемы и петехии на мягком небе. На ранней стадии болезни язык покрыт белым налетом, сквозь который проступают гипертрофированные сосочки в виде красных островков («белый клубничный» язык). К 4-му или 5-му дню налет на языке исчезает, а язык приобретает вид красной говядины («красный клубничный» или «малиновый» язык). Иногда скарлатина осложняется желтухой, плевральным выпотом и артралгиями.

Высыпания продолжаются обычно в течение 4—5 дней, затем на их месте происходит выраженное шелушение (обычно через несколько дней или через 3-4 нед после начала болезни), один из самых типичных клинических признаков болезни в период реконвалесценции.

Скарлатина обычно обусловлена инфицированием верхних дыхательных путей стрептококками группы А, хотя иногда эритрогенные токсины могут продуцировать стрептококки других групп и определенные штаммы стафилококков. Более того, скарлатина может развиться вследствие стрептококкового импетиго или вторичного инфицирования стрептококками поверхностных ран или хирургических разрезов. Заболевание следует дифференцировать от таковых, сопровождающихся различными высыпаниями при детских инфекциях (краснуха, корь, внезапная экзантема), синдрома токсического шока, болезни Кавасаки, инфекционного мононуклеоза, сопровождающегося высыпаниями, потницы и лекарственных сыпей. Лечение проводят соответствующими этиотропными препаратами.

Осложнения. Стрептококковый фарингит может вызвать различные гнойные осложнения, из которых чаще всего встречаются острое воспаление среднего уха и острый синусит. Отмечаются также случаи гнойного шейного лимфаденита. Вызванный стрептококками воспалительный процесс в области зева может привести к развитию перитонзиллярных целлюлита и абсцесса или заглоточного абсцесса. Однако в содержимом абсцессов обычно определяют разнообразную флору ротоглотки, включая анаэробные бактерии в присутствии или отсутствие стрептококков группы А. С наступлением эры антибиотиков почти не встречаются такие осложнения, как распространение воспалительного процесса на решетчатую кость или сосцевидный отросток с последующим развитием менингита, абсцесса мозга или тромбоза мозговых венозных синусов и бактериемия с метастатическими очагами инфекции, например гнойным артритом, эндокардитом, остеомиелитом или абсцессом печени. Стрептококковый фарингит может обусловить острые ревматизм и гломерулонефрит. Эти заболевания обсуждаются соответственно в гл. 186 и 223.

Диагностика. Боли в горле при инфекции стрептококками группы А следует дифференцировать от таковых при заболеваниях другой этиологии. Дифтерия у привитых лиц встречается редко. Она характеризуется появлением дифтерийной пленки, а в тяжелых случаях затруднениями дыхания в результате вовлечения в процессе гортани, а также миокардитом и параличом черепных нервов. При посеве на среду Леффлера обнаруживают дифтерийные палочки. Гонококковый тонзиллофарингит следует заподозрить при указаниях на гомосексуальные связи или фелляцию, при этом диагноз подтверждают результатами соответствующих бактериологических исследований. Ангина Венсана характеризуется болями в горле и тонзиллофарингеальным экссудатом. Однако в отличие от стрептококкового фарингита она начинается незаметно, без ярко выраженных основных симптомов, часто протекает с изъязвлениями слизистой оболочки глотки и часто бывает односторонней.

Большие трудности возникают при проведении дифференциальной диагностики с вирусными инфекциями верхних дыхательных путей, встречающихся значительно чаще стрептококковых инфекций. Во многих случаях их вирусную этиологию заболевания можно заподозрить при более выраженных катаральных и «простудных» явлениях. Аденовирусы могут вызвать, экссудативный фарингит, который клинически бывает неотличим от такового при инфекции стрептококками группы А. При инфекционном мононуклеозе также развивается выраженный экссудативный фарингит с лихорадочным состоянием и интоксикацией, иногда он сопровождается появлением сыпи, которую можно принять за скарлатинозную. Определению этого заболевания способствуют генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия, длительное лихорадочное

состояние и измененные лимфоциты и гетерофильные антитела в периферической крови. Фарингит, вызванный вирусами Коксаки группы А (герпангина) или простого герпеса, характеризуется образованием пузырьков, которые лопаются и оставляют поверхностные язвы. Инфицирование вирусом гриппа часто происходит во время эпидемий; оно сопровождается сильными миалгиями, часто присоединяются признаки бронхита, при этом заболевают лица всех возрастных групп. Легочные микоплазмы могут вызвать фарингит, иногда экссудативный. Об этой инфекции следует подумать при буллезном воспалении барабанной перепонки.

Несмотря на то что учет алгоритмов, в том числе сочетание эпидемиологических данных, симптомов и признаков, может повысить точность диагноза, во многих случаях только на основании клинических данных невозможно отдифференцировать стрептококковый фарингит от нестрептококкового. По этой причине для точного диагноза требуется идентификация инфицирующего глотку возбудителя. С этой целью надежнее всего посевы слизи из глотки. При получении отделяемого из нее важно плотно прикладывать ватный тампон к обеим миндалинам или тонзиллярным ямкам, слизистой оболочке ротоглотки и носоглотки позади язычка. Для того чтобы определить тип гемолиза, полученный материал следует посеять на бараний кровяной агар и инкубировать в течение ночи. При выделении бета-гемолитических стрептококков их можно предварительно отнести к группе А, если их рост подавляется на участках вокруг дисков с низким содержанием бацитрацина (0,04 ЕД). Окончательно идентифицировать можно с помощью реакций флюоресцирующих антител, агглютинации или преципитации. Некоторые положительные результаты посевов, особенно при относительно скудном росте микроорганизмов, свидетельствуют скорее о носительстве стрептококков, нежели об острой инфекции. На основании результатов посевов нельзя с уверенностью дифференцировать заболевание от носительства, однако они позволяют отменить лечение противобактериальными препаратами при фарингите (примерно у 70 % больных, у которых результаты посева на бета-гемолитические стрептококки отрицательны). Доступны несколько коммерческих диагностических наборов, позволяющих посредством иммунологических методов обнаружить антиген стрептококков группы А непосредственно в содержимом слизистой оболочки глотки, полученном с помощью тампона. При использовании этих наборов ответ можно получить менее чем через час, а в некоторых случаях через несколько минут. Прямые реакции на выявление антигена высокоспецифичны, и врач может уверенно проводить лечение на основании положительных результатов этих реакций. Несмотря на то что иммунологические реакции в целом довольно чувствительны, они недостаточно надежно позволяют выявить больных в тех случаях, когда в культурах отмечается очень скудный рост возбудителя. Вместе с тем нередко они бывают бессимптомными носителями. До сих пор не установлена окончательная роль реакций стрептококков группы А на антиген, обеспечивающих быстрое получение результата за счет некоторого снижения чувствительности, по сравнению с посевами содержимого из глотки.

При отборе больных для проведения бактериологического исследования содержимого глотки или реакций с антигенами следует помнить о том, что в США фарингитом, вызванным стрептококками группы А, и острым ревматизмом довольно редко страдают дети в возрасте до 3 лет. Точно так же первые приступы ревматизма редко регистрируются у пожилых людей. В этих возрастных группах менее рентабельно, использовать различные методы исследования на стрептококки.

При определении сывороточных антител к внеклеточным продуктам стрептококков (например, АСО) можно получить данные о недавней стрептококковой инфекции у больного с подозрением на острый ревматизм или острый гломерулонефрит, однако эти реакции неинформативны при диагностике острой стрептококковой инфекции.

Лечение. При стрептококковом фарингите лечение направлено прежде всего на профилактику острого ревматизма и гнойных осложнений. Не ясно, возможно ли лечением больного с предшествующей стрептококковой инфекцией предупредить развитие острого гломерулонефрита. Профилактика острого ревматизма зависит от купирования стрептококковой инфекции глотки, для достижения чего требуется длительное лечение антибиотиками. Пенициллин относится

к препаратам выбора. Он недорогостоящ и нетоксичен, а стрептококки группы А высокочувствительны к нему. Однократное внутримышечное введение бензатиновой соли пенициллина в дозе 600 000 ЕД ребенку с массой тела 27 кг или менее и 1,2 млн ЕД остальным больным обеспечивает длительную пенициллинемию и представляет собой наиболее эффективный метод лечения. Учитывая низкий риск острого ревматизма в настоящее время во многих регионах США, многие врачи предпочитают назначать антибиотик для приема внутрь. Этот путь введения представляет собой привлекательную альтернативу, поскольку, как полагают, риск развития тяжелых побочных реакций в этом случае меньший, чем при внутримышечном введении. Курс лечения должен составлять 10 дней, однако придерживаться этого часто бывает трудно, поскольку симптомы болезни купируются намного раньше. При решении проводить лечение пенициллином V, принимаемым внутрь, его назначают в дозе 125—250 мг 3—4 раза в сутки.

При аллергии к пенициллину больного можно лечить эритромицином (внутрь). Дозы и схемы лечения его различными формами следует уточнять по прилагаемой к ним аннотации. Чаще препараты эритромицина назначают в суточной дозе 40 мг/кг, которую делят на 2-4 равные части. Общая суточная доза не должна превышать 1 г.

У больных США почти все стрептококки группы А чувствительны к эритромицину, однако у больных ряда стран мира, например в Японии, отмечается устойчивость к нему. С другой стороны, в США встречаются больные, у которых штаммы стрептококков устойчивы к тетрациклину, поэтому использовать его не рекомендуют. Сульфаниламиды эффективны при стрептококковой инфекции, хотя они могут быть полезны для профилактики реинфицирования глотки стрептококками группы А и рецидивов острого ревматизма (см. гл. 186).

Из-за очень низкого уровня заболеваемости острым ревматизмом и того, что большая часть «терапевтических неудач» регистрируется при лечении носителей стрептококков, нежели лиц с острым заболеванием, нет необходимости в проведении рутинного бактериологического контроля при бессимптомном течении болезни. Однако исключением из этого правила должны быть больные, в анамнезе у которых есть указания на острый ревматизм и семейные контакты.

Профилактика острого ревматизма обеспечивается даже в том случае, если соответствующий курс лечения антибиотиками назначается на 9-й день от начала острого фарингита. В связи с этим задержка с назначением антибиотиков на ранних стадиях болезни из-за проведения бактериологического исследования слизи из глотки, как правило, не должна вызывать беспокойства. Несмотря на то что при лечении быстрее нормализуется температура тела, прекращаются боли в горле и купируются общие симптомы, связанные со стрептококковым фарингитом, его результаты во многих случаях внешне не столь выражены. Действительно, учитывая самопроизвольное излечение, очень трудно связать улучшение состояния больных с действием антибиотиков либо плацебо, если лечение начинали через 24 ч от начала заболевания и позднее. Если у больного температура тела невысокая, не выражена общая интоксикация либо отсутствуют признаки гнойных осложнений, лечение антибиотиками можно Отложить до получения результатов посевов слизи из глотки.

Если состояние больного оценивается как тяжелое, лечение больного начинают при его первом обращении к врачу и после взятия слизи из глотки на посев. При назначении антибиотиков для приема внутрь результаты посевов из глотки могут служить указанием на необходимость завершения его полного 10-дневного курса либо, напротив, повторного вызова больного и назначения для внутримышечного введения бензатиновой соли пенициллина G.

Больные с более тяжелыми гнойными осложнениями, например с мастоидитом или этмоидитом, нуждаются в более высоких дозах пенициллина, нежели те, которые назначают при неосложненном фарингите. При осложнении стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей развитием абсцессов и гнойным воспалением шейных лимфатических узлов или перитонзиллярных или позадифарингеальных мягких тканей обычно требуются их разрез и дренирование.

• Остается неясной роль тонзиллэктомии у больных с частыми рецидивами острого фарингита или с целью профилактики острого ревматизма. После нее клинические эпизоды фарингита более редки и протекают в более умеренной форме, однако это может, вероятно, затруднить выявление инфекции, вызывас-

мой иммунологически важными штаммами стрептококков, и соответствующее лечение больного.

У лиц, контактирующих в семье с больным стрептококковым фарингитом, часто развиваются клинически выраженные формы инфекции или бессимптомное носительство возбудителя в глотке. Больным с вторичными, клинически проявляющимися, семейными случаями заболевания следует назначать соответствующее лечение. При угрожающих обстоятельствах и бессимптомном заболевании лиц, имевших семейные контакты, необходимо провести бактериологическое исследование. При этом имеются в виду больные ревматизмом члены семьи или выявление на данной территории случаев заболевания острым ревматизмом. В случае невысокого риска нет необходимости в регулярном проведении этого исследования у лиц, контактирующих с больным членом семьи.

Стрептококковые инфекции кожи, Рожистое воспаление. Заболевание, известное также под названием «огонь Святого Антония», представляет собой острую инфекцию кожи, сопровождающуюся вовлечением в процесс кожных лимфатических сосудов, вызываемую стрептококками группы А. В редких случаях оно этиологически бывает связано с другими штаммами стрептококков и золотистым стафилококком. Чаще всего заболевают дети раннего возраста и пожилые. Наиболее типична локализация воспалительного процесса на коже лица, в которую возбудитель проникает из слизистой оболочки верхних дыхательных путей (источник инфекции), как полагают, через небольшие или незаметные нарушения целостности кожи. Рожистое воспаление может быть обусловлено инфицированием стрептококками ран, хирургических разрезов или области грибкового поражения кожи на любом участке тела.

Заболевание обычно начинается остро. К первым его симптомам относятся, чувство недомогания, познабливание, лихорадочное состояние, головная боль и рвота. В области пораженного участка кожи вначале могут появиться лишь зуд и чувство незначительного дискомфорта, после чего вскоре на ней образуется небольшой участок эритемы, который в течение ближайших часов расширяется. Воспалительный процесс быстро распространяется, становясь максимально выраженным через 3—6 дней. Вовлеченный в процесс участок кожи горячий на ощупь, приобретает цвет от розового до темно-красного, его границы расширяются, имеют неправильные очертания, приподняты и окружены здоровой кожей. Возможно образование мелких и крупных пузырей; они лопаются, оставляя корочки. В то время как на периферии очага воспаление продолжается, в центре возможно появление признаков обратного развития с нормализацией вида кожи или с остаточной пигментацией. Очаг воспаления может иметь менее четкие границы в местах, где кожа тонкая, однако и при этом постоянны отек и эритема. Рожистое воспаление на лице часто локализуется на спинке носа и одной или обеих щеках, сыпь при этом имеет форму бабочки (рис. 95-1).

Заболеванию может сопутствовать высокая температура тела и бактериемия. Выздоровление обычно наступает к концу первой недели от начала болезни, однако сроки могут меняться в зависимости от тяжести инфекции. Уровень смертности при бактериемических формах рожистого воспаления, высокий в доантибиотическую эру, заметно снизился после введения в практику лечения пенициллина. Умирать продолжают дети первых месяцев жизни, а также пожилые ослабленные больные и больные с иммунодефицитом. Заболевание отличается склонностью к рецидивированию, особенно в местах хронического нарушения лимфатического оттока.

Рожистое воспаление диагностируют главным образом на основании клинических данных. Со слизистой оболочки верхних дыхательных путей или из крови иногда могут быть выделены стрептококки группы А. При посевах отечной жидкости или изотонического раствора хлорида натрия, полученного после его введения в очаг воспаления, можно обнаружить стрептококки, однако при этом редко получают положительные результаты.

Пиодермия. Этот термин используется для обозначения локализованных гнойных поражений кожи стрептококковой этиологии. Некоторые виды пиодермии, очевидно, обусловлены вторичной инфекцией в местах ран или ожогов. Однако чаще всего этим термином пользуются как синонимом для определения стрептококковых или контагиозных импетиго и дискретных гнойных элементов, по-видимому, обусловленных первичной инфекцией кожи. Стрептококковое импетиго

Рис. 95-1. Сыпь в виде бабочки у больного с рожистым воспалением (через 48 ч после начала лечения пенициллином, когда признаки воспаления и общей интоксикации стали менее выраженными).

отличается от стрептококкового фарингита по ряду признаков (табл. 95-1). Эпидемиологически импетиго более широко распространено среди детей социально-низких слоев населения, проживающих в странах с жарким, влажным климатом (юго-восточные регионы США или тропические страны). Им заболевают также в летнее время лица, проживающие в северных регионах (резервации для американских индейцев в штате Миннесота). Наиболее высок уровень заболеваемости среди детей раннего возраста (2—4 года), при этом каких-либо половых или расовых различий не выявляется.

Путь передачи стрептококковой пиодермии не установлен, вместе с тем существенную роль играют, вероятно, как личные контакты, так и насекомые-переносчики (мухи Hippelates). «Кожные штаммы» стрептококков группы А (т. е. штаммы типов М и Т, обычно выделяемые при пиодермии) могут загрязнять неповрежденную кожу, с которой они попадают в ее глубокие слои при расчесах, ссадинах или укусах насекомых. При импетиго дети часто становятся носителями кожных штаммов на слизистой оболочке носа и глотки, однако этого обычно не происходит до наступления носительства стрептококков на коже или развития клинически выраженной инфекции.

Типы иммунологических реакций при стрептококковом импетиго отличаются от таковых при инфекции верхних дыхательных путей. В частности, титры АСО при импетиго низкие, возможно, из-за того, что стрептолизин О инактивируется липидами кожи. Однако при этом было зарегистрировано повышение уровня антител при постановке реакций с анти-ДНКазой В и антигиалуронидазой, как и при реакциях гемагглютинации на стекле со стрептозимом. Результаты типоспецифических реакций против штаммов С вариабельны и зависят в определенной мере от антигенности штамма, однако в целом эти реакции выражены слабее, чем при фарингеальной инфекции. Недостаточно изучена роль типоспецифических антител в защите от реинфекции при пиодермии.

Стрептококковое импетиго локализуется на открытых участках тела, чаще всего на коже ног. Высыпания обычно четко отграничены, часто множественные. Вначале они появляются в виде папул, которые вскоре превращаются в везикулы, окруженные участком эритемы. Везикулярные элементы редко диагностируются клинически; они переходят в пустулы, которые постепенно увеличиваются, а затем разрываются на 4—6-й день с образованием характерных толстых корочек. Элементы сыпи медленно регрессируют, оставляя участки депигментации. Глубокие, изъязвляющиеся формы импетиго известны под названием эктимы. Несмотря на частое развитие регионарного лимфаденита, общие симптомы обычно отсутствуют.

Таблица 95-1. **Сравнительная характеристика** фарингита и **пиодермии, вызываемых** стрептококками **группы А**

Признаки	Фарингит	Пиодермия
Распространение преимущественно в определенных регионах	Повсеместно	Субтропики/тропики
Сезонность (зона умеренного климата)	Зима/весна	Лето/осень
Возрастная группа, наиболее подверженная заболеванию	5-15 лет	2 года — 5 лет
Способ передачи	Прямой контакт (воздушно-капельный)	Не известен (? через насекомых)
Клиническое течение	Острое	Вялое
Типы стрептококков	Обычно немногочисленные М-штаммы	Обычно многочисленные М-штаммы
Титр АСО	Высокий	Низкий
Титр тиоспецифических антител	Обычно высокий	Разный, часто низкий
Негнойные осложнения	Острые ревматизм и гломерулонефрит	Острый гломерулонефрит

По: Wannamaker L. W. -• N.. Engl. J. Med. 282:23, 1970

Наряду с этими безболезненными, импетигинозными кожными формами инфекции у детей отмечались более тяжелые и обширные пиодермии у военнослужащих в условиях жаркого влажного климата, например в джунглях Юго-Восточной Азии. Во время войны во Вьетнаме такого рода «джунглевые язвы» были одной из частых медицинских проблем у пехотинцев. Чаще всего они проявлялись множественными эктиматозными изъязвлениями в области голеностопных суставов или на тыльной стороне стопы. Язвы бывают обычно округлой формы, имеют вид штампованных элементов диаметром 0,5—3,0 см, четкие края и окружены зоной эритемы, заполнены гнойным содержимым и покрыты серовато-желтыми, плотно прилегающими корочками. Могут развиться вторичные целлюлиты или лимфадениты.

Диагноз стрептококковой пиодермии подтверждается результатами бактериологического исследования. Образец для посева берут со дна язвы, удаляя покрывающую ее корку, если она мешает. Несмотря на то что при этом могут быть выделены как пиогенные стрептококки, так и золотистый стафилококк, первый из этих микроорганизмов представляет собой основной возбудитель пиодермии. Морфологически доказано, что патологические изменения под влиянием пенициллинотерапии регрессируют даже в тех случаях, когда из язвы выделяют устойчивые к пенициллиназе стафилококки. Язвы отличаются от буллезного импетиго, обычно обусловленного золотистым стафилококком, но не стрептококками. Схема лечения антибиотиками та же, что при фарингите, при этом его эффективность превышает 95 % при приеме внутрь бензатиновой соли пенициллина G, пенициллина V или эритромицина. Местное применение антисептиков или антибиотиков мало эффективно или неэффективно. Профилактика пиодермии зависит главным образом от строгого соблюдения правил личной гигиены, причем особое предпочтение необходимо отдавать частому мытью водой с мылом.

Стрептококковая пиодермия не осложняется острым ревматизмом. Причины этого феномена не изучены, однако, возможно, это связано с тем, что для развития острого ревматизма необходима локализация стрептококковой инфекции в богатой лимфоидными элементами слизистой оболочке глотки, и последующими соответствующими иммунопатологическими реакциями. С другой стороны, результаты обследований групп населения, среди которых одновременно встречаются

больные острым ревматизмом и гломерулонефритом, свидетельствуют о том, что штаммы стрептококков, вызывающие эти осложнения, различны, а это дает основание предположить неревматогенность «пиодермальных штаммов» стрептококков группы А. Если пиодермия вызывается нефритогенным штаммом стрептококка группы А, она может осложниться острым гломерулонефритом. Действительно, в субтропических и тропических странах мира до настоящего времени пиодермия чаще всего предшествует постстрептококковому гломерулонефриту. Штаммы ряда М-типов (49, 55, 57 и др.) выделяли как при спорадических случаях заболевания, так и во время эпидемий в разных географических регионах «пиодермических» нефритов. Отсутствуют убедительные данные о том, что лечение каждого конкретного больного с пиодермией предупреждает развитие у него острого гломерулонефрита. Однако это лечение весьма важно в целях уничтожения нефритогенных стрептококков в окружающей среде в период эпидемических вспышек, когда эти штаммы преобладают над другими.

Целлюлит. Стрептококковые целлюлиты могут развиться в области травматических повреждений тканей, операционных ран или изъязвлений в результате застойных явлений. Несмотря на то что заболевание часто вызывается стрептококками группы А, возбудителями могут быть стрептококки группы Q, В или С. Целлюлит — это острое воспаление кожи и подкожной клетчатки, характеризующееся болями, болезненностью, эритемой, лихорадочным состоянием и часто регионарным лимфаденитом. В отличие от рожистого воспаления края пораженного участка не приподняты, нечетко отграничены от окружающих здоровых тканей. В редких случаях заболевание может перейти в явную гангрену. У определенных больных через несколько месяцев или лет после операции коронарного шунтирования с помощью трансплантата подкожной вены ноги острый стрептококковый целлюлит рецидивирует. Он всегда развивается на ноге, из которой был получен трансплантат подкожной вены. Часто у больного отмечается грибковое заболевание кожи ног и, по данным неконтролируемых исследований, излечение от поверхностной грибковой инфекции, возможно, представляющей собой очаг для заражения стрептококками, может способствовать прекращению рецидивов целлюлита.

Целлюлит в перианальной области может проявляться болезненностью при дефекации или зудом; бессимптомная колонизация анальной области была источником ряда внутригоспитальных вспышек стрептококковой инфекции. Обсеменение стрептококками группы А влагалища имеет ряд общих признаков при заражении ими перианальной области. В том и другом случае отмечена тесная эпидемиологическая связь со стрептококковой инфекцией верхних дыхательных путей. Стрептококковые инфекции анальной области и влагалища могут проявляться клинически или протекают бессимптомно. Известно по крайней мере об одной вспышке госпитальной стрептококковой инфекции, источником которой послужила одна носительница стрептококков во влагалище.

Лимфангиты и родовой сепсис. Местная травма, осложненная либо не осложненная явным целлюлитом, может сопровождаться острым лимфангитом. Он характеризуется появлением красных линейных полос, распространяющихся от входных ворот инфекции до дренирующих регионарных лимфатических узлов, которые увеличиваются и становятся болезненными. При этом бывают выражены общие симптомы, в том числе озноб, чувство недомогания и головная боль, возможна бактериемия.

Стрептококковая бактериемия любого происхождения может сопровождаться образованием отдаленных очагов инфекции, например гнойного артрита, остеомиелита, перитонита, эндокардита, менингита или абсцессов внутренних органов. Стрептококковая бактериемия может осложнять парентеральное введение наркотиков; эта форма инфекции часто сопутствует постинъекционным абсцессам и/или инфекционному эндокардиту (см. гл. 94). Стрептококковая бактериемия может протекать молниеносно и быстро приводить к прострации, шоку, молниеносной пурпуре, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию и смерти.

Родовой сепсис бывает осложнением аборта или родов, когда стрептококки проникают в эндометрий и прилежащие ткани, а затем в лимфатические сосуды и кровоток. В дальнейшем заболевание может осложниться целлюлитом тазовых органов, септическим тазовым тромбофлебитом, перитонитом или абсцессом. Возбудитель болезни может передаваться беременной женщине непо-

средственно от медицинского или обслуживающего персонала, на что указал ещё в середине XIX в. Semmelweiss. Стрептококки группы В чаще других микроорганизмов становятся причиной перинатальной стрептококковой инфекции матери и ребенка (см. далее). К числу возбудителей болезни относятся наряду с другими анаэробными микроорганизмами и анаэробные стрептококки.

Пневмония и эмпиема. Пневмония, вызванная стрептококками группы А, встречается редко и обычно после гриппа, кори, коклюша или ветряной оспы. В лагерях для военных новобранцев регистрируются эпидемические вспышки болезни, к ее характерным признакам относятся внезапное повышение температуры тела, озноб, миалгия, одышка, кашель, плевральные боли в грудной клетке и кровянистая мокрота. Состояние больных тяжелое, у них часто появляется цианоз. В патоморфологическом и рентгенологическом плане при этом заболевании обычно выявляют картину бронхопневмонии, вся доля в процесс вовлекается редко. Для стрептококковой пневмонии типично раннее и быстрое накопление большого количества водянистого серозно-геморрагического выпота в плевральную полость. В 10—15% случаев определяется бактериемия. Распространение воспалительного процесса с легкого на сердечную сумку может сопровождаться гнойным перикардитом. Возможны и другие осложнения, включая медиастинит, пневмоторакс, а также бронхоэктазы. Схема лечения предусматривает, по меньшей мере, внутримышечное введение через каждые 6—12 ч 4—6 млн ЕД/сут новокаиновой соли пенициллина G или внутривенное введение кристаллического водного раствора пенициллина G, а также адекватное удаление плеврального выпота, что обычно требует установки дренажной трубки через грудную стенку.

Инфекции, вызываемые стрептококками группы В

Относящиеся к серогруппе В стрептококки представляют особый интерес для ветеринаров из-за их связи с маститом у крупного рогатого скота, что послужило основанием для их видового названия: S. agalactiae. Этот бета-гемолитический микроорганизм обычно, хотя и не всегда, устойчив к бацитрацину. Он может быть идентифицирован по характерному содержанию в стенке углеводов группы В, но и с помощью биохимических реакций, позволяющих установить выработку ими гиппуриказы и так называемого фактора CAMP, а также по неспособности гидролизировать желчеэскулиновый агар. Учитывая присутствие поверхностных полисахаридов и белковых антигенов, стрептококки группы В могут быть подразделены на 5 серотипов: la, Ib, lc, II и 111.

Человеческие штаммы стрептококков группы В, очевидно, отличающиеся биологически от штаммов, полученных от крупного рогатого скота, часто гнездятся в женских половых путях и на слизистых оболочках глотки и прямой кишки. Бессимптомные их носители, женщины детородного возраста, составляют 6—25 % в зависимости от использованного бактериологического метода их определения и социально-экономического положения и региона проживания обследованных женщин. В большинстве случаев тяжелые формы инфекций, вызываемых стрептококками группы В, регистрируются в перинатальном периоде. Инфекция у рожениц может протекать в форме хориоамнионита, септического аборта, а также родового сепсиса. В настоящее время Streptococcus agalactiae наряду с кишечной палочкой представляет одну из двух самых частых причин сепсиса и менингита у новорожденных. У последних заболевание протекает в одной из двух форм. Ранняя инфекция (в течение первых 10 дней жизни) обычно вызывается стрептококками, попавшими из половых путей женщины. При этом в процесс вовлекаются главным образом легкие, вероятно, в результате аспирации инфицированной амниотической жидкости, однако возбудитель может быть выделен при посевах крови, содержимого носоглотки, соскобов кожи и из миокарда. Ранняя инфекция, вызываемая стрептококками группы В, встречается с частотой примерно два случая из 1000 живорожденных (этот показатель выше после затяжных или осложненных родов), при этом уровень смертности высок. Поздняя инфекция регистрируется у детей в возрасте после 10 дней и, возможно, обусловлена внутрибольничным заражением стрептококками группы В. Клинически она проявляется главным образом менингитом и бактериемией. Уровень смертности

при ней более низкий, чем при ранней форме. В то время как ранние формы инфекции вызываются разными серотипами стрептококка, причиной менингеальных форм при поздней форме чаще всего служат возбудители III типа. Передаваемые трансплацентарно антитела к возбудителям III типа могут защищать ребенка от поздней формы инфекции: установлено, что они содержатся в сыворотке большинства женщин, рождающих здоровых детей, и обычно отсутствуют в сыворотке у женщин, дети которых заболевают менингеальной формой поздней инфекции, вызываемой III типом стрептококков группы В.

Стрептококки группы В вызывают у взрослых инфекционные заболевания, не связанные с послеродовым периодом. К ним относятся инфекции мочевых путей у лиц обоего пола, но мужчины чаще заболевают в пожилом возрасте, возможно, вследствие сопутствующего увеличения предстательной железы. Кроме того, инфицированию подвержены больные инсулинзависимым сахарным диабетом с периферической сосудистой недостаточностью и гнойными гангренозными процессами с обсеменением S. agalactiae. При этом возможно развитие бактериемии. К другим формам инфекций, вызываемых стрептококками группы В, относятся эндокардит, гнойный артрит, пневмония, эмпиема, менингит, перитонит, а также терминальная бактериемия у больных со злокачественными новообразованиями. Стрептококки группы В, хотя и обнаруживаются в небольшой части случаев в посевах содержимого глотки, весьма редко вызывают клинически выраженный фарингит. Все штаммы этой группы чувствительны к пенициллину, представляющему собой препарат выбора, хотя минимальная подавляющая концентрация пенициллина для стрептококков группы В выше, чем для штаммов группы А. Новорожденным при угрожающих жизни формах инфекций, вызываемых стрептококками группы В, часто в начале курса лечения большими дозами пенициллина дополнительно назначают аминогликозидные антибиотики, поскольку это сочетание in vitro проявляет синергизм, а стрептококки группы В иногда толерантны к пенициллину. Очень редко штаммы этой группы микроорганизмов устойчивы к эритромицину. Из-за их распространенной устойчивости к тетрациклинам последние не рекомендуется назначать без предварительного определения чувствительности к ним возбудителей.

Другие стрептококковые инфекции

Несмотря на то что стрептококки групп С и G у человека представляют собой комменсалы, те и другие могут вызывать фарингиты, причем описаны эпидемии заболеваний верхних дыхательных путей, причиной которых были эти возбудители, в частности после употребления инфицированных пищевых продуктов. Штаммы той и другой группы продуцируют стрептолизин О, причем инфекция глотки стрептококками группы С и G сопровождается повышением титров АСО. Стрептококки этих групп высокочувствительны к пенициллину.

В большей части случаев у человека инфекции вызываются штаммами S. equisimilis. Однако известно о нескольких вспышках инфекций, вызванных S. zooepidemicus при употреблении непастеризованного или недостаточно пастеризованного молока или сыра. Клинически заболевание проявлялось фарингитом, шейным лимфаденитом и распространенным поражением глубоких тканей. Во время двух вспышек встречались больные с постстрептококковым гломерулонефритом.

Часто источниками бактериемии, вызванной стрептококками группы G, служат кожные очаги инфекции (локализованный целлюлит или язвы при пролежнях), а хроническая закупорка лимфатических сосудов и венозная недостаточность играют роль важных предрасполагающих факторов. Заболевание часто протекает на фоне злокачественных новообразований, алкоголизма или парентерального употребления наркотиков. Бактериемия может привести к тяжелым или даже угрожающим жизни осложнениям, таким как эндокардит, менингит или септический артрит.

Стрептококки группы D (по Lancefield) представлены энтерококками (S. faecalis, S. faecium, S. durans) и неэнтерококками (S. bovis, S! equinus). Они часто служат причиной инфекции мочевых путей у больных с их структурными аномалиями и более чем в 10 % случаев относятся к этиологическим факторам при бактериальном эндокардите. Обычно в сочетании с другими бактериями их выде-

яяют из содержимого язв при пролежнях и из внутрибрюшных абсцессов. Эти возбудители обычно бывают альфа-гемолитическими или негемолитическими, иногда бета-гемолитическими. Лечение при тяжелых энтерококковмх инфекциях, особенно при бактериальном эндокардите, затруднено в связи с тем, что их возбудители устойчивы к многим антибиотикам и относительно устойчивы к препаратам пенициллинового ряда. При лечении больного с энтерококковым эндокардитом следует сочетать большие дозы пенициллина G, вводимого внутривенно, или ампициллина с антибиотиками аминогликозидного ряда, поскольку в этом случае проявляется синергическое бактерицидное действие (см. гл. 188). В прошлом из группы аминогликозидов препаратом выбора был стрептомицин, однако высокая устойчивость (более 2000 мкг/мл) к нему и канамицину установлена у значительного числа энтерококков, причем в этих случаях синергизм не проявляется. Гентамицин представляет собой препарат выбора вместе с пенициллином или ампициллином при тяжелых энтерококковых инфекциях, вызванных возбудителями, высокоустойчивыми к стрептомицину. In vitro сочетание пенициллина с тобрамицином не оказывает губительного действия на разные штаммы энтеробактерий.

Механизмы развития устойчивости к антибиотикам аминогликозидного ряда у определенных штаммов энтерококков различны. К счастью, гентамицин остается эффективным синергистом для лечения большей части больных, проживающих в США, с энтерококковой инфекцией. Однако при лечении конкретного больного рекомендуется исключить устойчивость к гентамицину с помощью бактериологических методов. Весьма сложно проводить лечение больных при угрожающих жизни энтерококковых инфекциях, не переносящих пенициллин. Бесполезно в этих случаях назначать цефалотин и клиндамицин, однако, вероятно, эффективным окажется сочетание ванкомицина с гентамицином.

Стрептококки неэнтерококковой группы D, из которой важнейшим является бычий штамм, остаются исключительно чувствительными к пенициллину без добавления других антибиотиков. Известны случаи бактериемии или эндокардита, вызванные бычьим штаммом стрептококка у больных при раке толстой кишки. Дифференцировать этот штамм от энтерококков лабораторными методами иногда бывает затруднительно. Подобным же образом трудно отличить от S. mutans группы D чувствительный к пенициллину штамм зеленящего стрептококка, который в норме обитает в полости рта и редко вызывает эндокардит. Для правильной идентификации стрептококков требуется постановка серии точных биохимических реакций. В частности, энтерококки растут в 6,5 % растворе натрия хлорида, в то время как S. bovis и S. mutans не растут в этой среде.

Стрептококки многих групп были изолированы из инфицированных клапанов сердца, мягких тканей или абсцессов внутренних органов. Подобные инфекции, возможно, развиваются как оппортунистические после хирургических вмешательств у больных со злокачественными новообразованиями. По данным датских и голландских исследователей, у некоторых больных менингит и бактериемия обусловлены стрептококками серогруппы R, известными возбудителями заболеваний у свиней. Почти во всех случаях при этом у больного в анамнезе были указания на контакт с этими животными.

Зеленящие стрептококки в норме обитают в ротоглотке и желудочно-кишечном тракте. Они остаются самыми частыми возбудителями подострого бактериального эндокардита (см. гл. 186). Таксономия этих микроорганизмов довольно запутана, однако, согласно одной из классификаций, выделяют пять видов их (наряду с пневмококком): salivarius, mitior, milleri, sanguis и muttans. Несмотря на то что зеленящий стрептококк обычно не считают высокоинвазивным, S. milleri может вызывать тяжелые гнойные процессы (абсцессы печени- и мозга, перитонит, эмпиема). Случаи эндокардита, вызываемые S. milleri, вероятно, чаще осложняются абсцессами в периферических тканях по сравнению с аналогичными инфекциями, вызываемыми другими видами зеленящего стрептококка. Streptococcus milleri обычно считают микроаэрофильным, клинические проявления при заражении им подобны таковым при инфекциях, вызываемых анаэробными стрептококками. Все виды зеленящего стрептококка, включая S. milleri, чувствительны к пенициллину. Умеренно минимальная подавляющая концентрация пенициллина в отношении стрептококков, обитающих в полости рта, повышается после длительного приема препарата внутрь или внутривенного введения его в больших дозах.

Анаэробные стрептококки (см. гл. 102) встречаются в большом количестве в полости рта, кишечнике и влагалище. Их можно обнаружить (часто в сочетании с анаэробными и аэробными микроорганизмами) в полости абсцессов любой локализации. Анаэробные стрептококки можно обнаружить в инфицированных придаточных пазухах носа, абсцессе мозга, зубном абсцессе, в воспаленных заглоточных и окологлоточных тканях, а также при ангине Людвига. В области грудной клетки этих возбудителей обнаруживают в абсцессах легких и экссудате при эмпиеме. Абсцессы печени и других органов брюшной полости, как и паректальные и тазовые абсцессы у женщин, возможно, частично вызываются пептострептококками. Эти микроорганизмы могут размножаться в омертвевших или погибающих мышцах, коже и подкожной клетчатке. Заболевание, вызываемое Streptococcus myositis характеризуется выраженным отеком, крепитирующим миозитом, болями и появлением цепочек грамположительных кокков в серозно-гнойном экссудате. Гемолитическая стрептококковая гангрена может осложнить травму или развиться после хирургического вмешательства либо при отсутствии видимых входных ворот инфекции. Для нее типичны некроз кожи и подкожных тканей и распространение процесса вдоль фасциальных перегородок. Прогрессирующая синергическая гангрена обычно развивается в области хирургических разрезов и состоит из язвенных поражений, окруженных участками гангренозной кожи. Заболевание особенно часто встречается при наложении сквозных швов после операций на органах брюшной полости и, как полагают, обычно обусловлено сочетанной инфекцией (золотистый стафилококк и микроаэрофильные стрептококки). Хроническая свищевая язва, инфекция глубоких мягких тканей, вызывается микроаэрофильными стрептококками. При этом образуется свищевой ход в подкожной клетчатке с образованием язвы в отдаленном участке. Лечение при анаэробных стрептококковых инфекциях заключается в дренировании полости абсцессов, удалении омертвевших тканей и внутривенном введении больших доз пенициллина.

Список литературы

American Heart Association, Committee on rheumatic fever and bacterial endocarditis: Prevention of rheumatic fever. — Circulation, 1984, 70, 1118A.

Auckentaller R. et al. Group G streptococcal bacteremia: Clinical study and review of the literature. — Rev. Infect. Dis., 1983, 5, 196.

Baddour L. M., Bisno A. L. Recurrent cellulitis after coronary surgery: Association with superficial fungal infection in saphenous venectomy limbs. — JAMA, 1984, 251, 1049.

Baddour L. M., Bisno A. L. Non-group A beta-hemolytic streptococcal cellulitis. — Am. J. Med., 1985, 79, 155.

Breese B. B., Hall C. B. Beta Hemolytic Streptococcal Diseases. — Boston: Houghton Mifflin, 1978.

Brennan R. O., Durack D. T. The viridins streptococci in perspective. — In: Current Clinical Topics.— In: Infectious Diseases/Eds. J. S. Remington, N. N. Swartz. - New York: McGraw-Hill, 1984.

Edwards M. S., Baker C J. Streptococcus agalactiae (group B streptococcus).— In: Principles and Practice of Infectious Diseases//2d ed//G. L. Mandell et al. — New York: Wiley, 1985.

Gallagher P. G., Watanakuakorn C Group B streptococcal bacterimia in community teaching hospital. — Am. J. Med., 1985, 78, 795.

Lam K., Bayer A. S. Serious infections due group G streptococci. - Am. J. Med., 1983, 75, 561.

Schwartz R. H. et al. Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsilitis: A randomized trial of seven vs ten days therapy. — JAMA, 1981, 246, 1790.

Shulman S. T. Pharyngitis: Management in an Era of Declining Rheumatic Fever. — New York: Praeger, 1984.

Stolleman G. H. Rheumatic Fever and Streptococcal Infection. — New York: Grune and Stratton, 1975.

ГЛАВА 96

ДИФТЕРИЯ

Джеймс П. Харниш (James P. Harnisch)

Определение. Дифтерия - острое инфекционное заболевание, вызываемое Corinebacterium diphtheriae и характеризующееся местным воспалением слизистых оболочек обычно верхних дыхательных путей, а также токсическим поражением, главным образом сердца и периферических нервов.

Этиология. Коринебактерии представляют собой грамположительные, не образующие спор неподвижные палочки. Один их конец утолщен, что придает ему булавовидную форму. В окрашенных мазках можно видеть похожие на китайские иероглифы фигуры, образованные расположенными под острым углом бациллами. По морфологии колоний, цвету теллуритовой среды, ферментным реакциям и способности вызывать гемолиз дифтерийные палочки разделяют на три группы: mitis, gravis и intermedius. Европейские исследователи полагают, что клинические проявления и тяжесть заболевания существенно различаются при инфекциях, вызываемых этими штаммами: считают, что заболевание, вызываемое штаммами gravis и intermedius, протекает с более выраженными токсическими проявлениями, а уровень смертности при этом высок. В США штамм gravis встречается сравнительно редко, поэтому там меньшее значение придают связи между штаммом возбудителя и клинической картиной заболевания.

Дифтерийная палочка продуцирует экзотоксин белковой природы, обусловливающий многие клинические проявления: летальная доза для морских свинок составляет не более 0,0001 мг. Продуцирующие экзотоксин штаммы дифтерийной палочки, будучи лизогенными, выделяют умеренный р-конвертирующий фаг. Отсутствие лизогении, как правило, связано с недостаточной способностью к продукции экзотоксина и вирулентностью. Однако клинически выраженные формы инфекции могут быть вызваны штаммами, не продуцирующими токсин.

Эпидемиология. Дифтерия распространена главным образом в странах умеренного климата. В некоторых странах она встречается до сих пор довольно часто. В США с 1966 г. отмечается неравномерное увеличение числа заболевших дифтерией. При этом большая часть их зарегистрирована во время двух вспышек в начале 70-х годов. Вместе с тем, начиная с 1973 г., более 75 % случаев было зарегистрировано на северо-западе и юго-западе Тихоокеанского побережья страны. Аналогичное повышение уровня заболеваемости дифтерией было отмечено в западных провинциях Канады. Наряду с географическими особенностями распространения инфекции чаще подвержены дети в возрасте 1 года — 9 лет. Уровень заболеваемости у неиммунизированных детей был в 70 раз выше, чем у детей, подвергшихся первичной иммунизации. Начиная с 1980 г. в США регистрируется ежегодно всего несколько случаев заболевания, при этом 70 % составляют взрослые. На северо-западе Тихоокеанского побережья были изолированы возбудители дифтерии преимущественно от взрослых местных жителей с типичными поражениями кожи. Высоки уровни заболеваемости среди коренных жителей Америки как в городах, так в сельских местностях. Другой характерной чертой дифтерии стала низкая частота вовлечения в процесс гортани. Заражение дифтерией происходит, как правило, воздушно-капельным путем от больного или носителя, однако в распространении кожной формы инфекции может играть контактно-бытовой фактор. В каждом случае заболевание следует классифицировать либо как таковое, либо как носительство. Заболеванием считают, если у больного с клиническими проявлениями инфекции в дыхательных путях обнаруживают дифтерийную палочку. Присутствие сопутствующих микроорганизмов, например р-гемолитического стрептококка, не влияет на сущность определения заболевания или прогноза. Носительство это выделение дифтерийной палочки у человека, у которого отсутствуют проявления болезни. Кожные формы дифтерии не следует классифицировать как заболевание и носительство.

Патогенез. Чаще всего входными воротами возбудителя служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Инфекция может проникать также через кожу, гениталии, глаза и среднее ухо. Размножается возбудитель в большинстве случаев в слизистой оболочке, при этом, за исключением терминальной ста-

дии, инфекция редко распространяется по лимфатическим и кровеносным сосудам. Вырабатываемый в зоне местного воспаления экзотоксин попадает в кровь и разносится по всему организму. Токсический эффект наиболее выражен в тех случаях, когда патологический процесс первично локализуется в глотке, интенсивность его меньше при локализации воспаления в гортани и меньше всего при локализации в слизистой оболочке носа или на коже. Одновременное вовлечение в процесс глотки, гортани, трахеи и бронхов сопровождается наиболее тяжелыми токсическими реакциями.

К основным клиническим признакам дифтерии относится толстая, кожистая, голубовато-белая пленка, состоящая из бактерий, некротизированного эпителия, фагоцитов и фибрина. Окруженная узкой зоной воспаления и прочно связанная с подлежащими тканями, она с трудом отделяется, а после ее отделения остается кровоточащий участок. Изъязвления обычно не образуются. Часто регистрируется регионарный лимфаденит.

Токсические проявления отмечаются в основном со стороны сердца, почек и периферических нервов. Головной мозг редко вовлекается в процесс. Часто увеличиваются размеры сердца, что, по-видимому, более связано с миокардитом, чем с гипертрофией. Возможно увеличение размеров почек с неравномерной отечностью и изменениями интерстициальной ткани. У некоторых больных, особенно с вовлечением в процесс гортани, развивается бронхопневмония или происходит инфицирование вторичной микрофлорой. При дифтерийной инфекции легких на всем протяжении бронхов образуются пленки. В периферических нервах можно обнаружить жировую дегенерацию, дезинтеграцию миелиновых оболочек и изменения * осевых цилиндров. Патологические изменения происходят как в двигательных, так и в чувствительных волокнах, однако при этом в большей степени страдают двигательные. Возможны повреждения клеток переднего рога и задних столбов спинного мозга. Наряду с этими изменениями могут произойти кровоизлияние в мозг, развиться менингит и даже энцефалит. В почках, коже или надпочечниках определяют петехиальные и пурпуровидные изменения. Обусловленные дифтерийной палочкой эндокардиты встречаются редко.

Смерть наступает в результате обструкции дыхательных путей пленками либо отечными тканями или токсического поражения сердца, нервной системы либо других органов.

Иммунитет. Вероятность осложнений при дифтерии связана с образованием циркулирующих антител к экзотоксину или их отсутствием. Приблизительно оценить количественно циркулирующий антитоксин можно с помощью реакции Шика: 0,1 мл очищенного дифтерийного токсина ('/з минимально летальной дозы), растворенного в буферном растворе сывороточного альбумина человека, вводят внутрикожно на внутренней поверхности предплечья; 0,1 мл очищенного дифтерийного анатоксина вводят в кожу другой руки в качестве контроля. Результаты реакции оценивают через 24 и 48 ч и между 4-м и 7-м днем.

1. Положительная реакция. Через 24 ч в месте инъекции токсина начинается покраснение кожи. Оно усиливается и становится максимально выраженным (диаметр 3 см) примерно через 1 нед; кожа в этом очаге умеренно отечна и болезненна. Обычно в его центре образуется небольшой (1—1'/г см) темно-красного цвета участок, постепенно приобретающий коричневый цвет, подвергается шелушению и оставляет после себя пигментированное пятно. В последующем в месте инъекции анатоксина не остается никакого следа. Положительная реакция указывает на малое количество циркулирующих антитоксинов или их полное отсутствие, как и отсутствие иммунитета.

2. Отрицательная реакция. В месте инъекции как анатоксина, так и токсина реакция отсутствует, что соответствует уровню антитоксина в крови от Уэо до '/ioo ЕД и состоянию иммунитета к обычному заражению.

3. Ложноположительная реакция. Через 12—14 ч на коже той и другой руки появляется воспалительная реакция, которая, достигнув максимума через 48—72 ч, постепенно регрессирует. Это свидетельствует об иммунитете и повышенной чувствительности к токсину или другим компонентам введенных растворов.

4. Комбинированная реакция. Она начинается как ложноположительная реакция, однако воспалительные изменения в месте введения токсина

сохраняются и после того, как аналогичные изменения в месте введения анатоксина исчезли. Это свидетельствует о замедленной реакции чувствительности к токсину или другим белкам либо о малом количестве или отсутствии антитоксина. Частота комбинированных реакций увеличивается с возрастом и достигает максимума у неиммунизированных лиц, проживающих в эндемичных регионах.

Иногда лица с отрицательной реакцией Шика заболевают дифтерией. В то же время некоторые лица, у которых она положительна, не заболевают после контакта с больным. В отдельных регионах США защитный уровень циркулирующих антитоксинов определяется менее чем у 50 % популяции. В США реакция Шика в повседневной практике не используется, однако отсутствие навыков ее проведения не должно препятствовать своевременному лечению контактирующих с больными лиц, даже если у них симптоматика дифтерии отсутствует.

Несмотря на то что примерно в 10 % переболевших реакция Шика положительна, дифтерия дыхательных путей рецидивирует редко. Это свидетельствует о том, что наряду с антитоксином защитную роль могут выполнять и другие факторы. Во время крупных эпидемических вспышек отмечаются рецидивы кожной формы дифтерии. Она, как правило, протекает на фоне хронических заболеваний кожи. В целом заболевание протекает более мягко у иммунизированных лиц по сравнению с неиммунизированными и в тех случаях, когда начальные клинические проявления и уровень циркулирующих антитоксинов у них одинаковы. Раннее начало лечения антибиотиками может привести к рецидиву болезни, если контакт с новым источником инфекции происходит вскоре после прекращения лечения, что свидетельствует о подавлении образования в этих случаях антитоксического иммунитета. Полный курс иммунизации дифтерийным анатоксином хотя и не предотвращает состояние носительства возбудителя на слизистой оболочке носоглотки, но значительно снижает уровень смертности. Кроме того, в результате иммунизации острый период болезни протекает с менее выраженными клиническими симптомами.

Клинические проявления. Инкубационный период при дифтерии составляет 1—7 дней. Местная симптоматика варьирует в зависимости от первичной локализации патологического процесса. Образование пленок не относится к постоянным признакам. В неосложненных случаях обычно отмечаются легкие или умеренно выраженные общие реакции. Температура тела, как правило, не высокая (37,8—38,3 °С), если не присоединяется вторичная инфекция (часто пиогенным стрептококком группы А). При отсутствии токсических реакций больные чувствуют себя удовлетворительно, за исключением чувства умеренного дискомфорта в области локализации патологического процесса. В более тяжелых случаях часто появляются бледность кожных покровов, апатия, тахикардия и слабость. У детей младших возрастных групп чаще бывает тошнота или рвота. В терминальной стадии болезни нередко наступает периферический сосудистый коллапс.

Дифтерия носа. Иногда дифтерийная инфекция ограничивается слизистой оболочкой носа. Процесс локализуется обычно на передней части перегородки или раковин с одной стороны и не распространяется дальше, течение болезни при этом может быть довольно длительным. Часто определяется чужеродное тело. Характерны односторонние сукровичные выделения из носа. При локализации инфекции в задних отделах носа процесс обычно распространяется на слизистую оболочку глотки, из которой токсин всасывается.

Дифтерия глотки. Рано образовавшиеся дифтерийные налеты на слизистой оболочке глотки, представляют собой небольшие участки рыхлого экссудата, который можно легко снять, после чего не остается кровоточащих участков. По мере прогрессирования болезни разрозненные участки экссудата сливаются с образованием легко удаляемой тонкой пленки, которая может распространяться и покрывать миндалины или глотку, либо и то, и другое. В дальнейшем пленка утолщается, приобретает голубовато-белый, серый или черный цвет в зависимости от интенсивности кровоизлияний, при этом она бывает настолько прочно связанной с подлежащими тканями, что попытки удалить ее сопровождаются кровотечением. При присоединении вторичной инфекции пиогенным стрептококком группы А слизистая оболочка глотки становится диффузно красной и отечной. Самой частой жалобой при этом бывает боль в горле. Более чем у 25 % больных возможно появление болей в горле, в некоторых случаях они могут быть очень

резкими. Определяется умеренный лейкоцитоз (число лейкоцитов составляет примерно 15- 10^9/л или менее).

Возможно местное распространение пленки, при этом она может полностью покрывать глотку, миндалины, а также мягкое и твердое небо. В тяжелых случаях может развиться так называемая злокачественная (токсическая) форма дифтерии с выраженной отечностью в подчелюстной и переднешейной областях (картина бычьей шеи). Дыхание становится шумным, язык выступает вперед, изо рта чувствуется неприятный запах, речь смазана. Слизистая оболочка глотки красная и отечная, а шейные лимфатические узлы увеличены. Кожа бледная и холодная на ощупь. Больной жалуется на резчайшую слабость. Иногда появляются геморрагические высыпания на коже, в частности в области шеи и передней грудной стенки. Часты сонливость и делириозное состояние.

Дифтерия гортани. Гортань вовлекается в процесс обычно в результате распространения на нее дифтерийной пленки с глотки. В редких случаях он может ограничиваться областью гортани или трахеи. Это следует иметь в виду при дифференциальной диагностике разных форм крупа; этот диагноз может быть отвергнут только после непосредственного осмотра дыхательных путей. Клинические признаки этого варианта инфекции приведены далее.

Дифтерия кожи. До недавнего времени дифтерия кожи представляла проблему главным образом у больных тропических стран, у которых она проявлялась в виде язвы джунглей. Однако, начиная с 1972 г., зарегистрирован заметный рост уровня заболеваемости дифтерией кожи в северо-западных и юго-западных регионах Тихоокеанского побережья. Высоки уровни заболеваемости среди коренных жителей Америки и мужской части местного населения, проживающего в районах «skid row» (злачные места), в которых высока плотность населения и низок уровень личной и общественной гигиены. Будучи неспособными инфицировать неповрежденную кожу, возбудители дифтерии проникают через раневые и ожоговые поверхности или царапины. В сопутствующей флоре часто обнаруживают коагулазоположительный золотистый стафилококк и/или бета-гемолитические стрептококки. Несмотря на то что кожа чаще всего повреждается на руках и ногах, очаги повреждений могут локализоваться на любом участке тела, в том числе перианальной области. В тропических странах типичные очаги на коже выглядят как округлые глубокие «штампованные» язвы диаметром от 1/2 до нескольких сантиметров. На ранних стадиях язва покрыта серовато-желтой или серовато-коричневой пленкой, которая легко снимается, обнажая чистое кровоточащее дно, которое быстро высыхает и покрывается тонкой, темно-коричневого или черного цвета, плотно прилегающей пленкой. В нелеченых случаях через 1—3 нед после инфицирования пленка спонтанно отделяется. В разгаре процесса края язвы выглядят слегка подрытыми, розовыми, подвернутыми с четкой границей. При инфицировании токсигенным штаммом в области поражения в течение нескольких недель утрачена чувствительность. В странах умеренного климата из-за недостаточной специфичности клинической картины визуальная диагностика дифтерии кожи затруднена. При соответствующих эпидемиологических предпосылках ее следует иметь в виду у каждого взрослого человека с кожным заболеванием. Лечение антибиотиками влияет на развитие поражений кожи. У 20 % больных при дифтерии кожи отмечается также инфекция носоглотки тем же биотипом возбудителя. Примерно у 3 % больных развивается миокардит или нейропатия. Иногда у них определяют синдром Ландри — Гийена — Барре.

Дифтерия других органов. Патологический процесс при дифтерии может локализоваться на шейке матки, во влагалище, наружных женских половых органах, в мочевом пузыре, мочеиспускательном канале или на мужском половом члене (после обрезания). При этом часты токсические реакции. Может быть дифтерия языка, слизистых оболочек щек, десен, а также пищевода. Воспаление среднего уха может развиваться как изолированный синдром или вторично на фоне дифтерии верхних дыхательных путей. Инфекция уха может перейти в хроническую форму, при этом вирулентные возбудители могут обнаруживаться в выделениях из уха в течение многих месяцев.

Осложнения. Различают два типа осложнений при дифтерии: 1) обусловленные распространением налетов по слизистой оболочке дыхательных путей и 2) развившиеся в результате воздействия токсина.

Распространение пленок. Дифтерийная пленка может распро-

страняться от зева по задней стенке глотки на гортань, трахею и в редких случаях по бронхам, что усугубляет болезнь и способствует, учащению токсических повреждений. Закупорка дыхательных путей проявляется одышкой, а но мере нарастания их непроходимости беспокойным поведением больного, участием в дыхании вспомогательных мышц, цианозом и в конечном счете приводит к смерти больного. В некоторых случаях дифтерийная пленка диффузно распространяется по бронхам, клиническая картина при этом проявляется симптомами пневмонии. При вовлечении в процесс гортани голос становится хриплым, появляется крупозный кашель. Бронхолегочная форма дифтерии представляет собой серьезное заболевание не только из-за обструкции дыхательных путей, но и потому, что при ней возможно всасывание токсина с обширных участков слизистой оболочки; уровень смертности при этом довольно высок. Но мере регрессировании патологического процесса п легких куски дифтерийной пленки отрываются и могут вызвать внезапную закупорку дыхательных путей; иногда во время кашля может выделиться слепок бронха. В редких случаях дифтерийная пленка с поверхности глотки распространяется на слизистую оболочку нитевода и кардиальный отдел желудка.

Токсические осложнения. Дифтерийный токсин продуцируют только лизогенные по коринефагам дифтерийные палочки, несущие структурный токсический ген. При передаче этого фага возможно превращение нетоксигенных штаммов возбудителей в токсигенные. Экспрессия структурного токсического гена регулируется бактериальной клеткой организма хозяина. Токсин представляет собой одиночную полипептидную цепочку, состоящую из двух фрагментов. Фрагмент В распознает специфические поверхностные- рецепторы на мембранах восприимчивых клеток, в то время как фрагмент А проникает через плазматическую мембрану. Под влиянием фрагмента А в цитоплазме клетки подавляется синтез белка в результате инактивации эукариотного фермента транслокации, фактора элонгации 2 (удлинение). Для инактивации токсина необходим кофактор .. никотинамидадениндинуклеотид. Полагают, что токсин влияет на миокард путем уменьшения скорости окисления жирных кислот с длинной цепью при нарушении метаболизма карнитина. В результате триглицериды накапливаются в миокарде и вызывают жировую дегенерацию мышцы.

Почти у $^{2}/_{3}$ больных дифтерией развивается миокардит. Однако клинически он выявляется примерно только у 10 % из них. Чаще всего определяются изменения тонов сердца, систолические шумы, блокада ветвей нредеердно-желудочкового пучка (Гиса), неполная или полная блокада сердца, фибрилляция предсердий., а также преждевременные сокращения желудочков или тахикардия либо и то и другое. Постоянна угроза фибрилляции желудочков, которая часто служит причиной внезапной смерти больного: умирают 90 % больных с фибрилляцией предсердий, желудочковой тахикардией или полной блокадой сердца. Выраженная сердечная недостаточность развивается редко. Вначале появляются признаки правожелудочковой недостаточности; самым частым симптомом при этом бывает боль в правом верхнем квадранте живота, обусловленная быстрым увеличением печени. Позднее может присоединиться недостаточность левого отдела сердца. Дифтерийный миокардит далеко не всегда протекает доброкачественно даже у перенесших инфекцию; в ряде случаев могут развиться стойкие изменения миокарда. У умерших через несколько недель после незначительно выраженного миокардита, подтвержденного электрокардиографически, на вскрытии обнаруживали фиброз миокарда. Распространенность и глубина фиброзных изменений миокарда часто были значительно больше, чем можно было предположить об этом на основании изменений на ЭКГ.

Дифтерия может проявляться периферическим невритом. Иногда очень рано (на 2—3-й день болезни) наступает паралич мягкого неба и задней стенки глотки. На 2—6-й неделе от начала болезни в 10 % случаев развивается картина типичного неврита. При этом отмечается дисфункция черепных нервов, чаще всего III, VI, VII, IX и X пар. К основным симптомам относятся нарушения аккомодации, гнусавость голоса, затруднения при глотании. Вместе с тем возможно поражение любых периферических нервов с параличом рук и ног, диафрагмы либо межреберных мышц; в результате недостаточности дыхания может наступить смерть. Развившийся на 2 6-й неделе болезни периферический неврит характеризуется главным образом двигательной недостаточностью; чувст-

вительность нарушается реже. Демиелинизация относится к типичным патологическим признакам. Исследования нервной проводимости указывают на заметную диссоциацию между темпом развития клинических признаков и степенью электрофизиологических нарушений: в раннем периоде болезни на фоне выраженной слабости отмечаются лишь минимальные нарушения скорости проводимости по периферическим нервам. В период клинического выздоровления отмечены наибольшие электрофизиологические нарушения. Признаки периферического неврита могут появиться и через 2—3 мес от начала дифтерии. В этих случаях клинические признаки и течение болезни напоминают картину инфекционного полиневрита. К важнейшим дифференциально-диагностическим признакам при этом относятся потеря чувствительности по типу перчаток и носков и белково-клеточная диссоциация в спинномозговой жидкости, идентичная таковой при синдроме Ландри — Гийена — Барре. По мере прогрессирования болезни возможно нарастание двигательной слабости и появление арефлексии. Наряду с другими неврологическими симптомами может наступить двусторонний паралич лицевого нерва. В редких случаях возможно развитие быстро прогрессирующего восходящего паралича типа Ландри, приводящего к смерти больного. Поздние формы периферических невритов обычно заканчиваются полным выздоровлением, хотя этот процесс может продолжаться в течение года. Весьма редко токсическая форма дифтерии осложняется энцефалитом.

Иногда причиной внезапной смерти становится шок, неожиданно развивающийся без каких-либо предвестников. В ряде случаев он, возможно, обусловлен миокардитом, в других выявить его причины не удается.

Другие осложнения. При дифтерии иногда развивается инфаркт мозга с гемиплегией; вероятно, он обусловлен эмболией из предсердия у больных с миокардитом и расширением камер сердца. Все больные дифтерией, не получающие противобактериальные препараты, подвержены риску развития суперинфекции легких. При тяжелом, злокачественном, течении на коже может появиться геморрагическая сыпь, однако тромбоцитопения отмечается редко. На ранней стадии дифтерии может определяться неяркая кореподобная сыпь. Вторичная инфекция глотки пиогенным стрептококком группы А может развиться у больных, не получающих антибиотики. После введения противодифтерийной сыворотки иногда развивается сывороточная болезнь. Дифтерия может рецидивировать после лечения, если выздоровевший контактирует с новым источником инфекции вскоре после прекращения лечения. К редким осложнениям относятся бактериемия, эндокардит и менингит.

Клиническое течение и прогноз. Дифтерийные пленки при легком течении заболевания могут сохраняться не более 3- 4 дней даже при отсутствии лечения противодифтерийной сывороткой (антитоксин), при средней тяжести болезни они остаются примерно в течение недели. В первые сутки после введения антитоксина (противодифтерийная сыворотка) размеры и толщина пленок в глотке обычно увеличиваются. По мере обратного развития болезни налет становится рыхлым, легко снимается, не оставляя кровоточащих участков, приобретает пятнистый вид, при этом общая картина напоминает фолликулярную ангину; наконец, налет исчезает, обнажая здоровую слизистую оболочку.

До введения в практику специфического антитоксина уровень смертности составлял примерно 35 % в обычных случаях и 90 % при вовлечении в процесс гортани. С началом проведения серотерапии он стал составлять 3,5- 22 %, однако продолжает оставаться высоким при поражениях гортани. В США общий уровень смертности при дифтерии составляет примерно 10 %. Летальный исход чаще всего наступает у больных самого раннего и пожилого возраста. Важ1 ой шее значение для прогноза имеет иммунизация. Иммунизированные умирают в 10 раз реже неиммунизированных. Параличи наступают в 5 раз, а злокачественно заболевание протекает в 15 раз реже у иммунных лиц по сравнению с неиммунными. Как правило, чем позднее вводят антитоксин, тем чаще развиваются осложнения и наступает летальный исход. Однако, если антитоксин вводят через 48 ч от начала болезни, то риск развития осложнений и наступления смерти не устраняется. Если число лейкоцитов превышает 25- 10^9/л, повышается риск развития осложнений и летальных исходов.

Диагностика. Клинические признаки сформировавшейся дифтерийной пленки, особенно на слизистой оболочке глотки, достаточно характерны для того, чтобы

заподозрить эту инфекцию. Существует целый ряд инфекционных болезней, при которых образуются псевдопленки, сходные с пленками при дифтерии. К числу этих болезней относятся инфекционный мононуклеоз, стрептококковый фарингит, вирусный экссудативный фарингит, фузоспириллез и острый кандидоз глотки.

Специфическая диагностика, дифтерии полностью основывается на обнаружении возбудителя в окрашенных мазках и выделении его в культуре. Опытный специалист обнаруживает дифтерийную палочку в окрашенных метиленовым синим препаратах в 75—85 % случаев. Возбудители дифтерии могут быть выделены в культуре при посеве на среду Леффлера через 8—12 ч в том случае, если больной не принимал противобактериальных препаратов. Дифтерийная палочка может размножаться, хотя и несколько медленнее, на обычном кровяном агаре. При лечении антибиотиками, особенно пенициллином или эритромицином, начатом до взятия на исследование мазка, роста бактерий могут не получить в течение 5 дней либо они не вырастают совсем.

Окрашивание исследуемого материала дифтерийным антитоксином, меченным флюоресцеином, позволяет бысто поставить диагноз. Токсигенность выделенных дифтерийных палочек следует проверять путем пассивной диффузии в агаре (метод Элека с использованием плашек), заражения морских свинок либо методом встречного электрофореза. Установление биотипа возбудителя способствует установлению эпидемиологии болезни. Ограниченная возможность эндонуклеазы переваривать ДНК дифтерийной палочки может быть использована для изучения возбудителя, выделенного от больного дифтерией. Сравнение электрофоретических свойств фермента может способствовать идентификации вновь появившихся штаммов от циркулировавших ранее возбудителей. Фаготипирование — слишком сложный метод для применения на практике при вспышках дифтерии.

Лечение. Больного дифтерией следует изолировать с тем, чтобы он строго соблюдал постельный режим; физические нагрузки в раннем периоде выздоровления должны быть ограничены. Местное лечение при дифтеритическом воспалении глотки неэффективно. Единственным специфическим средством лечения служит антитоксин (противодифтерийная сыворотка). Антисыворотку никогда не следует вводить до проверки чувствительности больного к лошадиной сыворотке (конъюнктивальный и кожный тесты). Существует несколько схем лечения антитоксином. Дозы часто определяются на основании клинических данных. Как правило, чем тяжелее течение болезни или обширнее поверхность пленки, тем большее количество антитоксина следует вводить. В легких случаях можно ввести ее в количестве 10 000—20 000 ЕД. При среднетяжелом течении, например при образовании пленки на слизистой оболочке глотки, вводят 20 0.00- 40 000 ЕД антитоксина, тяжело больному (при поражении гортани) - 50 000—100 000 ЕД. Общую дозу антитоксина предпочтительней ввести однократно, нежели дробно в течение более длительного периода. В дозе 20 000 ЕД антитоксин предпочтительнее вводить половину внутримышечно, а другую половину внутривенно для того, чтобы ускорить его поступление в ткани. В других случаях после соответствующей проверки на чувствительность всю дозу антитоксина можно ввести внутривенно в 100—200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 30 мин. При положительных результатах конъюнктивальных и кожных проб (на чувствительность к сыворотке) больного следует десенсибилизировать. Иногда чувствительность больного к сыворотке бывает настолько выражена, что введение антитоксина может быть сопряжено с большим риском наступления смерти. Антитоксин вводят как можно раньше после начала болезни. Он способен связать или инактивировать только свободный токсин, циркулирующий в крови или во внеклеточной жидкости. Если токсин проник в клетку, уменьшить или предупредить его действие не представляется возможным. Противодифтерийную сыворотку следует вводить и при подозрении на дифтерию: в этом случае не обязательно ждать лабораторного подтверждения диагноза. Поскольку уровень смертности повышается в прямой зависимости от срока задержки введения противодифтерийной сыворотки, безусловно, больного с подозрением на дифтерию, не подтвержденную бактериологически, предпочтительнее начать лечить, нежели воздерживаться от проведения специфической терапии.

• Прохождение военной службы не является надежным свидетельством проведенной иммунизации, поскольку, начиная с времен II мировой войны и кончая 1956 г., иммунизация воинских контингентов в США проводилась неудовлетвори-

тельно. С 1957 г. во всех воинских частях вооруженных сил Америки проводят систематическую иммунизацию личного состава. При отсутствии достоверных сведений о прививках, безусловно, необходимо своевременно ввести противодифтерийную сыворотку. Противобактериальные препараты не влияют на течение болезни, частоту осложнений или ее исход.

Особенно тщательного наблюдения требуют больные с вовлечением в процесс гортани. В легких случаях эффективным может быть вдыхание горячего или теплого пара. При нарастающих явлениях непроходимости воздухоносных путей показана интубация или трахеостомия. Ни при каких обстоятельствах не стоит откладывать эти мероприятия до появления цианоза, поскольку в последнем случае раздражение глотки или трахеи может привести к остановке сердца и смерти. В этих же ситуациях не следует назначать седативные или снотворные препараты, поскольку они могут затушевать картину нарастающей дыхательной недостаточности.

Следует постоянно следить за пульсом и артериальным давлением. Развитие миокардита трудно приостановить лекарственными средствами. Назначение хинидина с целью профилактики аритмий и лечения, по доступным данным, очевидно, не приводит к нужным результатам, вместе с тем высказываются опасения, что он может оказать неблагоприятное действие. Полагают, что при появлении упорных преждевременных желудочковых сокращений или тахикардии можно применять новокаинамид, однако сообщения о результатах этого лечения отсутствуют. Разнообразны мнения и о лечении препаратами наперстянки больных с сердечной недостаточностью. По мнению одних специалистов, они абсолютно противопоказаны, а другие полагают, что при умелом подходе можно, не опасаясь, проводить эффективное лечение дигиталисом. При шоке лечение проводят в зависимости от его этиологии (см. гл. 29 и 139). Отсутствуют данные об эффективности лечения при дифтерии или любых ее осложнениях кортикостероидами и кортикотропином. Антибиотики следует назначать при клинически выраженных формах дифтерии только после введения противодифтерийной сыворотки. Они не действуют на циркулирующий экзотоксин, поэтому ни в коем случае нельзя довольствоваться лишь срочным их введением. Больной должен быть изолирован до тех пор, пока не будут получены двукратно (с интервалом в 24 ч) отрицательные результаты бактериологического исследования отделяемого со слизистой оболочки носа, глотки или других участков. При назначении антибиотиков пробы для бактериального исследования берут как минимум через сутки после окончания лечения.

Лечение носителей. При отсутствии лечения иротивобактериальными препаратами дифтерийная палочка обычно исчезает со слизистых оболочек верхних дыхательных путей через 2 —4 нед, однако у некоторых лиц она может оставаться в течение длительного периода и даже постоянно. Наиболее эффективен при остром и хроническом носительстве эритромицин. По-видимому, достаточно при этом курсовое лечение (2 г/сут дробно в течение 7 дней). Для того чтобы обеспечить эффективную концентрацию эритромицина в крови, независимо от приема пищи, предпочтительно назначать его в виде покрытых оболочкой таблеток в форме основания, эстолата или этилсукцината. В качестве альтернативных препаратов можно использовать новокаиновую соль бензилпенициллина R дозе 600 000 ЕД внутримышечно дважды в сутки в течение 7 дней, клиндамицин по 150 мг 4 раза в сутки внутрь в течение 7 дней и рифампицин по 600 мг/сут однократно в течение 7 дней. Недостаточно эффективны при носительстве дифтерийной палочки препараты тетрациклинового ряда, синтетические пенициллины, аминогликозиды и цефалоспорины, принимаемые внутрь. Для этой цели эффективно парентеральное введение одного из цефалоспоринов, например цефалотина или цефамандола. В двух эндемичных по кожной форме дифтерии регионах Северной Америки выявлена устойчивость дифтерийной палочки к эритромицину. Происхождение плазмид у устойчивых к эритромицину штаммов недостаточно ясно; к счастью, они встречаются редко. По данным первых наблюдений, плазмиды обычно не выявляются в дифтерийных палочках, выделенных со слизистых оболочек дыхательных путей и крайне редко их можно обнаружить в бактериях из соскобов с кожи. Если возбудитель не исчезает после одного курса лечения, рекомендуется провести повторный курс. Этот подход более предпочтителен, нежели тонзиллэктомия, которую производят лишь в крайнем случае, когда бактерионосительство не прекращается даже после повторных курсов антибиотикоте-

рапии. Упорное носительство, возможно, больше связано с неаккуратным приемом препарата, чем с устойчивостью к нему.

Профилактика. Дифтерия относится к группе так называемых управляемых инфекций. Иммунизация ребенка в возрасте 3 мес должна стать правилом. Дифтерийный анатоксин следует вводить вместе со столбнячным анатоксином и коклюшной вакциной (АКДС), поскольку титры антител бывают выше при использовании ассоциированной вакцины, чем при раздельном введении этих компонентов. Ревакцинацию следует проводить в возрасте 1 года, а затем перед поступлением ребенка в школу. Несмотря на мнение о том, что реакция Шика не относится к необходимой у иммунизированных детей, некоторые врачи до сих пор прибегают к ее помощи для определения антитоксического иммунитета. Реакция Шика действует как ревакцинация. Ее отрицательные результаты не означают, что ребенок иммунизирован. Использование высокоочищенного анатоксина позволяет иммунизировать взрослых, при этом риск развития побочных явлений невелик либо полностью отсутствует. Учитывая это, для вакцинации взрослых следует применять комбинированные препараты столбнячно-дифтерийного анатоксина (АСД), содержащие 1—2 ЕД флоккуляции. Использование этого препарата позволяет избегать развития тяжелых побочных реакций. При этом отпадает необходимость в постановке реакции Малони. Ревакцинацию взрослых проводят по меньшей мере через каждые 10 лет. К сожалению, их ревакцинируют очень редко и у многих лиц пожилого возраста уровень циркулирующего антитоксина очень низок и не обеспечивает должной защиты. В связи с этим они представляют группу высокого риска во время эпидемических вспышек дифтерии.

По вопросу лечения неиммунных лиц, контактировавших с больным дифтерией, мнения расходятся. Существует подход, согласно которому им рекомендуется вводить 3000 ЕД лошадиной противодифтерийной сыворотки внутримышечно после постановки конъюнктивальной и кожной пробы. В ряде стран (не в США) пользуются человеческим дифтерийным иммуноглобулином. Он обеспечивает пассивный иммунитет только при бессимптомном носительстве у неиммунных лиц, контактировавших с больным, однако при лечении больного с клиническими признаками дифтерии его эффективность недостаточна. После введения человеческого дифтерийного иммуноглобулина активную иммунизацию проводят через 6 нед. Доступен и другой вариант, когда при возможности производят посев дифтерийной палочки и проводят первую серию прививок. Затем тщательно наблюдают за лицами, контактирующими с больным, с целью выявить у них признаки острого заболевания. При появлении симптомов следует немедленно ввести противодифтерийную сыворотку. Иммунизированным ранее лицам обычно достаточно провести ревакцинацию анатоксином. Следует проводить посев отделяемого из носоглотки или с поверхности открытых ран у лиц, тесно контактировавших с больным дифтерией или носителями или членами их семей.

Список литературы

Belsey M. A., LeBlanc D. R. Skin infections and the epidemiology of diphtheria, acquisition and persistence of C. diphtheriae infections. — Am. J. Epidemiol., 1975, 102, 179.

Brooks G. R. et al. Diphtheria in the United States 1959—1970. — J. Infect. Dis., 1974, 129, 172.

Good I. Myocardial changes in fatal diphtheria. A summary of observations in 221 cases. — Am. J. Med. Sci., 1948, 219, 257.

Goor R. S., Pappenheimer A. M., Jr. Studies on the mode of action of diphtheria toxin. - J. Exp. Med., 1967, 126, 899, 913, 923.

Harnisch J. P. et al. A decade of diphtheria among urban adults: The epidemiology of diphtheria in modern American. — Ann. Intern. Med. (in press).

Ipsen J. Circulating antitoxin at the onset of diphtheria in 425 patients. — J. Immunol., 1946, 54, 325.

Ipsen J. Immunization of adults against diphtheria and tetanus. - N. Engl. J. Med., 1954, 251, 459.

Kurdi A., Abdul-Kader M. Clinical and Electrophtysiological studies of diphtheritic neuritis in Jordan. — J. Neurol. Sci., 1979, 42, 243.

McCloskey R. V. et al. The 1970 epidemic of diphtheria in San Antonio. — N. Ann. Intern. Med., 1971, 75, 495.
Naiditsh M. L, Bower A. G. Diphtheria: A study of 1,433 cases observed during a tenyaer period at the Los Angeles Country Hospital. — Am. J. Mel., 1954, 17, 229.
Pappenheimer A. M., Jr. Diphtheria toxin.— Ann. Rev. Biochem., 1977, 46, 69.
Pappenheimer A. M., Jr., Murphy J. R. Studies on the molecular epidemiology of diphtheria.— Lancet, 1983, 2, 923.
Scheid W. Diphtherial paralysis: An analysis of 2292 cases of diphtheria in adults which include 174 cases of polyneuritis. — J. Nerv. Ment. Dis., 1952, 116, 1095.
Schiller J. et al. Plasmids in Gorynebacterium diphtheriae and diphtheroids mediating erytromycin resistance. Antimicrob. Agents Chemother., 1980, 18, 814.
Tompson N. L., Ellner P. D. Rapid determination of Corynebacterium diphtheriae toxigenicity by counterimmunoelectrophoresis. — J. Clin. Microbiol., 1978, 7, 493.
Wittels B., Bressler R. Biochemical lesion of diphtheria toxin on the heart. J. Clin. Invest., 1964, 43, 630.

ГЛАВА 97

ЛИСТЕРИОЗЫ И ЭРИЗИПЕЛОИД

Пол Д. Хеприч (Paul D. Hoeprich)

Листериозы

Определение. Листериоз вызывается листериями (Listeria monocytogenes) и проявляется многими клиническими синдромами. В большинстве случаев это - перинатальная инфекция, которой ребенок заражается либо через плаценту, либо во время ролов, проходя по родовым путям.

Этиология. Листерии — это грамположительные, не кислотоустойчивые микроаэрофильные подвижные палочки, растущие в виде гладких колоний, не образующие ни капсул, ни спор. На основе О- и 11-антигенов выделено несколько серотипои. По эпидемиологическим соображениям возбудитель типируют в Центре по контролю за болезнями в г. Атланте (шт. Джорджия). В мире в целом более 90 % всех случаев заболевания вызывают возбудители типа 4b, lb и 1a. Предполагается, что обладающие слабыми гемолитическими свойствами грамположительные палочки представляют собой листерии, если они подвижны (культивирование при температуре 20—25°С), восстанавливают 2,3,5-трифенилтетразолиума хлорид, вызывают гидролиз эскулина и обладают характерными патогенными свойствами для животных, а именно вызывают: 1) кератоконъюнктивит (реакция Антони) через 3÷5 дней после введения н конъюнктипальный мешок кроликам или морским свинкам; 2) генерализованный листериоз (после внутривенного или внутрибрюшного заражения), сопровождающийся обычно моноцитозом кроликов и очаговым некрозом печени у мышей.

Эпидемиология и патогенез. Листерии (L. monocytogenes) распространены на всех континентах, кроме Антарктиды, и отличаются от других негемолитических непатогенных бацилл (обитающих главным образом в почве, разлагающихся объектах и фекалиях), называемых L. innocua или относимых к роду Murraya. У человека Listeria ivanovi и L. seeligeri редко вызывают заболевание, а L. welshimeri не встречается вообще; эти три вида листерии можно отдифференцировать от L. monocytogenes по биохимическим свойствам и по реакции усиленного гемолиза. Несмотря на то что типичные листерии выявляют в силосе, других растительных кормах, а также в I 5 % случаев в фекалиях человека, листериоз встречается спорадически с частотой 2—3 на 1 млн населения в год. Чаше заболевают городские жители, причем в июле и августе (в северном полушарии). Нередко не удается выявить источник инфекции и установить путь ее передачи. Вместе с тем вспышки заболевания, связанные с употреблением салата из свежей загрязненной капусты, пастеризованного молока и свежего мексиканского сыра.

свидетельствуют об алиментарном пути заражения. Известно, что инфекция передается от беременной плоду.

Трансплацентарная перинатальная инфекция приводит к генерализованной форме листериоза у плода. При этом обычно рождается мертвый или недоношенный ребенок с неизбежно летальной формой листериоза. При заражении новорожденного во время родов заболевание, как правило, клинически не выявляется в течение ближайших 1—2 нед, а затем проявляется обычно менингитом.

Листериоз — это преимущественно заболевание детей первого года жизни и лиц в возрасте старше 55 лет. Листериозом могут, по-видимому, заболеть и практически здоровые лица. Некоторые болезни, особенно сопровождающиеся снижением клеточного иммунитета (листерии -=- цитофильные микроорганизмы), способствуют его развитию. К этим заболеваниям относятся новообразования (особенно лимфоретикулярной системы) и любые состояния, при которых требуется лечение глюкокортикоидами, облучение или лечение цитотоксическими препаратами, алкоголизм, сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет и туберкулез.

Клинические проявления. Листериоз новорожденных. Это частая, почти единственная, клиническая форма инфекции с диапазоном проявлений от менингита, развивающегося в течение 1 мес после рождения ребенка, до тяжелого генерализованного заболевания у выкидышей, недоношенных новорожденных, мертворожденных и у новорожденных, умирающих в течение нескольких минут или дней после рождения. Если клиническая картина болезни проявляется через 1—4 нед после рождения, то обычно поражение центральной нервной системы проявляется, как правило, у детей в возрасте от 1 мес до 6 лет.

У живорожденных детей, больных листериозом, температура тела может быть повышена или остается в пределах нормы, их состояние оценивается как критическое, у них нарушены функции органов кровообращения и дыхания, развиваются рвота и диарея. На коже, особенно ног, часто появляются темно-красного цвета папулы. Возможна спленомегалия. Эта форма листериоза известна также под названием септического, или милиарного, гранулематоза. На вскрытии обнаруживают характерную картину, сходную с выявляемой у грызунов: широко распространенные абсцессы, размеры которых варьируют от крупных, видимых глазом, до микроскопических, локализующихся в порядке убывающей частоты в печени, селезенке, надпочечниках, легких, глотке, желудочно-кишечном тракте, центральной нервной системе и коже. Абсцессы типичны, однако могут встречаться и классические гранулемы, в зависимости главным образом от продолжительности инфекции. В окрашенных по Граму мазках мекония здоровых новорожденных бактерии не обнаруживаются, при листериозе же в нем определяются многочисленные грамположительные бактерии. В связи с этим исследование мазков мекония, окрашенных по Граму, или его посев следует проводить во всех случаях видимого загрязнения меконием амниотической жидкости, при преждевременных родах или лихорадке неизвестного происхождения у женщины перед родами или у роженицы. Это особенно важно потому, что листериоз у беременных может протекать бессимптомно или проявляться неспецифически. За неделю или месяц до начала родов у женщины могут появиться чувство недомогания, озноб, диарея, боли в спине или во фланках, а также зуд. У беременной даже клинически выраженные формы болезни протекают доброкачественно и купируются самопроизвольно, однако по мере обратного развития симптомов могут ослабляться или прекращаться движения плода. Самые ранние случаи заражения плода зарегистрированы на V месяце беременности, но чаще всего это происходит в III триместре. Сразу после рождения ребенка с врожденным листериозом или вскоре после него в посевах отделяемого из шейки матки листерии не обнаруживаются; как правило, последующие зачатие, беременность и роды протекают нормально.

Менингит. Эта форма листериоза встречается у 75 % детей с бактериологически подтвержденным заболеванием. Листериозный менингит невозможно отдифференцировать по клиническим данным от других форм бактериальных менингитов. Неменингеальные. формы листериоза центральной нервной системы протекают на фоне лихорадочного состояния, тошноты и рвоты, головной боли и листериемии. Спинномозговая жидкость остается в пределах нормы.-Возможны очаговые неврологические процессы (особенно абсцессы) либо проявления энцефалита.

Листериемия неясного происхождения, сопровождающаяся высокой температурой тела, резким ухудшением состояния (тифоидная форма листериоза), чаше всего встречается при раке и иммунодефицитном состоянии. Однако первичная листериемия может развиться также при циррозе, алкоголизме, у беременных и при заболеваниях неясной этиологии.

Листериозный эндокардит обычно протекает как хроническое заболевание без патогномоничных симптомов. Примерно у половины больных не определяется предрасполагающих болезней сердца.

К другим редким формам листериоза относятся глазная патология, дерматиты, поражение серозных полостей, а также абсцессы в разных органах.

Данные "лабораторных исследований. Несмотря на то что листерии хорошо растут на обычных питательных средах, при их выделении и идентификации могут возникнуть сложности, обусловленные недостаточностью критериев их дифференцирования от коринебактерий, эризипелотрикса и стрептококков. Очень трудно бывает обнаружить колонии листерии в смешанной культуре, которая может вырасти при посевах выделений из влагалища или шейки матки; для этого может потребоваться использование селективных и/или обогащенных сред.

Серодиагностика с помощью реакций агглютинации оказалась малоэффективной из-за широкого распространения так называемых естественных антител. Эти неспецифические реакции, возможно, отражают известное антигенное родство между золотистым стафилококком и некоторыми серотипами листерии. При листериозе у человека в реакции антител участвуют почти исключительно **IgM,** в то время как при стафилококковой инфекции вырабатываются как IgG, так и IgM, т. е. обработка сывороток 2-меркаптоэтанолом может не устранить неспецифические реакции.

При листериозе у человека моноцитоз встречается нечасто. Нейтрофильный лейкоцитоз, как и при любой острой бактериальной инфекции, регистрируется при листериозном менингите, неменингеальном поражении центральной нервной системы, первичной листериемии, листериозном эндокардите, а также при абсцессах у человека, кроветворные органы которого вырабатывают гранулоциты. У большинства больных с листериозным менингитом результаты анализа спинномозговой жидкости не отличаются от таковых при других формах бактериальных менингитов, однако иногда у некоторых больных возможно некоторое увеличение числа мононуклеарных клеток.

Дифференциальная диагностика. Причинами самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, рождения мертвого ребенка и смерти новорожденного значительно чаще, чем листериоз, служат несовместимость по резус-фактору, сифилис или токсоплазмоз.

Следует всегда обращать особое внимание на выделение у больных с лептоменингитом, конъюнктивитом, эндокардитом, бактериемией или полисерозитом «дифтероидов» или «непатогенных микроорганизмов». В этих случаях необходимо требовать, чтобы в заключении лаборатории было указано на то, что листерии обнаружить не удалось.

Лечение. Листерии in vitro чувствительны к некоторым противобактериальным препаратам, в том числе к пенициллину G, ампициллину, эритромицину, рифампицину, стрептомицину, гентамицину, ко-тримоксазолу, тобрамицину и тетрациклинам. При лечении пенициллином, эритромицином, рифампицином, котримоксазолом и стрептомицином отмечен характерный феномен толерантности возбудителя, т. е. подавление его размножения при низких дозах и гибель при введении очень больших доз. В связи с этим с целью максимального листерицидного эффекта следует проводить комбинированное лечение, например пенициллином G [в дозе 150—200 мг (240—320 тыс. ЕД)/кг] в сутки, внутривенно по '/б суточной дозы через каждые 4 ч в сочетании с тобрамицином по 5-6 мг/кг в сутки внутривенно по '/з суточной дозы через каждые 8 ч. Вместо этих препаратов можно использовать ампициллин и гентамицин в тех же дозах и с той же эффективностью. Эта схема лечения применима при листериозе новорожденных (в течение 2 нед), листериемии у беременных (2 нед), первичной листериемии (4 нед), листериозном эндокардите (4-6 нед) и при любой форме листериоза без вовлечения в процесс центральной нервной системы у больных с имммунодефицитом (4—6 нед).

Поскольку гентамицин и тобрамицин с трудом проникают в центральную

нервную систему, при ее вовлечении в процесс препаратом выбора служит пенициллин Q в дсз?х [200—300 мг (320—480 тыс. КД)/кг] в сутки, который следует вводить внутривенно по '/4 суточной дозы через каждые 4 ч. Вместо него можно использовать ампициллин в тех же дозах, однако препараты из группы цефалоспоринов, включая самые новые, с этой целью назначать не следует. Нет единой оптимальной схемы лечения больных с аллергией к пенициллинам. К числу альтернативных противобактериальных препаратов относят эритромицин (в суточной дозе 40—50 мг/кг внутривенно по $^{x}/_{t}$ суточной дозы через каждые 6 ч, доксициклин, который начинают вводить с ударной дозы 3 мг/кг внутривенно, а затем продолжают вводить в поддерживающей дозе 1,5 мг/кг в сутки внутривенно по '/г суточной дозы через каждые 12 ч, ко-тримоксазол в суточной дозе по 15 и 75 МГ/КГ каждого компонента соответственно внутривенно по '/з ее через каждые 8 ч. Лечение следует продолжать в этих дозах внутривенно в течение 14—21 дня после нормализации температуры тела.

Прогноз. Острые формы листериоза, за исключением листериоза у плода, при незамедлительном начале интенсивного лечения обычно купируются. По данным серологических реакций, специфические антитела исчезают в течение нескольких месяцев после выздоровления. О случаях реинфекции в литературе не сообщается.

Эризипелоид

Определение. Эризипелоид представляет собой самую частую форму инфекции, вызываемую у человека Erysipelotrix rhusiopathiae. Очень редко встречаются другие формы инфекции, вызываемой эризипелотриксом. К ним относятся эндокардит и артрит.

Этиология. Эризипелотриксы представляют собой грамположительные микроаэрофильные микроорганизмы, которые иногда принимают за коринебактерии и листерии. Однако эризипелотриксы неподвижны и не растут на селективных средах для коринебактерии. Кроме того, у кроликов они в отличие от листерий очень редко вызывают конъюнктивит после введения в коиъюнктивальный мешок или моноиитоз после внутривенного введения. Поскольку после 48-часовой инкубации в культуре эризипелотриксов часто происходит альфа-гемолиз, их иногда принимают за стрептококков. Выделенные микроорганизмы, по-видимому, серологически однородны. Несмотря на то что серологически их можно отдифференцировать от других грамположительных бактерий, очень немногие лаборатории располагают возможностями для серологической диагностики.

Эпидемиология и **патогенез.** Эризипелотриксы преимущественно сапрофиты и распространены повсеместно. Заражение человека происходит почти исключительно при повреждении кожных покровов, при этом обычно развивается эризипелоид. Заболевают, как правило, лица, в силу профессии контактирующие с пищевыми или непищевыми продуктами животного происхождения. Если патологический процесс в коже не удается локализовать, может наступить бактериемия с последующим развитием эндокардита. Примерно у ^{2}/з зарегистрированных больных в анамнезе не было указаний на предшествующее заболевание клапанов сердца.

' Сезонность заболеваемости коррелирует с заболеваемостью рожей у свиней, причем ее пик приходится на лето и начало осени. Вместе с. тем лица, ухаживающие за свиньями, и даже за животными, больными рожей свиней, обычно не заболевают эризипелоидом.

Клинические проявления. Признаки заболевания появляются через 2— 7 дней после повреждения кожи, часто после заживления первичной раны. Зуд, чувство жжения, болезненное раздражение могут предшествовать и всегда появляются при развитии макулопапулезных, не превращающихся в везикулы, четко отграниченных, выступающих розовато-красных элементов в области входных ворот инфекции. Отмечается локальная отечность, а при поражении пальца или кисти, что бывает чаще всего, в области близлежащих суставов отмечаются тугоподвижность и болезненность. Примерно через сутки или позднее патологический процесс распространяется далее. Это происходит медленно, максимально на 1-2 см/сут, причем в основном в проксимальном, а не в дистальном направлении.

Концевая фаланга пальца вовлекается в процесс редко, чаше повреждаются другие фаланги и участки кисти дистальнее запястья. По мере распространения процесса начальный участок повреждения исчезает без какого-либо шелушения или нагноения. Признаков и симптомов системного поражения обычно не бывает. Иногда присоединяются лимфангит и лимфаденит. Без лечения заболевание заканчивается выздоровлением у большинства больных в течение 3 нед, причем у некоторых из них оно рецидивирует.

Эризипелоидный эндокардит может протекать либо остро, либо хронически в зависимости от вирулентности штамма и состояния защитных сил организма. Обычно к моменту клинического проявления эндокардита на коже отсутствуют классические эризипелоидные элементы, по которым можно было бы заподозрить этиологию болезни. Тем не менее указания в анамнезе на перенесенный недавно эризипелоид могут помочь **в** установлении диагноза.

Для эризипелоидных артритов патогномоничных признаков не существует, однако их обычно можно связать с эризипелоидом или бактериемией, вызванной эризипелотриксами. Сообщений о выделении эризипелотриксов из синовиальной жидкости не встречалось.

Данные лабораторных исследований. Для культивирования эризипелотриксов пригодны обычные питательные среды. Вместе с тем при подозрении на инфекцию особое внимание следует уделять дифференцированию этого возбудителя от дифтероидов, листерий и стрептококков.

При эризипелоиде возбудитель легче выделяется при инкубировании в бульоне, содержащем глюкозу, толстого кусочка кожи, полученного при биопсии периферического участка воспаления. Шансов на получение культуры эризипелотрикса значительно меньше при посеве аспирата из введенного в пораженное место стерильного, не содержащего бактериостатических соединений 0,9 % раствора натрия хлорида.

При эндокардите и артрите определяются свойственные им лабораторные признаки, при этом отсутствуют патогномоничные для эризипелоида изменения.

Дифференциальная диагностика. При диагностике эризипелоида учитывают характер и локализацию патологического процесса на коже, медленное и ограниченное его развитие, отсутствие общих реакций, профессию и указание на повреждение кожных покровов. Для **рожистого воспаления** характерны выраженная эритема пораженных участков кожи и локализация воспаления на лице и волосистой части головы, регионарный лимфангит и лимфаденит, лейкоцитоз, лихорадочное состояние и чувство разбитости. При **экзематозных** поражениях кожи возможен зуд, однако для них типичны везикулярные элементы и незначительное изменение окраски кожи.

Различные формы эритем отличаются своей локализацией, обычно они не сопровождаются чувством зуда или жжения и более склонны к хроническому течению без изменения локализации.

Лечение. Пенициллины, цефалоспорины, эритромицин, клиндамицин, тетрациклины и левомицетин в обычных терапевтических концентрациях подавляют эризипелотриксы in vitro. Препаратом выбора служит пенициллин G в дозе 1,2 млн ЕД. В качестве альтернативы можно использовать для приема внутрь эритромицин (15 мг/кг в сутки) по $^1/_4$ суточной дозы через равные промежутки в течение 5—7 дней.

Курс лечения при эризипелоидном эндокардите заключается в парентеральном введении пенициллина в суточной дозе 2 -20 млн ЕД в течение 4--6 нед. Дозу необходимо контролировать путем определения бактерицидной активности сыворотки больного в отношении данного штамма. При не поддающейся коррекции сердечной недостаточности могут потребоваться удаление пораженного клапана и замена его искусственным.

Прогноз. Пенициллин эффективен при эризипелоидных инфекциях. Как и при инфекционных эндокардитах другой этиологии, прогноз зависит главным образом от степени поражения клапанов сердца. Уровень смертности после введения в практику лечения пенициллина составляет примерно 25 %. Ранние диагностика и замена пораженных клапанов сердца, возможно, благоприятно действуют на исход.

Список литературы

Rojsen-Moller J. Human listeriosis. Diagnostic, epiderhiological and clinical slu- ' dies. - • Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1972, 229, 13.
Fleming D. W. et al. Pasteurized milk as a vehicle of infection in an outbreak of listeriosis. — N. P.ngl. J. Med., 1985, 312, 404.
Holiday H. L.. Hirata T. Perinatal listeriosis — a review of twelwe patients. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1975, 133, 405.
Hoeprich P. D. Listeriosis. — In: Infectious Diseases/Ed. P. D. Hoeprich. -•- 3d ed. — Philadelphia: Lippincott-Harper, 1982, chap. 51.
Hoeprich P. D. Erysipeloid. — In: Infectious Diseases/Ed. P. D. Hoeprich. - 3d ed. — Philadelphia: Lippincott-Harper, 1982, chap. 103.
Listeriosis outbreak associated with Mexican-style cheese. — California Morb. Mort. Week. Rep., 1985, 34, 357.
Nelson E. Fife hundred cases of erysipeloid. — Rocky Mount. Med. J., 1955, 52, 40.
Rocourt J., Grimont P.A.D. I.isteria welshimeri sp. nov. and Listeria seeligeri sp. nov. ·· Int. J. Syst. Bacteriol., 1983, 33, 866.
Schlech W. F. Ill et al. Epidemic listeriosis — evidence for transmission by food. —•• N. Engl. J. Med., 1983, 308, 203.
Seeliger H.P.R. Listeriosis. — Base: Karger, 1961.

ГЛАВА 98 -

СИБИРСКАЯ ЯЗВА

Дональд Кейи, Роберт Дж. Петерсдорф
(Donald Kaye, Robert G. Petersdorf)

Определение. Сибирская язва — болезнь диких и домашних животных. Она передается человеку при его контактах с инфицированными животными или их продуктами, при контактах с насекомыми, переносчиками возбудителя, а в некоторых развивающихся странах при прямых бытовых контактах, например при пользовании общими домашними вещами. Для сибирской язвы у человека типична некротическая язва кожи. Иногда возможно заражение ингаляционным путем, что сопровождается тяжелыми медиастинитом и легочной симптоматикой. Очень редко заражение происходит алиментарным путем с вовлечением в процесс желудочно-кишечного тракта или ротоглотки. Менингит или другие формы распространенного процесса могут развиться при сибиреязвенной бактериемии.

Этиология. Сибиреязвенная палочка (Bacillus anthracis) представляет собой крупную инкапсулированную грамположительную неподвижную аэробную спорообразующую бактерию, хорошо растущую на большинстве питательных сред. На агаре она образует серовато-белого цвета колонии с выростами в форме запятой («голова медузы»). Колонии отличаются липкостью и способностью принимать вертикальное положение (вид сталагмитов) при взятии их петлей. При микроскопическом исследовании сибиреязвенных палочек из искусственных сред или из тканей их обнаруживают по параллельным цепочкам, напоминающим товарные вагоны. Сибиреязвенная палочка очень походит на B. subtilis и B. cereus, но отличается от них своей патогенностью для лабораторных животных, в частности мышей и морских свинок. Споры погибают при кипячении в течение 10 мин, однако в почве и продуктах животного происхождения могут выживать в течение 10 лет, что важно для сохранения и распространения бактерий. Необработанная почва более благоприятна для образования спор, сухой климат также благоприятствует длительному выживанию возбудителя. Сибиреязвенная палочка имеет капсулу из глутамилполипептида, которая затрудняет ее фагоцитоз. Кроме того, она содержит антикомплементарную субстанцию и вырабатывает токсин, вероятно, имеющий важное значение в формировании вирулентности.

Эпидемиология. Сибирская язва распространена во многих странах мира, вспышки ее неоднократно регистрировались в южных регионах Европы, особенно в Греции и Турции, на Ближнем Востоке (в частности, в Иране), в Африке (Зим-

бабве и Гамбия), в Австралии и Новой Зеландии, а также в Северной и Южной Америке. В период 1975—1976 гг. в ВОЗ поступили сообщения почти о 2000 случаев заболевания сибирской язвой. Это число, вероятно, не отражает реального положения. В США благодаря программам иммунизации лиц из групп высокого риска заражения, совершенствованию мероприятий по охране труда на производстве и ограничению контактов с полученными от инфицированных животных продуктами заметно уменьшилось число зарегистрированных случаев сибирской язвы. В 1981—1983 гг. не было зарегистрировано ни одного случая, в 1984 г. был один случай заболевания.

Инфекция чаще всего встречается у крупного рогатого скота, лошадей, овец, коз и свиней. Вспышки сибирской язвы среди животных отмечались в США главным образом в Южной Дакоте, Небраске, Арканзасе, Миссисипи, Луизиане, Техасе, Вашингтоне и Калифорнии. Животные болеют в основном в конце лета и начале осени. Сообщалось о вспышке заболевания на Гаити, источником которого послужила козлиная шкура, натянутая на барабаны бонго и использованная для изготовления циновок; случаи заболевания были завезены в США.

Человек заражается при забое скота, снятии с него шкур, разделывании туш или обработке шкур, шерсти, волос или других материалов инфицированных животных. Большая часть случаев заболевания приходится на рабочих, контактирующих с завезенным необработанным сырьем: шерстью, волосами или шкурами, костной мукой, используемой в качестве удобрения. Известны случайные заражения садовников при вдыхании удобрений, приготовленных из костной муки, при контакте с отходами на дубильном заводе. Заболевание обычно развивается при попадании бактерий или их спор в кожу часто через рану или ссадину. При употреблении инфицированной пищи развивается кишечная форма болезни. В странах Африки вспышки сибирской язвы иногда связывали с распространением возбудителя от инфицированных тунг мухами или с укусами кровососущими насекомыми. Этим можно объяснить отсутствие сибиреязвенных очагов поражения на коже пальцев и кистей. По наблюдениям за больными в Гамбии, полагают, что в условиях скученности возможна передача инфекции от человека человеку при пользовании общими пальмовыми мочалками (люффы).

Патогенез. Размножение спор начинается в течение нескольких часов после заражения. При этом они образуют капсулы и выделяют токсин, вызывающий плотный отек и некроз. Появляющаяся при попадании возбудителя в кожу злокачественная пустула характеризуется пузырьками, инфильтрацией нейтрофилами, студенистым отеком и некрозом. При отсутствии вторичной пиогенной инфекции нагноение происходит редко, поэтому термин «злокачественная пустула», часто используемый для обозначения, сибиреязвенного поражения кожи, неточен. Бактерии попадают в регионарные лимфатические узлы, а затем возможна их системная диссеминация. При исследовании тканей, полученных от умерших больных, обнаруживают большое скопление бактерий в кровеносных сосудах, лимфатических узлах и паренхиме различных органов. В этих очагах мало клеточных элементов или они отсутствуют, но нередко встречаются участки кровоизлияний и отеков.

При ингаляционной форме сибирской язвы споры фагоцитируются альвеолярными макрофагами, при этом размножение спор происходит в медиастинальных лимфатических узлах. Некротизируются и лимфатические узлы средостения, что приводит к геморрагическому медиастиниту и сопутствующей бактериемии. Дыхательная недостаточность может развиться в результате либо вторичной геморрагической пневмонии вследствие бактериемии, либо воздействия сибиреязвенного токсина на легочные капилляры.

Сибиреязвенный менингит развивается вследствие бактериемии, осложняющей кожные или ингаляционные формы инфекции.

Кишечная форма сибирской язвы возникает при употреблении инфицированного, недостаточно кулинарно обработанного мяса животных. Споры проникают в подслизистую оболочку и регионарные лимфатические узлы, в которых они размножаются и вызывают кровоизлияния и некроз с развитием сопутствующей бактериемии. При ротоглоточной форме сибирской язвы возбудитель локализуется в шейных или подчелюстных лимфатических узлах.

Сибиреязвенный токсин состоит из трех компонентов: факторов отечности, летальности и защитного антигена. Токсин играет важную роль в патогенезе ряда

клинических проявлений болезни. Его присутствием можно объяснить замедленную реакцию после начала лечения противобактериальными препаратами. После перенесенного заболевания, по-видимому, развивается иммунитет.

Клинические проявления. В США в прошлом 95 % случаев заболевания приходилось на кожные и 5 % на ингаляционные формы инфекции. Менингит регистрировался менее чем у 5 % больных. Чрезвычайно редки желудочно-кишечные и ротоглоточные формы болезни.

Кожная форма болезни. У человека заболевание начинается с того, что на месте внедрения возбудителя (например, на руке или на лице) появляется безболезненная, зудящая эритематозная папула, которая затем превращается в везикулу и изъязвляется с образованием черного струпа. Часто бывают мелкие сопутствующие везикулы. Язва может быть окружена характерной обширной припухлостью, отличающейся безболезненностью и особой упругостью, что ценно в диагностическом отношении. Примерно через 5 дней язва начинает заживать, однако отек может оставаться в течение нескольких недель. Часты нерезкая болезненность и увеличение регионарных лимфатических узлов. Во многих случаях общее состояние больного остается удовлетворительным, несмотря на обширные местные изменения, однако может незначительно повышаться температура тела с головной болью и чувством недомогания. Кожную форму сибирской язвы могут напоминать стафилококковые инфекции кожи, чума, туляремия и овечья оспа.

У 10-20 % нелеченых больных возбудитель из регионарных геморрагических измененных лимфатических узлов поступает в кровоток с повышением температуры тела до высоких цифр, прострацией и быстрым наступлением смерти. В этом случае в процесс вовлекаются мозговые оболочки.

Ингаляционная форма. Ее называют также болезнью сортировщиков шерсти. Эта генерализованная форма инфекции с высоким уровнем смертности сопровождается цианозом, одышкой, медиастинитом и кровохарканьем. Она развивается, вероятно, в результате проникновения спор в легкие. Течение болезни двухфазное, причем начинается она постепенно с незначительного повышения температуры тела, чувства недомогания, усталости, миалгии, сухого кашля и ощущения сдавления за грудиной. Эта фаза продолжается в течение нескольких дней, причем перед началом второй фазы болезни возможно некоторое улучшение состояния, вслед за чем появляются одышка, цианоз, стридор и наступает шок. При рентгенографии обнаруживают плевральный выпот и расширение средостения. Несмотря на лечение, большинство больных умирают в течение 24 ч. Существует мнение о том, что фоновое заболевание легких, например саркоидоз, может служить предрасполагающим фактором при этой форме сибирской язвы.

Сибиреязвенный менингит. Это — острая, молниеносная форма болезни. В спинномозговой жидкости содержится кровь или гной или то и другое одновременно.

Кишечная форма. При этой форме сибирской язвы появляются тошнота, рвота и боли в животе. Возможны кровавые рвота и диарея, а также асцит. По клинической картине она может напоминать острый живот: Заболевание обычно заканчивалось летально, хотя небольшое число больных удалось спасти путем резекции пораженных участков кишечника.

Сибирская язва ротоглотки. При этой форме инфекции у больного наступает лихорадочное состояние, в процесс вовлекаются шейные или подчелюстные лимфатические узлы, что сопровождается отеком в этой области.

Лабораторная диагностика. В тканевой жидкости, полученной из очага поражения, часто содержится большое количество бактерий, которые можно обнаружить при окраске мазков по Граму и посеве, однако после местного или системного лечения антибиотиками эти результаты могут оказаться недостоверными. Результаты посева крови положительны обычно при генерализованной форме сибирской язвы, однако только у 10 % больных с кожными язвами наступает бактериемия. При легком течении болезни число лейкоцитов в крови остается в пределах нормы, но у большинства больных с генерализованной формой инфекции увеличивается число сегментоядерных лейкоцитов. При менингите спинномозговая жидкость геморрагическая, при прямом исследовании или при посеве в ней легко выявляются возбудители. На кровяном агаре через 24 ч вырастают

характерные колонии. Морские свинки, которым инъецируют содержимое подозрительных на сибиреязвенную палочку колоний, погибают через 24 ч, при. этом возбудители могут быть выделены из левого желудочка сердца.

С помощью реакции непрямой микрогемагглютинации антитела выявляют у 98 % больных и ни у одного здорового из контрольной группы. К помощи этой реакции целесообразно прибегать для подтверждения диагноза.

Лечение. При кожной форме сибирской язвы назначают 600 000 ЕД водного раствора новокаиновой соли пенициллина через каждые 6 ч до тех пор, пока не исчезнет локальный отек. Затем больной может принимать препараты пенициллина внутрь в течение 7—10 дней. При аллергии к нему можно назначать эритромицин или тетрациклин в дозе 500 мг через каждые 6 ч в течение 7—10 дней. Струп эволюционирует независимо от лечения в течение нескольких дней. Через 24—48 ч после начала лечения пенициллином обнаружить сибиреязвенные палочки в пораженном участке кожи не удается. При легочной форме болезни его следует назначать в дозе 20 млн ЕД для внутривенного введения, однако есть сомнения, что он действует достаточно быстро для того, чтобы вызвать обратное развитие патологического процесса. При сибиреязвенном менингите следует вводить те же (большие) дозы пенициллина в сочетании с 300—400 мг гидрокортизона. Убедительные данные о благоприятном влиянии стероидов на исход заболевания отсутствуют.

Профилактика. На промышленных предприятиях, на которых обрабатываются загрязненные продукты животного происхождения, существует риск заражения работников. В США в конце 50-х годов настоящего столетия на фабрике по обработке козьей шерсти была зарегистрирована вспышка легочной формы сибирской язвы с высоким уровнем смертности. Стерилизация всего сырья из шерсти, мохера и др., вероятно, устранила бы этот риск, однако она редко проводится на практике. Доступна приготовленная из защитного антигена сибиреязвенной палочки вакцина, обеспечивающая снижение уровня заболеваемости в группах риска. У животных в эндемичных районах с положительным результатом применяют различные типы вакцин, приготовленных из спор возбудителя, однако они не пригодны для человека. Трупы погибших от сибирской язвы животных следует обезвредить должным образом.

Прогноз. До внедрения в практику антибиотиков уровень смертности при кожной форме сибирской язвы достигал 20 %. В настоящее время при адекватном лечении она не превышает 1 %. Несмотря на лечение антибиотиками, прогноз при ингаляционной, менингеальной и кишечной формах сибиреязвенной инфекции остается неблагоприятным.

Список литературы

Brachman P. S. Inhalation antrax. - Ann. NY Acad. Sci., 1980, 353, 83.

Brachman P. S. Antrax. — In: Bacterial Infections of Human: Epidemiology and Control/Eds. A. Evans, H. Feldman. — New York: Ms Hilary Evans Publishing, 1982, pp. 63—64.

Feeley J. C, Patton C. M. Bacillus. - In: Manual of Clinical Microbiology/Eds. E. H. Lennette et al.— 3 Ed.— Washington: DC, American Sociaty of Microbiology, 1980, p. 145.

Laforce F. M. Woolsorters' disease in England. — Bull. NY Acad. Med., 1978, 54, 956.

Nalin D. R. et al. Survival of a patient with intestinal antrax. — Am. J. Med., 1977, 62, 130.

Sirisanthana T. et al. Outbreak of orai-oropharyngeal antrax: An unusual manifestation of human infection with Bacillus anthracis. — Am. J. Trop. Med. Hyg., 1984, 33, 144.

ГЛАВА 99

СТОЛБНЯК

Гарри Н. Беги (Harry N. Beaty)

Определение. Столбняк представляет собой острое, часто приводящее к смерти заболевание, вызываемое эндотоксином, продуцируемым попавшими в раму бактериями (Clostridium **tetani)**. Для него типичны генерализованное повышение ригидности и судорожные спазмы скелетной мускулатуры.

Этиология. Столбнячная палочка — это строго анаэробные грамположительные подвижные палочки, легко превращающиеся в одиночные округлой формы терминальные эндоспоры, что сопровождается утолщением концевой части бактерии, приним шщей в результате этого характерную булавовидную форму.

Палочка хорошо растет на кровяном агаре при 37 °С в анаэробных условиях. Она относительно инертна в биохимическом отношении, не проявляет протеолитической активности и не расщепляет углеводов. Вегетативные формы не более резистентны к неблагоприятным внешним условиям, чем другие бактерии, но споры отличаются очень высокой устойчивостью к антисептикам и умеренной резистентностью к воздействию тепла.

По строению жгутикового антигена можно выделить 10 типов столбнячной палочки. Все они обладают общими соматическими антигенами (одним или несколькими) и способны продуцировать по меньшей мере два экзотоксина. Один из них, гемолизин, имеет относительно небольшое клиническое значение. Второй, тетаноспазмин, широко известный под названием столбнячного токсина, представляет собой белок с относительной молекулярной массой примерно 145 000 в его димерной форме и ответствен за клинические проявления болезни. Тетаноспазмины, продуцируемые разными типами столбнячной палочки, почти идентичны по антигенным свойствам, поэтому для нейтрализации продуцируемых всеми штаммами столбнячных токсинов достаточно антитоксина одного типа.

Эпидемиология. Столбнячная палочка обитает в поверхностных слоях почвы и в качестве сапрофита в содержимом кишечника у человека и у некоторых животных. Чаще всего она встречается в условиях жаркого и влажного климата, в богатых органическими веществами почвах в густо населенных районах. На уровень заболеваемости влияют также урбанизация, механизация сельского хозяйства и социально-экономические факторы, такие как бедность и отсутствие медицинской помощи.

В целом мире ежегодно столбняком заболевают, вероятно, 300 000—500 000 человек, уровень смертности составляет примерно 45 %. На уровень заболеваемости не влияет расовая принадлежность, но соотношение заболевших лиц мужского и женского пола составляет $2^{1}/_{2}$: 1 даже среди новорожденных, риск заражения которых, очевидно, одинаков. В США ежегодно регистрируется около 100 заболевших столбняком почти исключительно нспривитых или частично привитых лиц. Наиболее высоки показатели заболеваемости среди жителей южных штатов, не европеоидной расы, причем за последнее 10-летие возраст примерно $^{2}/_{3}$ больных составлял 50 лет и более. Вместе с тем споры столбнячной палочки широко распространены в городских и сельских районах всей страны, их чаще всего обнаруживают на одежде и в домашней пыли, что обусловливает риск заражения непривитых лиц при относительно незначительных бытовых травмах. Известны случаи заболевания столбняком после хирургических операций и простых манипуляций, таких как постановка проб или внутримышечное введение лекарственных веществ. Столбняком особенно часто заболевают страдающие наркоманией, возможно, потому, что героин нередко смешивают с хинином, который, резко снижая восстановительный потенциал в месте инъекции, благоприятствует росту столбнячной палочки.

Столбняк новорожденных — одна из важных причин детской смертности в развивающихся странах, он связан с неудовлетворительными условиями оказания акушерской помощи и отсутствием программ иммунизации женщин.

Патогенез и патологическая анатомия. Столбнячная палочка — это неинвазивный микроорганизм, поэтому столбняк может развиться только при попадании

в ткани ее спор или вегетативных форм и продуцировании ими токсина. Входными воротами инфекции обычно служат колотые раны или ссадины на руках и ногах. Наряду с этим заражение столбняком может произойти во время операций при ожоговых ранах, хронических язвенных поражениях кожи, воспалении среднего уха, стоматологической инфекции, при абортах, а также во время родов. Новорожденные заражаются обычно при инфицировании пуповины. Нередко столбняк развивается после банальных повреждений, не попадающих в поле зрения врача, и в 10—20 % случаев не удается выявить ни анамнестических, ни клинических данных о какой-либо травме.

Бесспорно, раны часто загрязняются спорами столбнячной палочки, однако столбняк развивается редко, поскольку размножение возбудителя происходит только в тех случаях, когда напряжение кислорода в тканях становится значительно ниже, чем в здоровых. Споры могут выживать в организме человека в течение нескольких месяцев и даже лет и в конечном счете могут вызвать, спустя длительное время, заболевание даже после незначительной травмы, изменяющей местные условия. Продукции токсина благоприятствуют некротизация тканей, чужеродные тела, соли кальция, а также ассоциированные инфекции, что все вместе взятое обусловливает низкий оксилительно-восстановительный потенциал. Локализация столбнячной палочки строго ограничена, однако образующийся токсин по нервным волокнам попадает в центральную нервную систему. Попадая в кровоток, токсин сохраняется в крови в течение нескольких дней, при этом вероятно, что он должен проникнуть в периферические нервные волокна и распространиться, вызывая клинические проявления болезни.

Типичные клинические проявления столбняка обусловлены воздействием тетаноспазмина на центральную нервную систему. Токсин влияет на функцию синапсов таким образом, вызывая разбалансирование как альфа-, так и гамма-двигательных систем. Генерализованная мышечная ригидность связана с бесконтрольным поступлением афферентных стимулов в центральную нервную систему с периферии. При усилении стимуляции наступают судороги. Столбнячный токсин обладает и другими свойствами. На периферическом уровне он, подобно ботулиническому токсину, вызывает нервно-мышечную блокаду и путем непосредственного воздействия вызывает сокращение мышц, которое не сопровождается образованием потенциала действия в нервных волокнах. Некоторые клинические проявления свидетельствуют о том, что столбнячный токсин влияет и на симпатическую нервную систему.

Все вызванные столбнячным токсином проявления, по-видимому, купируются самопроизвольно и полностью обратимы, поскольку у выздоровевших никаких последствий не остается. Несмотря на то что при столбняке отсутствуют патогномоничные изменения, есть сообщения о том, что у умерших от него находили изменения в стволовой части мозга, а также признаки токсического миокардита.

Клинические проявления. Инкубационный период, т. е. период от момента получения травмы до появления бесспорных признаков болезни, составляет 2—56 дней. Вместе с тем более чем у 80 % больных симптомы появляются в течение 14 дней. Чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает заболевание.

Иногда в начале болезни появляются такие неспецифические симптомы, как беспокойство, раздражительность и головная боль, однако чаще всего она начинается с жалоб на боли и скованность движений нижней челюсти, мышц живота или спины и затруднение при глотании. По мере прогрессирования болезни скованность переходит в ригидность, и больной часто жалуется на затруднение при открывании рта. И действительно, тризм типичен для столбняка, что дало основание для описательного названия: **челюсть-замок.** При дальнейшем прогрессировании болезни развивается генерализованная ригидность мышц, причем продолжительное сокращение лицевой мускулатуры придает лицу характерное выражение, называемое сардонической улыбкой. Весьма различны интенсивность и последовательность спазмов мускулатуры. Лить у небольшой части больных отмечаются только локальные симптомы и признаки в области травмы. Однако у большинства больных в процесс в той или иной степени вовлекается большая часть мышц, а выраженность симптоматики зависит от того, какая из крупных мышечных групп поражена более всего.

Обычно в течение 24 72 ч после появления первых симптомов начинаются

рефлекторные судороги (этот период получил название начального). Непродолжительность начального периода свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Судороги начинаются при внезапном усилении поступающих с периферии афферентных стимулов и могут быть очень болезненными и опасными. По мере прогрсссирования болезни они становятся все более интенсивными, продолжительными и частыми. Может произойти нарушение дыхания вследствие ларингоспазма или тонического сокращения дыхательной мускулатуры, что ведет к недостаточной вентиляции легких. Нарастающая гипоксия может стать причиной необратимых изменений в центральной нервной системе и летального исхода.

В момент госпитализации сознание у больного, как правило, сохранено, он психически активен. При этом часто отмечаются незначительное повышение температуры тела, профузный пот и тахикардия. Глубокие сухожильные рефлексы усилены, может отмечаться лабильная гипертензия. Физикальное обследование больного следует проводить весьма осторожно, поскольку оно легко может вызвать тяжелые рефлекторные судорожные припадки. Во время обследования следует осмотреть раны и оценить степень ригидности мышц, выраженность тризма, наличие или отсутствие дисфагии и затруднений дыхания, частоту, интенсивность и продолжительность судорожных припадков, развитие осложнений, например инфекции дыхательных путей.

Для столбняка характерно, что тяжесть клинических проявлений нарастает в течение примерно 3 дней, а затем они остаются стабильными в течение последующих 5 ·7 дней. Примерно через 10 дней судорожные припадки начинают урежаться, а к концу 2-й недели полностью прекращаются. Несмотря на то что некоторая скованность мышц может оставаться в течение длительного периода, большинство выживших больных выздоравливают полностью через 4 нед.

Столбняк новорожденных представляет собой тяжелую форму болезни, обычно развивающуюся в течение первых 10 дней после рождения. К числу ранних клинических признаков болезни относятся затрудненное сосание, раздражительность и повышенная плаксивость, сочетающаяся с особой гримасой. При нарастапии ригидности появляются опистотонус, сгибание рук, сжатие кисти в кулак, разгибание ног и подошвенное сгибание стопы. При малейшем раздражении наступают типичные судорожные припадки.

Осложнения. На тяжесть течения болезни и уровень смертности существенно влияют осложнения. Некоторые из них обусловлены чрезмерно интенсивным лечением и длительным постельным режимом, в то время как другие с воздействием столбнячного токсина. Постоянна угроза недостаточной вентиляции легких. Результатом нарушения дыхания наряду с гипоксией является ателектаз легких. Нарушение глотания ведет к аспирации слюны, что может также быть причиной ателектазов и вызвать легочную инфекцию. Иногда отмечаются тромбофлебиты, однако чаше встречается тромбоз вен, что может вызвать эмболию легочных сосудов. К числу осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы вследствие, как полагают, повышенной активности симпатической нервной системы относят нестабильность сосудистого тонуса, гипертензию, тахикардию, аритмии, а также спазмы сосудов. Вследствие миокардита могут наступить отек легких и гипотензия. Высокая температура тела обычно означает вторичную инфекцию. Пневмония часто осложняет столбняк в позднем периоде. К другим очагам вторичной инфекции относят первоначальную рану, язвы при пролежнях, мочевые пути у больных с постоянным мочевым катетером. Переломы среднегрудных позвонков обусловлены, вероятно, тяжелыми судорожными припадками, особенно часто они происходят у детей и подростков. К числу осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта относятся острые пептические язвы, паралитическая кишечная непроходимость, запоры. У небольшой части больных отмечается гемолиз.

Основной.причиной смерти служит пневмония. На аутопсии находят застой крови во внутренних органах и иногда внутричерепные кровоизлияния или тромбоз сосудов мозга. Примерно у 20 % умерших каких-либо явных изменений обнаружить не удается, поэтому наступление смерти связывают с прямым воздействием столбнячного токсина.

Данные лабораторных исследований. Каких-либо типичных для столбняка признаков не существует. Примерно у ⅓ больных определяют гранулоцитоз, однако анемия развивается редко. Результаты биохимических анализов крови

вначале почти всегда в норме, однако по мере развития болезни могут произойти нарушения водно-электролитного равновесия. На ЭКГ обычно отмечается только синусовая тахикардия, однако иногда регистрируется отрицательный зубец Т. Рентгенография позволяет оценить осложнения, в остальных случаях она практически не информативна.

Диагноз основывается исключительно на клинических данных, а не на результатах бактериологических исследований. Столбнячную палочку удается выделить из ран только в 30 % случаев, причем нередко ее обнаруживают у лиц, не больных столбняком. Результаты лабораторного исследования зависят от культуральных и морфологических характеристик возбудителя и обнаружения токсина при постановке биопроб на мышах.

Дифференциальная диагностика. Развернутая клиника столбняка не встречается при других заболеваниях. Вместе с тем при отравлении стрихнином и дистонических реакциях после приема препаратов фенотиазинового ряда и метоклопрамида развивается синдром, получивший название псевдостолбняка. Эти редкие реакции обычно наступают при кратковременном лечении этими препаратами и купируются через 24—48 ч после прекращения их приема. На ранней стадии истинного столбняка иногда трудно исключить причины болей в нижней челюсти, а при сочетании ригидности мышц шеи и лихорадочном состоянии может возникнуть подозрение на менингит. Последний, однако, можно исключить по результатам люмбальной пункции, поскольку при столбняке спинномозговая жидкость не изменяется. При сомнениях в диагнозе дальнейшее клиническое наблюдение позволяет решить вопрос в течение ближайших часов.

Лечение. Для того чтобы составить рациональный план лечения, необходимо оценить тяжесть заболевания. Поскольку у больных более старшего возраста прогноз значительно менее благоприятный, у всех лиц в возрасте старше 50 лет течение заболевания следует рассматривать как среднетяжелое или тяжелое.

Общие мероприятия. Больного следует госпитализировать. После его осмотра необходимо удалить из раны некротизированные ткани и инородные тела, а также дренировать абсцесс. Больного помещают в палату, изолированную от шумов, и организуют за ним тщательное наблюдение для того, чтобы вовремя выявить осложнения или неожиданные изменения в течении болезни. Больному должен быть обеспечен максимальный покой, но в то же время постоянно следят за состоянием жизненно важных функций, ему придают такое положение, чтобы предупредить аспирацию и обеспечить частое отсасывание из ротоглотки слюны и слизи. Необходимо следить за тем, чтобы не образовались пролежни или контрактуры, однако исключают проведение многих обычных процедур по уходу, поскольку они могут вызвать мучительные и опасные судороги. Вначале не следует уделять слишком большого внимания питанию больного, и в течение первых дней поддерживают водно-электролитное равновесие внутривенным введением соответствующих растворов, тщательно отмечая количество введенной и выделенной жидкости. При тяжело протекающем заболевании развиваются интенсивные катаболические процессы, поэтому больной теряет очень большие количества жидкости. В этом случае целесообразно проводить интенсивное внутривенное питание, чтобы обеспечить пищевые потребности больного.

Противостолбнячная сыворотка. Она не нейтрализует фиксированный в центральной нервной системе столбнячный токсин и мало влияет на развившиеся симптомы. Вместе с тем при ее раннем введении частота летальных исходов при легком и среднетяжелом течении болезни значительно снижается. В США доступен для широкого использования человеческий столбнячный иммуноглобулин (СИГ), который намного превосходит лошадиную противостолбнячную антисыворотку. Поскольку его период полураспада составляет примерно 25 дней, СИГ рекомендуется вводить в дозе 3000—10 000 ЕД внутримышечно, причем после введения даже 500 ЕД может наступить тот же эффект. Его введение в края раны не имеет каких-либо особых преимуществ. Столбнячный иммуноглобулин не вызывает аллергических реакций, что позволяет вводить его без предварительной пробы на переносимость.

При отсутствии человеческой противостолбнячной сыворотки следует однократно ввести лошадиную после проведения пробы на чувствительность к ней. Несмотря на то что гетерологичную сыворотку рекомендуется вводить в дозе 100 000- 200 000 ЕД, для взрослых, вероятно, оптимальна доза в 10 000 ЕД. Ана-

филактические реакции могут развиться, несмотря на отрицательные результаты пробы на чувствительность, поэтому следует тщательно наблюдать за больным, чтобы при появлении первых признаков анафилаксии сразу начать необходимое лечение. Примерно у 25 % больных регистрируются отдаленные по времени реакции, в том числе сывороточная болезнь после введения лошадиной противостолбнячной сыворотки. Иногда ее клинические проявления сопровождаются тяжелыми неврологическими нарушениями.

Больного необходимо активно иммунизировать, поскольку перенесенное заболевание не оставляет стойкого иммунитета. Вместе с тем отсутствует необходимость в первичной иммунизации до полного выздоровления больного.

Лечение при мышечных судорогах. Ключевым моментом при лечении служит релаксация мускулатуры, вместе с тем желательно проводить умеренное лечение седативными средствами, поскольку они уменьшают эффект сенсорных стимулов. Идеально, чтобы при этом не наступило существенного угнетения функции дыхания. Несмотря на использование при столбняке различных препаратов, ни один из них не получил всеобщего признания. Из группы барбитуратов фенобарбитал в дозе 50—100 мг через каждые 3—6 ч у взрослых вызывает адекватный седативный эффект при среднетяжелом течении болезни. В экстренных случаях можно использовать амилбарбитал или пентобарбитал внутривенно в дозе 50—200 мг.- Частые и тяжелые приступы судорог невозможно купировать одними барбитуратами, поскольку введение необходимых для этого доз влечет за собой утрату сознания больного и угнетение дыхания. В связи с этим при среднетяжелых или тяжелых формах столбняка обычно используют миорелаксанты либо по отдельности, либо в сочетании с барбитуратами. Данные электромиографических исследований свидетельствуют о том, что фенотиазины, будучи эффективными релаксантами, не угнетают чувствительную сферу и дыхание. Хлорпромазин (аминазин) в суточной дозе 200—300 мг уменьшает ригидность мышц и снижает частоту судорожных приступов. Весьма эффективен у взрослых диазепам в суточной дозе 40—120 мг; он действует быстро, уменьшает ригидность мышц, оказывает седативное действие, не угнетая функцию дыхания. Установлено, что при лечении только диазепамом больного со среднетяжелым течением столбняка нормализуется увеличенное в 3—5 раз потребление кислорода тканями. В сочетании с другими препаратами он может значительно снизить летальность при тяжелом течении болезни, за исключением новорожденных. К числу широко применяемых препаратов относятся дантролен, мефенезин, мепробамат, паральдегид и хлоралгидрат.

Еще один подход к лечению больного с мышечными спазмами состоит в использовании блокаторов нервно-мышечных синапсов, например тубокураре или панкурония. Этот метод может быть использован только в тех лечебных учреждениях, в которых есть персонал, владеющий техникой проведения искусственной вентиляции легких у парализованных больных. Его следует держать в резерве для больных с тяжелой формой столбняка, у которых заболевание не удается купировать другими средствами. В специализированных центрах этот метод в сочетании с тщательным проведением всех других лечебных мероприятий позволяет добиться обнадеживающих результатов.

Трахеостомия. При лечении больного столбняком большую роль играет трахеостомия. Она предупреждает асфиксию в результате ларингоспазма, уменьшает риск аспирационных осложнений и облегчает проведение искусственной вентиляции легких. Несмотря на то что лечение большинства больных со среднетяжелыми формами болезни и некоторых больных с тяжелой формой можно проводить без трахеостомии, тем не менее всех больных следует считать кандидатами на эту операцию, поэтому все необходимое оборудование для ее проведения должно быть всегда наготове у постели больного. При обильном выделении слюны и слизи и признаках продолжающегося угнетения функции дыхания следует сразу же решить вопрос о необходимости трахеостомии, причем ее необходимо проводить как можно раньше, не ожидая появления экстренных показаний.

Другие мероприятия. Несмотря на то что антибиотики часто назначают при инфицированных ранах и для предупреждения образования токсина, данные об их эффективности при столбняке отсутствуют. При назначении антибиотиков в качестве препарата выбора можно использовать пенициллин G, поскольку он высокоэффективен в отношении возбудителя столбняка и в связи с его

узким спектром действия невелика возможность развития у больного суперинфйкнии. Периодически необходимо проводить соответствующие бактериологические исследования с целью обнаружения возбудителей вторичной инфекции, при показаниях назначают необходимые антибиотики. При столбняке эмпирически используют адренокортикоиды, однако доступны немногочисленные свидетельства об их клинической эффективности. Результативной считают гипербарическую оксигенацию, однако нет достаточной информации об ее эффективности. Некоторые сердечно-сосудистые проявления при столбняке можно контролировать с помощью антиадренергических препаратов.

Профилактика. Столбнячная палочка распространена повсеместно, поэтому единственно надежный способ профилактики вызываемого ею заболевания заключается в проведении массовой иммунизации. Доступны эффективные методы активной иммунизации, при всеобщем применении которых, согласно установленным рекомендациям, случаи заболевания столбняком можно фактически прекратить. В равной степени это относится к столбняку новорожденных, поскольку их заболевание можно предупредить, если специфические антитела беременной поступают к плоду через плаценту. Для иммунизации используют два типа столбнячного анатоксина (жидкая и адсорбированная формы). Более предпочтительна адсорбированная форма анатоксина, поскольку она способствует образованию более высокого титра антитоксина и становлению более продолжительного иммунитета. В крайне редких случаях иммунизация бывает неэффективной.

В настоящее время рекомендуется иммунизировать детей в возрасте 2 мес — 6 лет препаратом, состоящим из коклюшной вакцины, дифтерийного и столбнячного анатоксинов (АКДС). Идеально, чтобы первая прививка была произведена ребенку в возрасте 2 или 3 мес, а вторая и третья с интервалом 4—8 нед, четвертую прививку производят через і год после третьей. Детей школьного возраста и взрослых следует иммунизировать трижды препаратом, предназначенным для взрослых, состоящим из столбнячного и дифтерийного анатоксинов. Вторую дозу вводят через 4 8 нсд после первой, а третью через 6— 12 мес после второй. Детей в возрасте 4 -6 лет рекомендуется- ревакцинировать АКДС. После этого, а также любому человеку, получившему первичную серию прививок, следует через каждые 10 лет проводить рутинную ревакцинацию препаратом из столбнячного и дифтерийного анатоксинов. После первичной серии прививок побочные реакции развиваются редко, однако они чаще встречаются после избыточного числа ревакцинаций. Побочные реакции обычно проявляются припухлостью, эритемой в месте введения препарата, лимфаденопатией, а также лихорадкой, в редких случаях аллергические реакции бывают более тяжелыми.

Вопрос о профилактике столбняка часто возникает при ранении больного. Его решение значительно упрощается при достоверных данных о проведенных в прошлом прививках ввиду высокой эффективности активной иммунизации. Если больной получил в прошлом три дозы анатоксина или более, показания для введения противостолбнячной сыворотки отсутствуют, при этом ревакцинация анатоксином требуется только в тех случаях, когда после предыдущей ревакцинации прошло более 5 10 лет. Более короткий интервал принимают во внимание при всех, ранах, чистых и небольших. Во всех других случаях решение следует принимать отдельно с учетом характера раны, обстоятельств ее получения и времени, прошедшего после ранения, данных о проведении в прошлом активной иммунизации против столбняка. В табл. 99-1 приведена информация, которую можно использовать при решении вопроса о профилактике столбняка. Больным, получившим менее двух доз столбнячного анатоксина, первичную серию прививок следует завершить в ближайшие недели и месяцы.

Что касается пассивной иммунизации, предпочтение следует отдать не лошадиной сыворотке, а человеческому СИГ, поскольку он обеспечивает более длительную защиту и не вызывает тяжелых побочных реакций. Его рекомендуется вводить взрослым в дозе 250 ЕД внутримышечно, что обеспечивает защитный уровень антитоксина в плазме (более 0,01 ЕД/мл) в течение 4 нед. При недоступности СИГ следует ввести лошадиную противостолбнячную сыворотку в дозе 3000—6000 ЕД после предварительной пробы на чувствительность к ней. При показаниях анатоксин и противостолбнячную сыворотку можно вводить одновременно, но в разных шприцах и в разные участки. Препаратом выбора при этом служит адсорбированный анатоксин.

Таблица 99-1. Профилактика столбняка

Активная иммунизация	Анатоксин	Противостолбнячная сыворотка	
		Небольшие раны[1]	Другие раны
Данные отсутствуют	Да	Нет	Да
Не проводилась	То же	То же	То же
Менее трех доз	» »	» »	Да[3]
Три дозы и более	Нет[2]		Нет

[1] Только что полученные, йе загрязненные, небольшие раны при сомнительном риске заражения столбняком.

[2] Если с момента введения последней дозы прошло менее 10 лет и 5 лет, если рана большая.

[3] За исключением больных; получивших не менее двух доз анатоксина, с только что полученными, не подозрительными для развития столбняка ранами.

Быстрая и полная обработка ран также представляет собой важное условие профилактики столбняка. Раны должны быть тщательно очищены, все инородные тела или некротизированные ткани удалены. Некоторые специалисты считают, что для предупреждения размножения столбнячной палочки следует назначать тетрациклин или пенициллин, однако столбняк может развиться несмотря на профилактическое введение антибиотиков, т. е. роль последних в предупреждении столбняка не доказана. Тем не менее при тяжелых ранениях и развитии инфекции требуются постоянное наблюдение и своевременное начало лечения противобактериальными препаратами.

Прогноз. В США общий уровень смертности при столбняке составляет 40—60 %. Это отражает то, что среди лиц в возрасте старше 60 лет он в 8—10 раз выше, чем среди лиц в возрасте 10—20 лет, причем среди пожилых лиц он в 25—50 раз выше, чем среди молодых. Столбняк новорожденных встречается редко, однако уровень смертности при нем превышает 60 %. Чем короче инкубационный период и период начальных проявлений болезни, тем серьезнее прогноз. В 1-ю неделю заболевания умирают $^3/_4$ больных детей, в основном в результате легочной инфекции, аспирации или эмболии легочных сосудов. У лиц, перенесших столбняк, остаточные явления отсутствуют, однако у них сохраняется восприимчивость к реинфекции, если им не будет проведена активная иммунизация столбнячным анатоксином.

Список литературы

Brand D. A. et al. Adequacy of antitetanus prophylaxis in six hospital emergency rooms. — N. Engl. J. Med., 1983, 309, 636.

Centers for disease control: Diphtheria, tetanus, and pertussis. Guidelines for vaccine prophylaxis and preventive measures. — Morb. Mort. Week. Rep., 1981, 30, 392.

Newton-John H. F. Tetanus in Victoria, 1957—1980. — Med. J. Aust., 1984, 140, 194.

O'Keefe S. J. D. et al. The metabolic response and problems with nutritional support in acute tetanus. — Metabolism, 1984, 33, 482.

Scher K. S. et al. Inadequate tetanus protection among rural elderly. — South. Med. J., 1985, 78, 153.

Simonsen O. et al. Immunity against tetanus and effect of revaccination 25—30 years after primary vaccination. — Lancet, 1984, 2, 1240.

Tidyman M. et al. Adjunctive use of dantrolene in severe tetanus. — Anesth. Analg., 1985, 64, 538.

ГЛАВА 100

БОТУЛИЗМ

Гарри Н. Беги (Harry N. B eat y)

Определение. Ботулизм — это острая форма отравления при употреблении в пищу продуктов, содержащих токсин, продуцируемый ботулинической палочкой. Заболевание характеризуется прогрессирующим нисходящим параличом мускулатуры и может закончиться летально.

Эпидемиология. Впервые о болезни сообщили более 200 лет назад немецкие врачи. В США до 1 мировой войны ботулизм встречался редко. В дальнейшем учащение употребления в пищу консервированных продуктов как промышленных, так и домашнего приготовления привело к резкому увеличению числа случаев заболевания. Благодаря обнаружению мест обитания ботулинической палочки, определению продуктов, употребление которых чаще всего приводило к заболеванию, и условий, необходимых для разрушения спор ботулинической палочки в консервах, изготовленных на предприятиях пищевой промышленности ботулизм фактически исчез и в настоящее время встречается при употреблении в пищу консервов, приготовленных с нарушением правил в домашних условиях. Однако постоянный эпидемиологический надзор остается актуальным, поскольку периодически продолжают регистрироваться вспышки заболевания, связанные с употреблением изготовленных в промышленности пищевых продуктов. В США в конце 70-х годов произошли две крупнейшие вспышки болезни, что было резким контрастом на фоне обычной заболеваемости, когда в год регистрировалось до трех случаев болезни после употребления в пищу консервированных в домашних- условиях продуктов или недостаточно кулинарно обработанных свежих продуктов.

Этиология. Ботулиническая палочка — строго анаэробный спорообразующий грамположительный микроорганизм, продуцирующий в период роста и при аутолизе сильнодействующий экзотоксин. Морфологически и культурально сходные штаммы дифференцируют на типы от А до G в зависимости от антигенной характеристики продуцируемого токсина. За последние 20 лет вспышки пищевого ботулизма у человека чаще всего были обусловлены токсином типа А, затем типов В и Ё. Реже причиной болезни бывает токсин типа F и примерно в 15 % случаев установить тип токсина не удается. Типы С и D вызывают заболевание исключительно у животных, включая водяных птиц, крупный рогатый скот, лошадей и норок. Редко из почвы выделяют палочку, продуцирующую токсин типа G, однако в Швейцарии в 1977 и 1978 гг. она была выявлена во время аутопсии у 5 внезапно умерших.

Споры микроорганизмов, продуцирующих токсины типа А или В, широко распространены в почве во всех странах мира. В США, особенно на Тихоокеанском побережье и в районе Скалистых гор, чаще всего встречается палочка, продуцирующая токсин типа А. В восточных штатах США и в Европе чаще встречаются продуценты токсина типа В. Палочки ботулизма, обитающие в прибрежном иле озер, береговых песках и в иле морей в северных широтах, чаще продуцируют токсин типа Е, чем и объясняется большая частота случаев ботулизма типа Е при употреблении рыбных продуктов. Возбудители ботулизма, продуцирующие токсин типа F, обнаружены в морских отложениях на побережье в штатах Калифорния и Орегон и у лососевых рыб реки Колумбия.

Ботулинические токсины - наиболее сильнодействующие из всех известных токсинов. Они очищены и выделены в виде простых белков. Несмотря на их антигенные различия, различия в размерах молекул, электрофорстической подвижности и аминокислотного состава, они, по-видимому, одинаково действуют на нервно-мышечные синапсы. Биологические отличия проявляются в различной восприимчивости отдельных видов животных к разным типам токсинов.

Споры ботулинической палочки могут выдерживать температуру 100 °С в течение нескольких часов. При воздействии горячим паром при 120 °С в течение 30 мин уничтожаются споры всех типов возбудителя, однако сами токсины значительно более термолабильны. Все типы токсинов разрушаются при кипячении в течение 10 мин или при нахождении при температуре 80 °С в течение 30 мин.

Патогенез. В течение многих лет полагали, что заболевание развивается почти исключительно после употребления пищи, содержащей предобразованный токсин. Однако эта концепция была изменена после того, как было установлено, что у детей раннего возраста ботулизм может развиться после попадания спор в их желудочно-кишечный тракт, в котором начинают развиваться, размножаться и продуцировать токсин бактерии. В настоящее время в центре по борьбе с болезнями разделяют случаи ботулизма на 4 категории: пищевой ботулизм, детский, раневой и неуточненной природы. К последнему относятся те ежегодно встречающиеся немногочисленные случаи ботулизма у взрослых, когда не удается установить его связи с употреблением инфицированных пищевых продуктов.

Ботулинические токсины прежде всего блокируют нервно-мышечную передачу в холинергических нервных волокнах. Токсины либо подавляют высвобождение ацетилхолина, либо связывают его в пресинаптической щели в месте его высвобождения или вблизи к.нему. Реакция мышц на ацетилхолин, введенный в область окончания двигательного нейрона, не изменяется. У человека, по-видимому, не происходит существенных изменений в холинергических синапсах в центральной нервной системе.

Пищевой ботулизм. Человек заболевает, если: 1) в пищевых продуктах содержатся жизнеспособные ботулинические палочки или споры; 2) благоприятны условия для развития спор; 3) достаточны время и условия для накопления токсина в продуктах до момента их употребления в пищу; 4) пищевые продукты не подвергаются термической обработке или недостаточно обрабатываются, вследствие чего токсин не разрушается; 5) его организм восприимчив к токсину. Несмотря на то что для образования токсина оптимальны относительно анаэробные условия и температура выше 30 °С, строго анаэробные условия необязательны, а выработка токсина некоторыми штаммами (типа Е) происходит и при температуре 3 °С.

В США источником ботулизма служили разнообразные продукты домашнего консервирования, но, по-видимому, определенные виды продуктов менее опасны. Возможно, это связано с тем, что низкая кислотность угнетающе действует на прорастание спор, а следовательно, и на выработку токсина. Вспышки ботулизма регистрировались и при употреблении изготовленных на промышленных предприятиях продуктах и свежеприготовленной пищи при нарушениях требований к технологическим процессам. Инфицированные продукты могут иметь вид испорченных, однако очень часто по внешнему виду и вкусу они не отличаются от обычных продуктов независимо от содержащегося типа токсина.

Ботулинические токсины всасываются главным образом в желудке и в верхнем отделе тонкой кишки. Это крупные белковые молекулы, всасывающиеся после расщепления протеолитическими ферментами на более мелкие части при сохранении активности. В результате либо неполного всасывания, либо частичной инактивации токсинов в процессе пищеварения концентрация токсина в крови бывает различной, при этом у животных летальная доза при энтеральном введении в 1000 раз превышает таковую при внутривенном введении. Возможно, что попавший в нижний отдел тонкой кишки и в толстую кишку токсин всасывается медленнее, чем и объясняется во многих случаях более позднее начало и затяжное течение болезни.

Ботулизм раннего детского возраста. До сих пор не удалось выяснить, почему ботулизм развивается у одних детей, в желудочно-кишечный тракт которых попали споры, и не развивается у других. Очень важен возраст: в 90 % установленных случаев заболевали дети в возрасте до 6 мес, а в эксперименте этот синдром можно было воспроизвести у животных только в первые дни их жизни. Кишечный тракт детей младшего возраста при ботулизме заселяется бактериями, при этом, как полагают; клинические проявления болезни развиваются медленно, поскольку токсин всасывается по мере образования, а не сразу, как при пищевой форме ботулизма. На основании данных сравнительных исследований кишечной флоры детей, страдающих ботулизмом, и контрольной группы полагают, что колонизация возбудителей в кишечнике, возможно, происходит вследствие задержки формирования его нормальной флоры, присутствия или отсутствия микроорганизмов, способствующих или препятствующих колонизации, либо изменения функции кишечника, благоприятствующего развитию и росту попавших в него спор. Важным фактором в развитии детского ботулизма служит диета.

Часто источником спор был мед, поэтому в настоящее время не рекомендуется давать его детям в возрасте до 12 мес. По доступным данным, мед не содержит ботулинического токсина, поэтому вполне безопасен для детей более старшего возраста и взрослых. Грудное вскармливание, возможно, служит относительной зашитой от детского ботулизма. Дополнительное назначение препаратов железа может увеличить восприимчивость ребенка к молниеносным формам болезни. Споры могут попасть в кишечник ребенка из разнообразных внешних источников, однако в большинстве случаев его установить не удается.

Раневой ботулизм. В отличие от пищевого ботулизма раневой обусловлен действием токсина, вырабатываемого ботулинической палочкой, вместе с почвой попадающей в рану. Она часто выглядит незначительной. В 1982 - 1983 гг. было зарегистрировано 6 случаев этой редкой болезни у больных наркоманией, пятеро из которых вводили наркотики внутривенно, а у четверых развилась поверхностная инфекция кожи.

Клинические проявления. Клиническая картина ботулизма может варьировать от легкого недомогания, по поводу которого больной даже не обращается за медицинской помощью, до молниеносной формы болезни с летальным исходом в течение 24 ч. Первые симптомы обычно появляются через 12—36 ч после употребления содержащей токсин пищи, хотя иногда этот период составлял 3 ч и 14 дней. В целом, чем раньше появляются симптомы, тем тяжелее протекает заболевание.

К самым частым симптомам болезни относятся диплопия, снижение остроты зрения и парез бульварных нервов, проявляющийся дисфонией, дизартрией, дисфагией и сухостью во рту. Возможен симметричный паралич рук и ног, который может быстро распространяться в нисходящем или восходящем направлении. Очень рано может наступить слабость дыхательной мускулатуры, но она может оставаться незаметной до развития умеренной дыхательной недостаточности.

Нарушение передачи импульсов по холинергическим волокнам вегетативной нервной системы может привести к запору, задержке мочи и уменьшению количества выделенных слюны и слез. У '/г больных в начале болезни появляются тошнота и рвота, однако их отсутствие не исключает ботулизма.

Больной обычно находится в сознании, ориентирован, температура тела не повышается даже при тяжелом течении болезни. Глазные симптомы включают в себя птоз, ограничение подвижности глазных яблок, а у некоторых больных нарушается аккомодация. Зрачки часто находятся в пределах нормы, однако иногда их реакция на свет замедлена или они могут быть расширены и не реагируют на него. В результате распространенной нервно-мышечной блокады появляется симметричный вялый парез мускулатуры неба, языка, гортани, дыхательных мышц и мышц рук и ног. Могут развиться тяжелая паралитическая непроходимость кишечника и растяжение мочевого пузыря. При среднетяжелом течении глубокие сухожильные рефлексы не нарушены, однако при тяжелых параличах они снижены или отсутствуют. Патологические рефлексы не выявляются. Чувствительность всегда остается в пределах нормы. У некоторых больных нарушаются походка и координация движений, однако они обусловлены генерализованной мышечной слабостью.

С момента появления первых признаков заболевание может очень быстро прогрессировать в течение нескольких дней, при этом состояние больного может изменяться ежечасно. Затем наступает период его стабилизации, после которого больной начинает постепенно выздоравливать (в зависимости от тяжести интоксикации в течение от нескольких дней до нескольких месяцев). Механизм выздоровления изучен недостаточно. При раневом ботулизме у больного может быть повышена температура тела, однако во всех других отношениях клинические проявления болезни типичны. Инкубационный период чаще всего составляет 10—14 дней от начала инфекции до появления токсической симптоматики. Клинически детский ботулизм может проявляться от бессимптомного носительства палочки ботулизма до развернутой симптоматики вплоть до наступления смерти, не отличимой от таковой при синдроме внезапной смерти. Запор, анорексия и истощенный вид но отдельности или в комплексе могут быть исключительными проявлениями болезни, однако вслед за ними прогрессируют слабость скелетной мускулатуры, параличи черепных нервов, «свисание» головы и дисфункция дыхания.

Данные лабораторных исследований. Рутинные лабораторные анализы недостаточны для диагностики ботулизма. При подозрении.на него следует обратиться за помощью к руководителям учреждений общественного здравоохранения. Необходимо направить на исследование образцы крови, фекалий и содержимого желудочно-кишечного тракта, а также подозрительные пищевые продукты и емкости, в которых они хранились. Из-за чрезвычайно сильного действия ботулинического токсина отбирать образцы и проводить лабораторные исследования следует с особой осторожностью. Образцы продуктов питания, фекалий и сыворотки исследуют, ставя биопробы на мышах и культивируя в специальных анаэробных условиях. В целом с помощью этого набора тестов диагноз можно подтвердить примерно в 85 % случаев. В целях более раннего определения возбудителя заболевания можно воспользоваться иммунофлюоресцентными методами. При подозрении на раневой ботулизм отделяемое из раны направляют на бактериологическое исследование и выявление токсина.

Спинномозговая жидкость обычно не изменяется, хотя иногда в ней умеренно увеличивается содержание белка. Иногда появляются изменения на ЭКГ, в частности некоторое нарушение проводимости, неспецифические изменения зубца 7* и сегмента *ST* и нарушения ритма. При дифференциальной диагностике ботулизма и других паралитических состояниях эффективны электрофизиологические методы исследования. Вызванный потенциал действия может быть низкого вольтажа, но он усиливается при тетаническом раздражении аналогично тому, что происходит при миастеническом синдроме (болезнь Итона — Ламберта). При электромиографии можно видеть небольшие кратковременные потенциалы действия многочисленных нервных клеток. При тяжелой форме может произойти денервация, после которой через несколько недель наступает фибрилляция мышц.

Дифференциальная диагностика. Ботулизм необходимо дифференцировать от других заболеваний, сопровождающихся распространенными параличами. При синдроме Гийена — Барре почти всегда умеренно, нарушена чувствительность, а содержание белка в спинномозговой жидкости часто увеличено. Особенно трудно дифференцировать ботулизм от варианта синдрома Гийена — Барре, протекающего с офтальмоплегией, арефлексией и атаксией (синдром Фишера). Выраженная псевдопаралитическая миастения редко развивается остро, при этом глубокие сухожильные рефлексы и зрачки бывают в пределах нормы. Состояние некоторых больных несколько улучшается после инъекции эдрофония (Тензилон), однако это улучшение не столь выражено, как при тяжелой псевдопаралитической миастении. При клещевом энцефаломиелите обычно наступают параличи восходящего типа, при этом больные могут жаловаться на парестезии и у них можно обнаружить клещей. При дифтерии первым симптомом часто бывает паралич мягкого неба, а анамнестические данные свидетельствуют о предшествующем фарингите. Кожную форму дифтерии можно дифференцировать от раневого ботулизма с помощью посевов. При полиомиелите обнаруживают изменения в спинномозговой жидкости, парезы при этом часто бывают асимметричными и не распространяются на глазные мышцы. Кровоизлияния в ствол мозга можно распознать по ряду неврологических признаков. Отравление белладонной характеризуется выраженным расширением зрачков и делириозным состоянием. При отравлении фосфорорганическими ядами происходит резкое сужение зрачков. Трудности могут возникнуть при дифференциальной диагностике с отравлениями, вызванными моллюсками (крабы, устрицы), с параличами, обусловленными антибиотиками из группы аминогликозидов, а также с семейным периодическим параличом.

У больных с выраженной сухостью во рту может развиться картина, симулирующая фарингит. При жалобах на нарушение функции желудочно-кишечного тракта и при кишечной непроходимости может возникнуть подозрение на другие формы пищевых отравлений или механическую кишечную непроходимость.

Лечение. Угрозу для жизни больного в первую очередь представляет дыхательная недостаточность. Больного с клиническими признаками ботулизма или употреблявшего зараженные продукты обязательно госпитализируют. Очень важно обеспечить тщательное наблюдение за ним и регулярно определять жизненную емкость легких. При развитии недостаточности дыхания может потребоваться искусственная вентиляция легких. Нарушения дыхания могут развиться очень быстро, поэтому до наступления острой дыхательной недостаточности следует произвести интубацию трахеи или трахеостомию, после чего можно осуществлять

отсасывание секрета дыхательных путей даже в тех случаях, когда отсутствует выраженное нарушение дыхания.

При отсутствии непроходимости кишечника больному назначают слабительные или очистительные клизмы для того, чтобы удалить из него невсосавшийся токсин, однако при этом не следует использовать цитрат и сульфат магния, поскольку он может усиливать нервно-мышечную блокаду, вызванную ботулиническим токсином. При выраженной кишечной непроходимости могут потребоваться введение назогастрального зонда и парентеральное питание. При атонии мочевого пузыря вводят катетер. Важно обеспечить тщательный уход за больным и проведение соответствующей физиотерапии.

При первом же подозрении на ботулизм необходимо проверить чувствительность больного к лошадиной сыворотке и начать лечение трехвалентным антитоксином АВЕ (Конноут), который можно получить в учреждениях общественного здравоохранения (санэпидстанции). При вспышках ботулизма, вызванных возбудителем типа Е, результативно введение типоспецифического антитоксина Е, однако при вспышках, вызванных возбудителями типа А и В, эффективность соответствующих антитоксинов была не столь очевидной, особенно при параличах. У 15—20% больных наступали обратимые аллергические реакции после введения им лошадиного антитоксина, поэтому больным с положительной реакцией на пробную дозу сыворотки следует провести десенсибилизацию (по Безредке) перед дальнейшим введением антитоксина. Антибиотики следует иметь в резерве на случай развития специфических инфекционных осложнений. При детском ботулизме, когда его причиной, возможно, служит размножение попавших в кишечный тракт возбудителей, антибиотики не оказывали бактерицидного действия, хотя в конечном счете бактерии могут исчезать спонтанно. При раневом ботулизме эффективность лечения антибиотиками не доказана. Важно, чтобы экстренная информация о случаях ботулизма была направлена в учреждения общественного здравоохранения (санэпидстанции) с тем, чтобы содержащие токсин продукты были конфискованы, а употреблявшие *их* лица взяты на учет.

Сообщается о применении гуанидина гидрохлорида для лечения больных с ботулизмом. Примерно у $^{2}/_{3}$ из них отметили некоторое улучшение состояния при приеме препарата внутрь в дозе 15-50 мг/кг в сутки, однако при выраженной дыхательной недостаточности он был, по-видимому, неэффективен и, вероятно, не влиял на частоту летальных исходов. Гуанидин вызывал в зависимости от принятой дозы побочные реакции, в частности дисфункцию желудочно-кишечного тракта, парестезии и подергивания мышц. Известны также случаи идиосинкразии, проявляющейся аритмией и нарушениями состава крови.

Прогноз. В настоящее время в США уровень смертности при пищевом ботулизме составляет примерно 10%, причем при вспышках, вызванных возбудителем типа А, он несколько выше, чем при вызванных возбудителями типа В и Е. Коэффициент летальности среди госпитализированных по поводу детского ботулизма составляет примерно 2 %. Причиной летальных исходов служат такие осложнения, как дыхательная недостаточность и пневмония. При ранней диагностике и интенсивном соответствующем лечении может наступить полное выздоровление даже при очень тяжелом течении болезни. У некоторых больных отмечается умеренная остаточная слабость в результате атрофической денервации. В некоторых случаях искусственная вентиляция легких может быть необходима в течение многих месяцев, в других слабость и симптомы поражения вегетативной нервной системы могут продолжаться в течение года.

Список литературы

Arnon S. S. Infant botulism. — Annu. Rev. Med., 1980, 31, 541.

Dowell V. R. et al. Botulism and tetanus: Selected epidemiologic and microbiologic aspects. — Rev. Infect. Dis., 1985, 6 (suppl. 1), 5202.

Hughes 1. M. et al. Clinical features of types A and B food-borne botulism. — Ann. Intern. Med., 1981, 95, 442.

Long S. S. et al. Clinical, laboratory, and environmental features of infant botulism in southeastern Pennsylvania. — Pediatrics, 1985, 75, 935.

McDonalds K. L. et al. Botulism and botulism-like illness in chronic drug abusers. - Ann. Intern. Med., 1985, 102, 616.
Sellin L. C Botulism — an update. — Milit. Med., 1984, 149, 12.
Jacket C. 0. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. — Am. J. Med., 1984, 76, 794.

ГЛАВА 101

ДРУГИЕ КЛОСТРИДИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Деннис Л. Кеспер (Dennis L. Kasper)

Определение. Бактерии рода клостридий повсеместно распространены в природе. Это грамположительные спорообразующие облигатные анаэробы. Известно более 60 видов клостридий, многие из которых обычно считаются сапрофитами'. Некоторые виды патогенны для человека и животных, особенно в условиях пониженного окислительно-восстановительного потенциала. Эти микроорганизмы могут вызывать разнообразные процессы: от местной локализованной инфекции ран до распространенного системного заболевания. Они ответственны в основном за три большие группы болезней: инфекции кишечника, кожи и мягких тканей и бактериемии. В проявлении некоторых из них основную роль играют токсины.

Этиология. В норме клостридий вегетируют у человека в желудочно-кишечном тракте и в женских половых путях, хотя иногда их можно обнаружить на коже или в ротовой полости. Как и другие патогенные анаэробные бактерии, клостридий полностью аэротолерантны. При инфекциях человека выделено по крайней мере 30 видов рода клостридий. На искусственных питательных средах они образуют большое количество газа и субтерминальные эндоспоры. К наиболее важным видам клостридий, обнаруживаемым в настоящей главе, относятся C. perfringens. Представители этого вида клостридий имеют капсулу, неподвижны и редко образуют споры на искусственной питательной среде. Последние могут быть разрушены при кипячении. Палочки, вызывающие столбняк и ботулизм, рассмотрены соответственно в гл. 99 и 100.

Клостридий обнаруживаются в составе нормальной микрофлоры кишечника в концентрациях 10^9 - 10^{11}/г. Из 30 известных видов, вегетирующих в норме у здорового человека, чаще всего встречаются C. ramosim, затем синегнойная палочка. Эти микроорганизмы обычно присутствуют в почве в концентрации до 10^4/г. Несмотря на то что клостридий морфологически относятся к типичным грамположительным микроорганизмам, в клиническом материале, а также на искусственных питательных средах, находясь в стационарной фазе развития, многие из них могут не окрашиваться по Граму. Следовательно, интерпретировать результаты окраски по Грачу выращенных культур или мазков клинических образцов следует с особой тщательностью. При инфекционных процессах в разных тканях и бактериемии чаще выделяют C. perfringens, реже C. novyi и C. septicum. При желудочно-кишечных инфекциях основным возбудителем колитов, связанных с применением антибиотиков, служит C. difficile, а при пищевых отравлениях и некротических энтеритах - C. perfringens.

Патогенез. Клостридий относительно редко вызывают тяжелые инфекции, несмотря на то что их можно выделить путем посева из большинства обширных травматических ран. Оказалось, что для развития тяжелых заболеваний, вызванных клостридиями, весьма существенны некроз тканей и низкий окислительно-восстановительный потенциал. Для оптимального роста C. perfringens требуется около 14 аминокислот и 6 или 7 дополнительных факторов роста. Эти вещества не обнаруживаются в определяемых концентрациях в жидкостных средах здорового человека, но присутствуют в некротизированных тканях. При развитии C. perfringens в некротических тканях зона их повреждения, образующаяся под влиянием выделяемых микроорганизмом токсинов, создает благоприятные условия для его прогрессирующего размножения. В том же случае, когда в кровоток из небольшого дефекта в стенке кишки проникает всего несколько микроорганизмов, они, напротив, не имеют возможности быстро размножаться, так

как кровь, представляющая для них питательную среду, относительно бедна упомянутыми аминокислотами и факторами роста.

Синегнойная палочка обладает 17 факторами вирулентности, включая 12 активных тканевых токсинов и энтеротоксинов. На основании четырех основных токсинов: альфа-, бета-, эпсилон- и йота-микроорганизм подразделяют на 5 основных типов (от А до Е). Альфа-токсин — это фосфолипаза С (лецитиназа), расщепляющая лецитин на фосфорилхолин и диглицерид. Этот тип токсина ассоциируется с газовой гангреной. Известно, что он обладает гемолитическими свойствами, способностью разрушать тромбоциты и вызывать широко распространенное поражение капилляров. При внутривенном введении альфа-токсин вызывает массивный внутрисосудистый гемолиз и повреждение митохондрий клеток печени. Он может играть важную роль в инициации инфекции мышечной ткани и привести к развитию газовой гангрены. Экспериментально установлено, что чем выше концентрация альфа-токсина в культуральной жидкости, тем меньшая инфицирующая доза синегнойной палочки требуется для развития инфекции. Защитный эффект антисыворотки прямо пропорционален содержанию в ней альфа-антитоксина. Известно также, что бета-, эпсилон- и йота-токсины усиливают проницаемость капиллярной стенки.

C. difficile продуцируют цито- и энтеротоксины. Цитотоксин оказывает выраженное действие на культуру тканей и относительно чувствителен и специфичен для вызываемых этим видом микроорганизма энтероинфекций. Энтеротоксин (токсин А), по данным биологических исследований на экспериментальных моделях, оказывает значительно более сильное действие. Следовательно, он может играть важную роль в клинических проявлениях заболевания.

Клинические проявления. Кишечные инфекции. Пищевые отравления. C. perfringens — второй или третий по частоте этиологический фактор при пищевых отравлениях в США. Их вспышки обычно бывают обусловлены несоблюдением технологии приготовления и хранения больших количеств пищи. Чаще всего инфицированию подвергаются мясо, продукты из него и домашняя птица. Источником заражения обычно служит приготовленное мясо, которое хранится на холоде, а затем (на следующий день) повторно подвергается варке или жарению, часто в измельченном виде. Штаммы C. perfringens, загрязняющие мясо, могут сохраняться при первоначальной обработке. Во время повторной тепловой обработки образуются их споры, из которых прорастают бактерии. При вспышках острых отравлений могут заболеть до 70 % лиц, контактировавших с инфекцией. Симптомы пищевого отравления, вызванного штаммами типа А, развиваются через 8—24 ч после приема инфицированных продуктов. Основные симптомы включают в себя эпигастральные боли, тошноту, водянистые испражнения, продолжающиеся 12...24 ч. Лихорадочное состояние и рвота бывают редко, обычно они продолжаются не более 1 сут. Диарея обусловлена, как правило, термолабильным белковым энтеротоксином. Он подавляет транспорт глюкозы, повреждает эпителий кишечника и вызывает выделение протеинов в его просвет при минимальной активности патологического процессе в области подвздошной кишки.

Некротический энтерит. Некротический энтерит (pigbel), вызываемый C. perfringens типа С, служит причиной смерти детей и взрослых в Новой Гвинее, нередко наступающей после пиршеств. Аналогичное заболевание (darmbrand) носило эпидемический характер в Германии после II мировой войны. Было предположено, что жители горных районов Папуа (Новая Гвинея) восприимчивы к некротическому энтериту, потому что в просвете кишечника у них низок уровень пищеварительных протеаз, что связано с диетой, в которой невелико количество белков, и термостабильным ингибитором трипсина, содержащимся в батате (сладкий картофель), их основном продукте питания. Считают, что низкий уровень протеолитической активности в кишечнике недостаточен для разрушения вызывающего смерть бета-токсина, продуцируемого синегнойной палочкой типа С. Клиническая симптоматика при этом характеризуется острыми болями в брюшной полости, кровавой диареей, тошнотой, шоком, перитонитом. Смертельный исход наступает в 40 % случаев. При патологоанатомилеском исследовании в кишечнике выявляют острый язвенный процесс, ограничивающийся тонким кишечником. Слизистая оболочка пораженного отдела кишечника приподнимается над подслизистым слоем с образованием больших оголенных участков. Распростране-

ны псевдомембраны, состоящие из слущенного эпителия, в результате чего газ может проникать в подслизистый слой. Источником возбудителя может быть собственная кишечная флора, так как при бактериологическом исследовании использованного в пищу и переваренного свиного мяса выделить этиологический агент не удается. При клинических испытаниях установлено, что антитоксин, специфически действующий на бета-токсин синегнойной палочки, заметно влияет на течение заболевания. В процессе широкомасштабных испытаний было установлено, что дети, иммунизированные бета-анатоксином C. perfringens, не заболевали энтеритом.

Колит, связанный с лечением антибиотиками. Установлено, что штаммы C. difficile, выделяющие токсины, и обнаруживаемые в испражнениях, представляют собой основную причину диареи при лечении антибиотиками.

При диагностике колитов этого типа обычно не удается обнаружить других микроорганизмов, поддающихся идентификации. Начальные симптомы диареи появляются, как правило, уже в начале лечения антибиотиками или в течение 4 нед по его окончании. Основными препаратами, способствующими развитию энтероколита, вызываемого C. difficile, являются клиндамицин, ампициллин, цефалоспорины и аминогликозиды. Почти все известные антибиотики, возможно, за исключением ванкомицина и стрептомицина, могут вызывать развитие этого заболевания. Диарея, связанная с антибиотиками, в 6,6—26 % случаев обусловлена клиндамицином, в 5—9 % — ампициллином.

Диарея, обусловленная антибиотиками, может быть подразделена на четыре анатомические категории: I) неизмененная слизистая оболочка толстого кишечника; 2) ее незначительные отек и гиперемия; 3) грануляция, разрыхление или геморрагические изменения слизистой оболочки; 4) образование псевдомембран.

Чаще всего у больных с диареей, обусловленной антибиотиками, по виду слизистая оболочка толстого кишечника не отличается от здоровой или несколько гиперемирована и отечна. Иногда колит протекает более тяжело и характеризуется грануляциями, разрыхлением или геморрагическими изменениями слизистой оболочки. В испражнениях в этом случае может быть выявлено большое число эритроцитов и некоторое число лейкоцитов. При биопсии обнаруживают субэпителиальный отек с круглоклеточной инфильтрацией собственной оболочки и участками выхода эритроцитов из просвета сосудов. Токсин C. difficile был обнаружен в испражнениях 15—46 % больных, что позволяет предположить участие в патогенезе диареи, обусловленной антибиотиками, и других факторов. К наиболее типичной форме вызванного C. difficile колита при лечении антибиотиками относится псевдомембранозный. Более чем у 95 % больных с диагностированным псевдомембранозным колитом при исследовании испражнений на выявление токсина получают положительные результаты. Тщательное изучение псевдомембран позволяет выявить экссудативные инфильтраты, окружающие участки приподнятой или отечной гиперемированной слизистой оболочки. В более поздние стадии болезни эти участки могут увеличиваться в размерах и занимать большие сегменты кишечника. Клинические проявления псевдомембранозного колита разнообразны. Основной их чертой служит диарея. Испражнения обычно бывают водянистыми, обильными и не содержат большого количества крови или слизи. У большинства больных в брюшной полости выявляют спастические и болезненные участки, повышается температура тела, определяется лейкоцитоз. Однако симптомы могут значительно варьировать. С одной стороны, у некоторых больных диарея может быть досаждающей, но слабовыраженной без симптомов или признаков системного заболевания, у других выражена системная интоксикация, повышена температура тела (до 40- 40,5 °С), число лейкоцитов в периферической крови увеличено до 50- 10⁹/л. В кале нередко обнаруживают лейкоциты. Течение заболевания при отсутствии лечения может широко варьировать. После прекращения лечения у некоторых больных симптоматика быстро исчезает, у других в течение до 8 нед продолжается массивная диарея, приводящая в конечном итоге к типоальбуминемии и нарушению равновесия электролитов. Сообщается, что иногда при тяжелом течении заболевания могут произойти токсическое расширение и перфорация толстого кишечника. Уровень смертности в этом случае может достигать 30 %. В то же время у большинства больных с минимальной симптоматикой при прекращении лечения антибиотиками наступает излечение. Чаще всего заболе-

вание развивается через 4—10 дней после начала лечения антибиотиками. Однако примерно у 25 % больных симптомы появляются только после того, как препарат, имеющий отношение к развитию заболевания, отменяют, иногда это происходит через 4 нед после отмены антибиотика. Лишь в небольшом проценте случаев заболевание развивается в течение нескольких часов с момента начала лечения антибиотиками.

Диагностическое обследование больных с псевдомембранозным колитом должно включать в себя исследование испражнений на присутствие токсина C. difficile. Несмотря на то что существует несколько методов исследований, наиболее широко используется и наиболее чувствителен метод исследования в культуре тканей. Он осуществляется путем инкубации фильтрата испражнений с культурой клеток и наблюдения за цитопатическим эффектом, который может быть нейтрализован антитоксином либо к C. sordellii (который обладает перекрестными свойствами с C. difficile, но не вызывает псевдомембранозный колит), либо к C. difficile. Эндоскопическое исследование не позволяет установить этиологию заболевания, хотя и помогает выявить псевдомембранозный колит. В связи с этим эндоскопию производят только при более тяжелых проявлениях заболевания с целью исключения альтернативных заболеваний. Выделение C. difficile из кала методом культивирования затруднено.

Инфекции кожи и мягких тканей. Первоначально сообщалось о трех категориях травматических раневых инфекций, вызванных клостридиями: простое загрязнение, анаэробные целлюлит и мионекроз. По мере усовершенствования методов бактериологической диагностики анаэробной инфекции возникла необходимость расширить эту классификацию, чтобы включить в нее другие состояния, при которых клостридии выделяются обычно в смеси с другими бактериями. Эти инфекции часто сопровождаются нагноением и могут вызвать у больных симптом системного заболевания. Классификация клостридиальных инфекций мягких тканей включает также диффузный распространенный целлюлит и фасциит с системными токсическими проявлениями.

Простое загрязнение. Клостридии чаще всего высеваются из раневого содержимого при отсутствии клинических признаков сепсиса. До 30 % боевых ран могут быть загрязнены клостридиями при отсутствии каких бы то ни было признаков нагноения, а из 16 % проникающих ран живота они высеваются несмотря на лечение цефалотином и канамицином. При травмах клостридии обнаруживаются с одинаковой частотой как в нагноившихся, так и в заживающих ранах, Исходя из этих данных, следует иметь в виду, что диагноз клостридиальной инфекции должен быть скорее клиническим, чем бактериологическим.

Гнойная инфекция тканей. Клостридии в сочетании с другими анаэробными и аэробными бактериями часто обнаруживают при разнообразных гнойных процессах (тяжелые местные воспалительные процессы, не сопровождающиеся признаками системного заболевания, характерного для клостридиального токсина). К числу таких инфекций относятся внутрибрюшной сепсис, эпиема, абсцесс тазовых органов, подкожные абсцессы, отморожения с газовой гангреной, инфицированные культи после ампутаций, абсцессы, мозга и предстательной железы, перианальные абсцессы, конъюнктивиты и инфицированные протезы аорты.

Клостридии выделяются примерно у $^{2}/_{3}$ больных с инфекциями органов брюшной полости после перфорации кишечника. При этом наиболее часто выделяют C. ramosum, C. perfringens и C. bifermetans. Однако клинические проявления не отличаются от таковых при аналогичных инфекциях, при которых клостридии не выделяются (см. гл. 102).

Интересна связь злокачественных процессов с выделением C. septicum при отсутствии массивно инфицированных глубоких травматических ран. Основным местом развития злокачественных образований служит желудочно-кишечный тракт, особенно толстая кишка. Была отмечена также связь с лейкозом и другими солидными опухолями. У некоторых из этих больных отмечают бактериемию, обусловленную C. septicum и характеризующуюся молниеносным течением. У других в брюшной полости или в стенке живота развивается локализованный очаг гнойной инфекции без бактериемии. Вероятно, эта инфекция исходит из участка немой (бессимптомной) перфорации, которая заканчивается образованием внутрибрюшного абсцесса.

Клостридии выделяют при гнойных инфекциях женских половых путей, осо-

бенно при трубно-яичниковых и тазовых абсцессах. В большинстве случаев при этих инфекциях выделяли синегнойные бактерии. Большей частью это были незначительные гнойные инфекции без признаков гангрены матки. Синегнойные бактерии определяли у 20 % оперированных по поводу заболеваний желчного пузыря больных. Один клинический синдром - эмфизематозный холецистит – по крайней мере у 50 % больных обусловлен клостридиальной инфекцией. При этом в желчных путях и в стенках желчного пузыря образуется газ, чаще у больных диабетом. Несмотря на то что при этом заболевании частота наступления смерти выше, чем при более распространенных формах холецистита, признаков мионекроза не обнаруживается.

Клостридии обнаруживают наряду с многочисленными микроорганизмами в содержимом эмпием и абсцессов легких. При этом отсутствуют характерные клинические признаки клостридиальной инфекции (что имеет место при инвазии другими микроорганизмами). Установлено, что синегнойная палочка может быть причиной эмпиемы при аспирационной пневмонии, эмболии и инфаркте легких. Однако в большинстве случаев эмпиемы клостридиальной этиологии бывают обусловлены травмой.

Локализованная инфекция кожи и мягких тканей без признаков системного заболевания. Это относится прежде всего к анаэробному целлюлиту, представляющему собой локализованную инфекцию кожи и мягких тканей, вызванную клостридиями в моно- или смешанной культуре. При этом заболевании системные признаки токсичности отсутствуют, хотя инфицироваться могут глубокие ткани с развитием некроза. Для этих инфекций типично безболезненное, относительно медленное распространение на прилежащие ткани. Локализованные очаги инфекции сравнительно безболезненны со слабо выраженным отеком. Вероятно, в связи с отсутствием отечности выделяемый микроорганизмами газ, распространение которого ограничено раной и непосредственно прилежащими к ней тканями, обычно более заметен, чем при газовой гангрене. В таких локализованных очагах газ никогда не обнаруживается в мышечной ткани. К типичным инфекциям, при которых могут быть выделены клостридии, относятся целлюлит, околопрямокишечный абсцесс и диабетическая язва стопы. При неадекватном лечении эти локализованные воспалительные очаги распространяются по подкожным тканям и фасциальным пространствам, на мышечную ткань и могут вызывать тяжелые системные заболевания с признаками токсемии.

Интересная локализованная форма гнойного миозита развивалась у лиц, принимающих героин. В отдельных участках тела (преимущественно в области бедер и предплечий) у них появляются локальные боли и очаги размягчения с последующей флюктуацией и крепитацией в этих участках, что служит показанием для хирургического дренирования. Необычной особенностью этих инфекций является то, что они остаются локализованными и не вызывают признаков системной интоксикации. Более того, они далеко не всегда развиваются на месте травмы или инъекции героина. Патологоанатомически они представляют собой подкожные абсцессы, гнойные миозиты и фасцииты, из которых выделяется чистая культура клостридии, хотя иногда обнаруживается и смешанная флора, состоящая из анаэробных и аэробных бактерий.

Распространяющиеся целлюлиты. Заболевание проявляется диффузным распространяющимся целлюлитом или фасциитом, при котором не происходит некроз мышц, в них отмечается лишь незначительный воспалительный процесс, внезапно начинающийся и быстро (в течение нескольких часов) распространяющийся по фасциальным пространствам. В мягких тканях появляется нагноение и скапливается газ, развивается тяжелая форма токсемии. Эта инфекция быстро заканчивается смертью больного. При физикальном обследовании в участке поражения обнаруживают подкожную крепитацию и слабую локализованную боль. Хирургическое вмешательство не относится к ценным методам, так как отсутствует четко отграниченный тканевой субстрат, подлежащий резекции, что может происходить при некрозе мышц.

Однако разрез тканей в области очага воспаления должен быть произведен, потому что при быстро прогрессирующем фасциите он представляет собой краеугольный камень лечения. Первичный очаг может образоваться совершенно в неожиданном месте и исходить из тканей, в которых определяется опухоль или

другая инфекция, а не из участка повреждения ткани. Системное токсическое воздействие проявляется гемолизом и повреждением стенки капилляров. Обычно эта инфекция, несмотря на интенсивное лечение, в том числе введение антитоксина и обменные гемотрансфузии, неизбежно приводит к смерти больного в течение 48 ч. Чаще всего заболевание развивается при карциноме, особенно сигмовидной или прямой кишки. Вероятно, опухолевый процесс распространяется на фасцию, и содержимое опухоли инвазирует брюшную стенку. В этих случаях у больного развивается чрезвычайно тяжелая форма интоксикации и иногда крепитация во всех участках тела. Синдром отличается от некротизирующего фасциита, вызванного другими микроорганизмами: 1) чрезвычайно быстрым наступлением смерти; 2) скоростью распространения микроорганизмов в тканях; 3) системным воздействием токсина, проявляющимся массивным гемолизом.

Клостридиальный некроз мышц (газовая гангрена). Клостридиальный мионекроз развивается, когда бактерии внедряются в здоровую мышечную ткань из прилежащих травмированных мышц или мягких тканей. Инфекция возникает в ранах, загрязненных клостридиями. Несмотря на тот факт, что более чем в 30 % случаев глубокие раны инфицированы клостридиями, частота клостридиального мышечного некроза очень низка. В военных условиях важным фактором, способствующим газовой гангрене, является травма, особенно при глубоких рваных ранах мышц. В мирное время газовая гангрена может развиться после травмы или хирургического вмешательства. Травма не обязательно может быть тяжелой, но рана должна быть глубокой, с развитием некроза и не должна сообщаться с поверхностными слоями, что благоприятствует развитию анаэробной инфекции.

Инкубационный период газовой гангрены обычно непродолжителен (почти всегда менее 3 дней, часто менее 24 ч). В 80 % случаев возбудителем служит синегнойная палочка, в других случаях — C. novyi, C. septicum и C. histolyticum. В типичных случаях газовая гангрена начинается с внезапного появления боли в области раны, признак, позволяющий дифференцировать гангрену от распространяющегося целлюлита. Однажды возникнув, боль постепенно усиливается, но остается локализованной и распространяется за пределы очага только в том случае, если распространяется сама инфекция. Вскоре после появления боли в очаге поражения возникают локальная припухлость и отечность со скудным, иногда геморрагическим, экссудатом. У больных часто начинается тахикардия, но температура тела может повыситься незначительно. Газ на ранней стадии может не образовываться. Иногда раневое отделяемое может быть пенистым. Кожа напряжена, бледна, часто приобретает мраморный вид с синеватым оттенком, на ощупь она холоднее, чем обычно. Симптомы быстро прогрессируют, усиливаются припухлость и отечность, усугубляется токсемия, появляются профузные серозные выделения. Они могут иметь своеобразный сладковатый запах. В окрашенном по Граму мазке из раневого отделяемого выявляют большое количество грамположительных палочковидных бактерий при относительно малом числе клеток воспаления.

Диагноз основывается на хирургическом определении процесса в мышечной ткани и его выраженности. При хирургической экспертизе пораженная газовой гангреной мышца выглядит бледной, отечной и не сокращается при прикосновении скальпелем. При более глубоком хирургическом рассечении она имеет нежизнеспособный вид и цвет говяжьего мяса, в последующем может приобретать черный цвет и рыхлую, гангренозную структуру. Очень важно рано установить диагноз. Подходящим диагностическим методом служит биопсия мышечной ткани с немедленным изучением замороженных срезов.

Сообщают, что у больных с мионекрозом отмечают необычные изменения психологического состояния. Несмотря на пониженное артериальное давление, почечную недостаточность и часто распространенную крепитацию, у них повышена чувствительность к восприятию окружающего. Эта острота умственного восприятия сохраняется до самой смерти больного, когда он впадает в состояние токсического делириума и комы. Больной имеет полное представление о серьезности заболевания и наиболее глубоких и тяжелых проявлениях приближающейся смерти. В нелеченых случаях, по мере прогрессирования местного очага, кожа приобретает бронзовый оттенок, на ней появляются пузыри, заполняющиеся темно-красной жидкостью, и темные пятна гангрены кожи. Газ появляется на более

поздних фазах, но не обязательно, что отмечается при анаэробных целлюлитах. Желтуха выявляется редко при газовой гангрене ран (в противоположность гангрене матки), она, как правило, связана с гемоглобинурией, гемоглобинемией и септицемией. Сообщается о случаях вызванного клостридиями мышечного некроза без предшествующей транмы. В этих случаях у больного появляются буллезные очаги и крепитация кожи, быстро ухудшается состояние на фоне развития мионекроза, особенно рук и ног.

Клостридиальная септицемия

Септицемия, обусловленная клостридиями, редкое, но почти неизбежно заканчивающееся смертью заболевание в результате первичной инфекции матки, толстого кишечника или желчных путей. Его следует дифференцировать от преходящей клостридиалыюй бактериемии, распространенной значительно шире, чем септицемия. Бактериемия не обязательно приводит к летальному исходу. В большинстве случаев септицемию, как и преходящую бактериемию, вызывает C. perfringens; C. septicum чаще вызывает септицемию у больных со злокачественными заболеваниями, а C. sordellii и C. novyi ответственны за остальные случаи септицемии. В крупных клинических центрах клостридии высевают из крови больных в 1....2,5% случаев. Большинство из выделенных микроорганизмов отражают состояние преходящей бактериемии и редко служат возбудителями истинной септицемии. При преходящей бактериемии клостридии часто высевают из крови вместе с другими аэробными и анаэробными микроорганизмами. Клинически первичный очаг инфекции может быть установлен менее чем в половине случаев, причем чаше он локализуется в полости малого таза, желчных путях или кишечнике.

В большинстве случаев клостридиальная септицемия обусловлена инфекцией женских половых путей после септического аборта при попадании клостридии с введенного через шеечный канал загрязненного инородного тела или раствора либо с области промежности или из влагалища. В матке могут остаться некротические ткани зародыша или плаценты и травмированного эндометрия, которые служат субстратом для размножения клостридний. Лишь в небольшом числе случаев септические аборты сопровождаются развитием серьезного септического заболевания. Клостридиальный сепсис развивается примерно у 1 % женщин, госпитализированных по поводу септического аборта.

У больной на 1—3-й день после неудавшейся попытки аборта развивается сепсис, наступают лихорадочное состояние и ознобы. Вначале появляются чувство недомогания, головные боли, выраженные миалгии, боли в животе, тошнота, рвота и иногда диарея. Часто отмечаются кровянистые или коричневатого цвета выделения из влагалища. У больной могут быстро развиться олигурия, гипотензия, желтуха и ге_моглобинурия. Гемолиз, обусловленный воздействием альфа-токсина C. perfringens. вызывает характерную бронзовую окраску кожи. Как и при мионекрозе, психическое состояние тяжелобольных характеризуется повышенной настороженностью и восприимчивостью. Из шейки матки отделяется гнойное содержимое, иногда с примесью газа. Часто вокруг шеечного канала матки видны следы разрывов или перфорации шеечного сегмента. При инфицировании мышечного слоя матки или распространении инфекции на придатки они становятся болезненными, увеличены в размерах на фоне рефлекторного напряжения мышц в этой области.

Лабораторные исследования позволяют выявить лейкоцитоз и розоватый цвет плазмы, что обусловлено присутствием в ней гемоглобина. Анемия пропорциональная степени гемолиза, а гематокрит иногда чрезвычайно низок. Число тромбоцитов может быть уменьшено, часто выявляются признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Могут определяться олигурия или анурия, все возрастающая упорная гипотензия, кровотечения и кровоподтеки.

Клостридии могут поступать в кровоток из желудочно-кишечного тракта или желчных путей. Это связано с язвенными очагами или обструкцией тонкого и толстого кишечника, некротическими или инфильтрирующими злокачественными образованиями, с операциями на кишечнике или различными внутрибрюшными процессами. У больного может выявляться острое фебрильное состояние с ознобами, но другие признаки локализованной инфекции, как правило, отсутствуют.

Внутрисосудистый гемолиз происходит часто (почти в половине случаев). При симптоматике со стороны желчных путей или желудочно-кишечного тракта именно они могут стать ключом к установлению этиологии процесса. Очень важны для диагностики результаты посевов крови.

У больных со злокачественными заболеваниями, особенно желудочно-кишечного тракта, также может быстро развиваться заканчивающийся смертью клостридиальный сепсис. Основным возбудителем при этих состояниях служит C. septicum. Характерные признаки и симптомы заболевания заключаются в повышении температуры тела, тахикардии, гипотензии, болях и болезненности в животе, тошноте, рвоте, и наконец наступает кома. Тахикардия может не соответствовать температуре тела. Гемолиз развивается только у 20 30 % больных. Поразительной особенностью является быстрота наступления смерти, часто менее чем в течение 12 ч.

Относительно благоприятные условия для развития преходящей бактериемии, вызванной клостридиями, могут возникать у любого госпитализированного больного, однако оптимальным предрасполагающим фактором служит очаг поражения в желудочно-кишечном тракте, желчных путях или матке. Повышенная температура тела часто нормализуется без лечения в течение 24 · 48 ч. Несмотря на выявление клостридий в крови после септического аборта и частое их выделение из лохий, у большинства больных отсутствуют доказательства септицемии. В одной группе, состоящей из 60 больных с клостридиальной бактериемией, в половине случаев ее можно связать с первичным очагом инфекции, тогда как у другой половины больных отмечались процессы, не имеющие к бактериемии никакого отношения, в частности туберкулезная пневмония, менингит или доброкачественный энтерит. При этом часто определяли, что к моменту получения результатов посева крови больной уже был здоров и даже выписан из стационара. Следовательно, при получении положительного результата посева крови на клостридий следует прежде всего тщательно оценить клиническое состояние больного, а не просто назначить лечение и проводить его на основании получения только одного положительного результата.

Диагностика. Клостридиальную инфекцию следует диагностировать на основании главным образом клинических данных. Из-за загрязнения ран клостридиями во многих случаях простое выделение микроорганизмов из любой субстанции, в том числе из крови, необязательно указывает на тяжелое заболевание. В мазках раневого отделяемого, соскобов из матки или отделяемого из шеечного канала может выявляться огромное количество грамположительных палочковидных бактерий и других микроорганизмов. Для идентификации клостридий следует произвести посев на селективные питательные среды и инкубировать посевы в анаэробных условиях.

Моча больного с тяжелой формой клостридиального сепсиса может содержать белок и цилиндры, у больного может развиваться тяжелая уремия. У больного с выраженной токсемией могут выявляться необратимые изменения эритроцитов в периферической крови. У них определяют гемолитическую анемию, развивающуюся чрезвычайно быстро наряду с гемоглобинемией, гемоглобинурией и повышением уровня сывороточного билирубина. Иногда бывает сфероцитоз, повышается осмотическая и механическая хрупкость эритроцитов, происходит эритрофагоцитоз и развивается метгемоглобинемия. При тяжелой форме инфекции может произойти диссеминированное внутрисосудистое свертывание. При септицемии в окрашенных по Граму или Райту мазках периферической крови или светлого слоя кровяного сгустка можно выявить клостридий.

Рентгенологическое исследование позволяет иногда получить важную для диагностики информацию, если выявляется газ в мышечной или подкожной ткани, а также в матке. Однако его присутствие не относится к патогномоничным для клостридиальной инфекции признакам. Газ могут продуцировать и другие бактерии, особенно анаэробы в ассоциации с аэробами.

Диагноз клостридиального мионекроза может быть установлен при гистологическом исследовании замороженных срезов биоптата мышечной ткани. Колит, обусловленный C. difficile, диагностируется при идентификации ее токсина в испражнениях.

Лечение. Препаратом выбора служит пенициллин Q в дозе 20 млн ЕД/сут. При устойчивости или аллергии к нему следует использовать другие антибиотики,

однако каждый из них следует проверить in vitro на предмет выявления устойчивых штаммов возбудителя. Альтернативным эффективным препаратом служит хлорамфеникол (левомицетин) в дозе 4 г/сут. Клострйдии в большинстве случаев (но не всегда) чувствительны in vitro к цефокситину, карбениллину, клиндамицину, метронидазолу, доксициклину, миноциклину, тетрациклину и ванкомицину. Подбор препарата производят при обязательном учете специфических условий.

При простом загрязнении раны клостридиями лечение антибиотиками не показано. При локализованных инфекциях кожи и мягких тканей больного можно оперировать с целью удаления омертвевших тканей из раны, что более предпочтительно, нежели системное введение антибиотиков. Потребность в медикаментозном лечении возникает, если процесс распространяется на прилежащие ткани или появляются лихорадочное состояние и системные признаки сепсиса.

При гнойных инфекциях следует проводить лечение антибиотиками. Часто используют антибиотики широкого спектра действия, так как в развитии инфекций принимает участие смешанная флора. При заболеваниях, вызванных анаэробными грамотрицательными бактериями и смешанной флорой, могут быть использованы аминогликозиды. Некоторые специалисты рекомендуют применять для лечения поливалентный антитоксин против газовой гангрены. В США в настоящее время он не производится, и в большинстве лечебных учреждений его прекратили применять при подозрении на газовую гангрену или послеабортныи клостридиальный сепсис из-за сомнительной эффективности и значительного риска гиперергической реакции на лошадиную сыворотку.

Мнение о гипербарической оксигенации при газовой гангрене спорно. Проведенные исследования не позволили получить определенный ответ на вопросы об эффективности, но некоторые специалисты утверждают, что гипербарическая оксигенации способствует быстрому улучшению клинического состояния. Однако существующая в этом вопросе неопределенность может быть связана с неблагоприятным токсическим эффектом кислорода и высоким атмосферным давлением. В некоторых центрах, не оборудованных гипербарическими камерами, достигнуты вполне приемлемые результаты; уровень смертности свидетельствует о том, что наиболее важны в лечении квалифицированная хирургическая и медицинская помощь и борьба с осложнениями.

Лечение больных с энтероколитом, вызванным C. difficile. Лечение предусматривает отмену антибиотика, обусловившего заболевание. У некоторых больных симптомы болезни исчезают на протяжении 2 нед. Однако полезным может оказаться и специфическое лечение. Наиболее широко используется ванкомицин для приема внутрь. Большинство штаммов C. difficile чувствительны к достигаемым в организме концентрациям этого антибиотика. Он с трудом абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, поэтому в его содержимом создаются высокие концентрации антибиотика. Прием препарата следует начинать с дозы 125 мг в четыре приема в день в течение 7—10 дней, но доза может быть увеличена до 500 мг 4 раза в день. Есть данные, что эффективен прием внутрь метронидазола по 500 мг 3 раза в день в течение 7—10 дней. Известно о нескольких случаях колита, вызванного C. difficile, развившегося после приема метронидазола по поводу других инфекций. В связи с тем что оба режима примерно одинаково эффективны, а метронидазол менее дорогостоящ, лечение следует начинать с него. Однако если диарея не купируется, рекомендуется заменить препарат на ванкомицин. Первоначально сообщалось, что лечение холестирамином внутрь способствует быстрому улучшению состояния больных с псевдомембранозным колитом. Полученные в последующем данные свидетельствуют о том, что холестирамин, как и другие анионовые смолы, связывает цитотоксин, продуцируемый C. difficile. Однако сравнительные испытания, проведенные на животных, позволили определить, что он определенно менее эффективен, чем ванкомицин, принимаемый внутрь. При упорных случаях заболевания эффективно сочетание ванкомицина и холестирамина. Бацитрацин, по всей вероятности, может быть перспективным препаратом при псевдомембранозном колите, хотя в эксперименте он изучен недостаточно. Этот препарат с трудом абсорбируется после приема внутрь, что обеспечивает создание его высокой концентрации в просвете толстой кишки. При псевдомембранозном колите токсин продуцируется у 5—10 % леченых больных. Рецидивирует он в 20 % случаев, но больные обычно устойчивы к повторному курсу лечения ванкомицином.

Список литературы

Barth'tt J. G. et al. Antibiolic-associated pseudomembranous colitis due to toxin producing clostridia. — New E. J. Med., 1978, 298, 531.

Barllett J. G., Taylor N. S. Antibiotic-associated colitis. — In: Medical'Microbiology/Eds. C. F. S. Easman, J. Jeljaszewicz. — London: Academic Press, 1982, p. 1 48.

Bornstein D. L. Clostridial myonecrosis. In: Medical Microbiology and Infections Diseases/Ed. A. Braude. Philadelphia: Saunders, 1981, Chap. 239.

Dornbusch K. et al. Antibiotic susceptibility of Clostridium species isolated from human infections. - Scand. J. Infect. Dis., 1975, 7, 127.

Finegold S. M. Anaerobic Basteria in Human Disease. –• New York: Academic, 1977.

Gorbach S. L. Other Clostridium species (including gas gangrene).- In: Principles and Practice of Infectious Diseases/Eds. G. L. Mandell et al. — New York: Wiley, 1985.

Gorbach S. L., Thadepalli H. Isolation of Clostridium in human infections: Evaluation of 114 cases. — J. Infect. Dis., 1975, 131, 581.

Jendrzejewski J. W. et ai. Nontraumatic clostridial myonecrosis. — Am. J. Med., 1978, 65, 542.

Koransky J. R. et al. Clostridium septicum bacteremia. — Am. J. Med., 1979, 66, 63.

Lawrence G. el al. Predention of necrotizing enteritis in Papua, New Guinea by active immunization. — Lancet, 1979, 1, 227.

Pritchard J. A., Whaliey P. J. Abortion complicated by Clostridium perfringens infection. — Am. J. Gynecol., 1971, 111, 484.

Smith L. D. S. Virulence factors of Clostridium perfringens. - Rev. Infect. Dis., 1979, 1, 254.

Sutler V. L., Finegold S. M. Susceptibility of anaerobic bacteria to 23 antimicrobial agents. — Antimicrob. Agents Chemother., 1976, 10, 736.

Teasley D. G. et al. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. — Lancet, 1983, 2, 1043.

Thadepalli H. et al. Abdominal trauma, anaerobes, and antibiotics. - Surg. Gynecol. Obstet., 1973, 137, 270.

ГЛАВА 102

АНАЭРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Деннис Л.Кеспер (Dennis L. Rasper)

Определение. Анаэробные бактерии — это микроорганизмы, для роста которых требуется низкое напряжение кислорода и которые не могут расти на поверхности плотной питательной среды в присутствии 10 % углекислоты. Микроаэрофильные бактерии могут расти при содержании ее в атмосфере в количестве 10%, а также в анаэробных или аэробных условиях. Факультативные бактерии растут как в присутствии воздуха, так и в его отсутствие. Настояния глава посвящена инфекциям, вызванным неспорообразующими анаэробными бактериями. В общем анаэробы, вызывающие инфекции у человека, относительно аэротолерантны. Микроорганизмы могут переживать в присутствии кислорода в течение 72 ч, хотя обычно они в этом случае не размножаются. Менее патогенные анаэробные бактерии, также составляющие часть нормальной флоры человеческого организма, погибают после кратковременного контакта с кислородом, даже при низких его концентрациях.

Песпорообразующие анаэробные бактерии входят в состав нормальной микрофлоры слизистых оболочек у человека и животных. Основные резервуары этих бактерий находятся в ротовой полости, в желудочно-кишечном тракте, на коже и в женских половых путях. Анаэробы преобладают в микрофлоре ротовой полости. Их концентрация составляет $1()^{9}$/мл слюны и до 10^{12}/мл в соскобе с десен. В ротовой полости соотношение анаэробных бактерий к аэробным на поверхности зубов сое-

тавляет 1:1. В то же время в щелевых пространствах между десной и поверхностью зуба число анаэробных бактерий в 100— 1000 раз превышает число аэробов. В нормально функционирующем кишечнике анаэробные бактерии не обнаруживаются вплоть до дистальных отделов подвздошной кишки. В толстом кишечнике пропорция анаэробов значительно увеличивается, как и общее количество бактерий. Например, в толстом кишечнике в 1 г каловых масс содержится 10" 10^{12} микроорганизмов при соотношении анаэробов и аэробов приблизительно 1000:1. В 1 мл секрета из женских половых органов содержится приблизительно 10^{3} микроорганизмов при соотношении анаэробов и аэробов 10:1. Несколько сотен видов анаэробных бактерий идентифицировано в нормальной микрофлоре человека. Разнообразие анаэробной флоры отражает тот факт, что в фекалиях человека индентифицировано до 500 видов анаэробов. Однако, несмотря на многообразие бактерий, составляющих нормальную микрофлору человека, при инфекционных заболеваниях выявляется относительно малое их число.

Анаэробные инфекции развиваются при разрушении гармоничных взаимоотношений между макро- и микроорганизмом. Любой орган чувствителен к этим, постоянно вегетирующим в организме микроорганизмам при повреждении слизистых барьеров или кожи при операциях, после травм, при опухолях или таких состояниях, как ишемия или некроз, способствующих снижению местного окислительно-восстановительного потенциала тканей. В связи с тем что в участках вегетации бактерий разрастаются разнообразные их виды, повреждение анатомических барьеров создает возможности для внедрения в ткани многих микроорганизмов, что нередко приводит к развитию смешанных инфекций разными видами анаэробов, факультативных или микроаэрофильных бактерий. Подобные смешанные инфекции встречаются в области головы и шеи (хронические синусит и средний отит, ангина Людвига, периодонтальный абсцесс). К наиболее частым анаэробным инфекциям центральной нервной системы относятся абсцесс мозга и субдуральная эмпиема. Анаэробы в зызываютплевролегочные заболевания, на п ри мер асп и рационную и некротизирующую пневмонию, абсцессы или эмпиемы. Точнотак же анаэробы играют важную роль в развитии внутрибрюшных процессов, таких как перитонит, абсцессы, печеночные абсцессы. Их часто обнаруживают при инфекционных заболеваниях женских половых органов: сальпингитах, пельвиоперитонитах, тубооваривальных (трубно-яичниковые) и вульвовагинальных абсцессах, септических а,бортах и эндометритах. Анаэробные бактерии часто определяют при инфекциях кожи, мягких тканей, костей, а также служат причиной бактериемии.

Этиология. Классификация этих микроорганизмов основана на способности окрашиваться по Граму. Из анаэробных грамположительных кокков, чаще всего вызывающих заболевания, следует отметить пептострептококки. Из гра.Мотрицательиых анаэробных бактерий основную роль играют представители семейства бактероидов, в том числе бактероиды, фузобактерии и пигментированные бактероиды. В группу B. fragilis входят патогенные анаэробные бактерии; наиболее часто выделяемые при клинических инфекциях. Представители этой группы микроорганизмов входят в состав нормальной флоры кишечника. В нее включено несколько видов, в том числе бактероиды, B. thetaiotaomicron, B. distasonis, B. vulgaris и B. ovatis. Наиболее важное клиническое значение в этой группе имеет B. fragilis. Однако в составе нормальной флоры кишечника их обнаруживают с меньшей частотой, чем другие виды бактероидов. Вторая большая группа составляет часть нормальной флоры ротовой полости. Это первично продуцирующие пигмент бактерии, которые были первоначально отнесены к виду B. melaninogenicus. Современная терминология для определения этой группы изменилась: B. dingivalis, B. asaccharolyticus, а также B. melaninogenicus. Фузобактерии выделены также при клинических инфекциях, в том числе при некротизирующей пневмонии и абсцессах.

Инфекции, вызванные анаэробными бактериями, чаще вызываются смешанной флорой. Инфекция может быть обусловлена одним или несколькими видами анаэробов или сочетанием анаэробных и аэробных бактерий, действующих синергично. Концепция смешанных инфекций требует пересмотра постулатов Коха, так как положение «один микроб -- одна болезнь» при многих инфекциях не приемлемо при заболеваниях, .вызванных многими штаммами бактерий, действующих синергично.

Подходы к ведению больных с анаэробными бактсри-

альными инфекциями. Необходимо помнить о некоторых важных положениях при подходе к ведению больного с подозрением на анаэробную инфекцию.

1. Большинство из микроорганизмов представляют собой безвредные комменсалы и лишь немногие из них вызывают заболевание.

2. Для того чтобы они вызвали инфекцию, они должны проникнуть через слизистые оболочки.

3. Необходимы условия, благоприятствующие размножению этих бактерий, особенно пониженный окислительно-восстановительный потенциал, следовательно, инфекции возникают.в области травм, деструкции тканей, нарушенного кровообраснабжения или как осложнения предшествующих инфекций, способствовавших некрозу тканей.

4. Характерной чертой анаэробных инфекций является многообразие инфицирующей флоры, например из отдельных очагов нагноения может быть выделено до 12 видов микроорганизмов.

5. Анаэробные микроорганизмы обнаруживаются преимущественно в полостях абсцессов или в некротизированных тканях. Обнаружение у больного абсцесса, из которого при рутинном бактериологическом исследовании не удается выделить микроорганизм, должно насторожить врача в отношении того, что в нем, вероятно, вегетируют анаэробные бактерии. Однако часто в мазках такого «стерильного гноя» при окраске по Граму определяют большое количество бактерий. Зловонность гноя также служит важным признаком анаэробной инфекции. Несмотря на то что некоторые факультативные микроорганизмы, например золотистый стафилококк, также могут вызывать абсцессы, тем не менее абсцесс в органах или глубокорасположенных тканях должен наводить на мысль об анаэробной инфекции.

6. Лечение необязательно должно быть направлено на подавление всех микроорганизмов, находящихся в воспалительном очаге. Однако при инвазии некоторыми видами анаэробных бактерий обязательно требуется специфическое лечение. Примером служит необходимость лечения больного с инфекцией, вызванной B. fragilis. Многие из этих синергистов могут быть подавлены с помощью антибиотиков, воздействующих только на отдельных, а не на всех представителей микрофлоры. Гипотеза заключается в том, что лечение противобактериальными препаратами на фоне дренирования абсцесса разрушает взаимозависимые отношения между бактериями и что микроорганизмы, резистентные к антибиотикам, не могут выжить без сопутствующей флоры.

7. Проявления диссеминированного внутрисосудистого свертывания у больных при инфекциях, вызванных анаэробными бактериями, обычно отсутствуют.

Эпидемиология. Трудности в получении соответствующих культур, загрязнение посевов аэробными бактериями или нормальной микрофлорой и отсутствие легковыполнимых, доступных и достоверных методов бактериологического исследования обусловливают недостаточную информативность о заболеваемости анаэробными инфекциями. Однако можно констатировать, что они часто встречаются в больницах, в которых активно функционируют хирургические, травматологические, акушерские и гинекологические службы. В некоторых центрах анаэробные бактерии высеваются примерно из крови 8—10 % больных. В этих случаях преобладают B. fragilis. Частота выделения анаэробов при посевах разнообразного клинического материала может достигать 50%.

Патогенез. Из-за специфичности условий роста этих микроорганизмов и их присутствия как комменсалов на поверхности слизистых оболочек для развития инфекции необходимо, чтобы микроорганизмы могли пенетрировать слизистые оболочки и внедряться в ткани с пониженным окислительно-восстановительным потенциалом. Следовательно, ишемия тканей, травма, в том числе хирургическая перфорация внутренних органов, шок или аспирация обеспечивают условия, способствующие пролиферации анаэробов. Высокотребовательные анаэробы Не имеют в своем составе фермента супероксидвисмутазы (СОВ), позволяющей другим микроорганизмам расщеплять токсические супероксидные радикалы, уменьшая тем самым их эффект. Отмечена корреляция между внутриклеточной концентрацией СОВ и толерантностью анаэробных бактерий к кислороду: микроорганизмы, имеющие в своем составе СОВ, отличаются селективным преимуществом после экспозиции в аэробных условиях. Например, при перфорации органа несколько сотен видов анаэробных бактерий попадают в брюшную полость, но многие из них не выживают, так как богато

васкуляризованная ткань снабжается кислородом в достаточной степени. Выход кислорода в окружающую среду приводит к селекции аэротолерантных микроорганизмов.

Анаэробные бактерии продуцируют экзоферменты, усиливающие их вирулентность. К ним относится вырабатываемая B. fragilis гепариназа, которая может принимать участие во внутрисосудистом свертывании и обусловливать потребность в повышении доз гепарина у получающих его больных. Коллагеназа, продуцируемая B. melaninogenicus, может усиливать деструкцию тканей. **И B. fragilis,** и **B.** melaninogenicus вырабатывают липополисахариды (эндотоксины), которым недостает некоторых биологических потенций, присущих эндотоксинам, вырабатываемым аэробными грамотрицательными бактериями. Этой биологической неактивностью эндотоксина можно объяснить редкие случаи развития шока, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и пурпуры при вызванной бактероидами бактериемии по сравнению с бактериемиями, обусловленными факультативными и аэробными грамотрицательными палочковидными бактериями.

B. fragilis[1] представляют собой уникальный вид патогенных анаэробных бактерий по способности вызывать образование абсцессов, действуя как единственный патогенный агент. Этот микроорганизм имеет в своей капсуле полисахариды, обусловливающие его вирулентность. Они непосредственно вызывают формирование абсцессов на экспериментальных моделях внутрибрюшного сепсиса. Другие виды анаэробов могут вызывать формирование абсцессов только в присутствии синергически действующих факультативных микроорганизмов.

Клинические проявления. Анаэробные инфекции в области головы и шеи. Инфекции ротовой полости можно подразделить на исходящие из структур зуба, локализующиеся над деснами и под ними. Наддесневые бляшки начинают образовываться с прилипания грамположительных бактерий к поверхности зуба. Бляшки подвержены влиянию компонентов слюны и пищи, их образование зависит от соблюдения правил гигиены ротовой полости и местных защитных факторов. Однажды возникнув, они в конечном итоге приводят к развитию воспаления десен. Ранние бактериологические изменения в бляшках, расположенных над деснами, провоцируют ответные воспалительные реакции в деснах. Эти изменения проявляются отеком, набуханием десен и увеличением количества жидкости в них. Они вызывают развитие кариеса и внутризубной инфекции (пульпит). Эти изменения также способствуют развитию последующих поражений в располагающихся под деснами бляшках, образующихся при несоблюдении правил гигиены ротовой полости. Локализующиеся под деснами бляшки имеют непосредственное отношение к поражениям периодонта и диссеминированным инфекциям, исходящим из ротовой полости. Бактерии, вегетирующие в поддесневых участках, представлены в основном анаэробами. К наиболее важным из них относятся образующие черный пигмент грамотрицательные анаэробные бактерии из группы бактероидов, в частности B. gingivalis и B. melaninogenicus. Инфекции в этой области часто бывают смешанными, в их развитии принимают участие как анаэробные, так и аэробные бактерии. После развития локальной инфекции либо в корневом канале зуба, либо в области периодонта она может распространяться на нижнюю челюсть с последующим развитием остеомиелита, а также на синусы верхней челюсти или в мягкие ткани подчелюстных пространств верхней или нижней челюсти в зависимости от зуба, который служит источником инфекции. Периодонтит также может привести к распространению инфекции на прилежащие костные образования или мягкие ткани. Эта форма инфекции может быть вызвана вегетирующими в ротовой полости бактероидами или фузобактериями.

Воспаление десен. Гингивит может осложниться некротическим процессом (спирохетоз Венсана, стоматит Венсана). Заболевание начинается обычно неожиданно и сопровождается развитием кровоточащих уплотнений на деснах, неприятным запахом изо рта, утратой вкусовых ощущений. Слизистая оболочка десен, особенно сосочки между зубами становятся изъязвленными и могут быть покрыты серым экссудатом, который легко удаляется при небольшом усилии. Заболевание может принять хроническое течение, у больных в этом случае повышается температура тела, присоединяются шейная лимфаденопатия и лейкоцитоз. Иногда изъязвление с десен может распространяться на слизистую оболочку щек, зубы, нижнюю или верхнюю челюсти, приводя к обширной деструкции кости и мягких

тканей. Эта инфекция носит название острого некротизирующего изъязвления слизистой оболочки (водяного рака, номы). Она вызывает быстрое разрушение ткани, сопровождается выпадением зубов и превращением в струи больших участков кости и даже всей нижней челюсти. Часто она сопровождается гнилостным запахом, хотя очаги поражения безболезненны. Иногда происходит заживление гангренозных очагов, после которых остаются большие бесформенные дефекты. Чаще всего заболевание бывает обусловлено изнуряющими болезнями или резким истощением детей в неразвитых странах мира. Известно, что оно осложняет лейкоз или развивается у лиц с генетически обусловленным дефицитом каталазы.

Острые некротизирующие инфекции глотки. Эти инфекции сочетаются с язвенным гингивитом, хотя могут развиться и самостоятельно. К основным жалобам, предъявляемым больными, относятся резко выраженные боли в горле, затрудненное дыхание и неприятный вкус во рту на фоне затруднений при глотании и лихорадочного состояния. При осмотре глотки можно увидеть дужки, отечные, гиперемированные, изъязвленные и покрытые сероватой, легко снимающейся пленкой. Обычно при этом отмечают лимфаденопатию и лейкоцитоз. Болезнь может продолжаться в течение всего нескольких дней или персистирует, если не проводится лечение. Процесс обычно односторонний, но может распространяться и на другую сторону глотки или гортань. Аспирация больным инфекционного материала может привести к развитию абсцесса легких. Инфекции мягких тканей орофациальной области могут иметь одонтогенное или неодонтогенное происхождение. Ангина Людвига, периодонтальная инфекция, исходящая обычно из III моляра, может вызывать подчелюстной целлюлит, проявляющийся выраженной локальной припухлостью тканей, сопровождающейся болью, тризмом и передним и задним смещением языка. Развивается подчелюстная опухоль, которая может привести к затруднению глотания и обструкции дыхательных путей. В некоторых случаях по жизненным показаниям требуется трахеостомия. В этиологии заболевания играет роль смешанная анаэробная и аэробная инфекция, исходящая из ротовой полости.

Фасциальные инфекции. Эти инфекции развиваются в результате распространения микроорганизмов, находящихся в верхних дыхательных путях, по скрытым пространствам, сформированным фасциями головы и шеи. Несмотря на недостаточность подтвержденных сообщений о микробиологии при этих заболеваниях, по данным многих бактериологических исследований, в его развитии принимают участие анаэробы, обитающие в ротовой полости. При тяжело протекающей кожной инфекции, например при фурункулезе или импетиго, в инфицировании фасциальных пространств могут принимать участие золотистый стафилококк и пиогенный стрептококк. В то же время анаэробная инфекция обычно связана с поражением слизистых оболочек и стоматологическими манипуляциями или возникает спонтанно.

Синусит и отит. Несмотря на недостаточность сведений о роли анаэробных бактерий при острых синуситах, вероятно, что в силу неадекватного характера исследуемого патологического материала нередко недооценивают частоту, с которой анаэробы вызывают их. Пробы для посева получают путем аспирации через нижний носовой ход без деконтаминации слизистых оболочек носовой полости. В противоположность этому отсутствуют противоречия в отношении значения анаэробов при хронических синуситах. Анаэробные бактерии были обнаружены в 52 % проб, полученных при наружной фронтоэтмоидотомии или радикальной антротомии через собачью ямку. Эти методы позволяют избежать загрязнения проб бактериями, обитающими на слизистых оболочках носовой полости. Аналогичным образом анаэробные бактерии чаще вызывают хроническое гнойное воспаление среднего уха, чем острый отит. Установлено, что при хронических отитах в гнойном отделяемом из уха анаэробы содержатся почти у 50 % больных. При этих хронических инфекциях были выделены самые разнообразные анаэробы, преимущественно рода бактероидов. В противоположность другим инфекциям головы и шеи при хроническом воспалении среднего уха B. fragilis были выделены в 28 % случаев.

Осложнения анаэробных инфекций головы и шеи. Распространение этих инфекций в краниальном направлении может привести к остеомиелиту костей черепа или нижней челюсти или же к развитию внутричерепной инфекции типа абсцесса мозга или субдуральной эмпиемы. Каудальное распространение инфекции

может вызвать медиастинит или плевролегочные процессы. Анаэробные инфекции головы и шеи могут распространяться гематогенным путем. Известны случаи бактериемии, когда этиологическим фактором служат многочисленные виды бактерий, при которых может развиться эндокардит или другой отдаленный очаг инфекции. При гнойном флебите внутренней яремной вены, обусловленном распространением инфекции, может развиться деструктивный синдром с продолжительным повышением температуры тела, бактериемией, гнойной эмболией сосудов легких и головного мозга и множественными метастатическими гнойными очагами. Этот синдром с септицемией, вызванной фузобактериями, обусловлен экссудативным фарингитом. Однако в эру антибиотиков это заболевание, известное под названием постангинозной септицемии Ламеера, встречается редко.

Инфекции центральной нервной системы. Из многих инфекционных заболеваний центральной нервной системы анаэробы чаше всего вызывают абсцессы мозга. При использовании наиболее эффективных методов бактериологического исследования в 85 % абсцессов может быть выявлена анаэробная флора, причем особенно часто грамположительные анаэробные кокки, реже фузобактерии и отдельные виды бактероидов. Часто в составе смешанной флоры абсцессов мозга обнаруживают факультативные или микроаэрофильные стрептококки или кишечные палочки. Абсцесс мозга образуется в результате распространения по контакту гнойных процессов из околоносовых полостей, сосцевидного отростка или среднего уха либо при очагах инфекции в отдаленных органах, особенно в легких, распространяющейся гематогенным путем. Более детально абсцессы мозга обсуждаются в гл. 346.

Болезни плевры и легких. Эти заболевания обусловлены аспирацией содержимого ротоглотки чаще всего при нарушении сознания или отсутствии рвотного рефлекса. Известны четыре клинических синдрома, связанных с развивающимися, в результате аспирации анаэробными инфекциями плевры и легких: простая аспирационная, некротизирующая пневмония, абсцесс и эмпиема легких.

Анаэробная аспирационная пневмония. Анаэробную аспирационную пневмонию необходимо дифференцировать от аспирационных пневмоний двух других типов не бактериального происхождения. Один из аспирационных синдромов обусловлен аспирацией твердых масс, обычно пищи. В этих случаях наступает обструкция основных дыхательных путей за счет развивающегося ателектаза. Развивается умеренно выраженное неспецифическое воспаление. Лечение состоит в удалении инородного тела.

Другой аспирационный синдром легче принять за аспирацию инфицированных масс. Это так называемый синдром Мендельсона в результате заброса желудочного содержимого и аспирации химических соединений, чаще всего желудочного сока. В этом случае очень быстро развивается воспаление легких, вызывающее деструкцию альвеолярных структур с транссудацией жидкости в их просвет. Обычно синдром развивается в течение нескольких часов, часто после анестезии, когда угнетен рвотный рефлекс. У больного появляются тахипноэ, гипоксия и фебрилитет. Число лейкоцитов может увеличиться, а рентгенологическая картина внезапно измениться в течение 8—24 ч (от нормы до полного двустороннего затемнения легких). Мокрота выделяется в минимальных количествах. При симптоматическом лечении изменения в легких и симптоматика могут быстро нивелироваться или же в течение нескольких дней развивается дыхательная недостаточность с последующей бактериальной суперинфекцией. Лечение антибиотиками не показано до тех пор, пока не разовьется бактериальная инфекция. К ее признакам относятся мокрота, персистирующее лихорадочное состояние, лейкоцитоз, клинические проявления сепсиса.

В противоположность этим синдромам бактериальная аспирациоиная пневмония развивается медленнее, причем у госпитализированных больных с подавленным рвотным рефлексом, у больных пожилого возраста или при транзиторном нарушении сознания в результате нервного припадка или алкогольного опьянения. Госпитализируемые с этим синдромом лица обычно к этому моменту бывают больны уже в течение нескольких дней, они предъявляют жалобы на незначительное повышение температуры тела, чувство недомогания и выделение мокроты. Обычно в анамнезе есть указания на предрасполагающие к аспирации факторы, например передозировка алкоголя или пребывание в домах для престарелых. Характерно, что в течение по крайней мере первой недели заболевания мокрота

не имеет неприятного запаха. В ее мазке, окрашенном по Граму, выявляют смешанную бактериальную флору с большим количеством полиморфно-ядерных лейкоцитов. Достоверные данные о возбудителе заболевания могут быть получены только при посеве проб, не загрязненных микрофлорой ротовой полости. Эти пробы можно получить путем аспирации через трахею. Рентгенография органов грудной полости позволяет выявить уплотнение определенных сегментов легких. К ним относятся прикорневые участки нижних долей, если аспирация произошла во время нахождения больного в вертикальном положении или в положении сидя (обычно у престарелых), или же в заднем сегменте верхней доли, обычно справа, или в верхнем сегменте нижней доли, если аспирация произошла при положении больного на спине. Выделяемые при этом микроорганизмы отражают нормальный состав микрофлоры глотки (B. melaninogenicus, фузобактерии и анаэробные кокки). У больных, у которых аспирация произошла в стационаре, может выделяться смешанная микрофлора, втом числе факультативные кишечные грамотрицательные палочки.

Некротизирующая пневмония. Это форма пневмонии, вызываемой анаэробами, характеризуется многочисленными, но мелкими абсцессами, распространяющимися на несколько легочных сегментов. Процесс может быть вялотекущим или молниеносным. Он встречается реже, чем аспирационная пневмония или абсцесс легких, и может проявляться так же, как они.

Анаэробные абсцессы легких. Они развиваются в связи с подострой легочной инфекцией. К типичным особенностям клинической симптоматики относятся чувство недомогания, уменьшение массы тела, лихорадочное состояние, ознобы, мокрота с неприятным запахом, иногда в течение нескольких недель. Больной обычно страдает инфекционными болезнями зубов или периодонтитом, но есть сведения о развитии абсцессов легких у больных, у которых зубы отсутствуют. Абсцессы могут быть единичными или множественными, но обычно они локализуются в заинтересованном сегменте легкого. Несмотря на сходство по клинической симптоматике с другими абсцессами, анаэробные можно дифференцировать от туберкулезных, неопластических и др. В микрофлоре преобладают анаэробы ротовой полости, хотя почти у Ю % больных высевают B. fragilis, иногда золотистый стафилококк. Несмотря на то что B. fragilis проявляют in vitro устойчивость к пенициллину, он обычно с успехом применяется при анаэробных абсцессах легких на фоне их энергичной санации. Вероятно, эффект пенициллина обусловлен синергической природой инфекции. Бронхоскопия показана только для установления обструкции дыхательных путей, однако ее проведение следует отложить до тех пор, пока не проявится лечебный эффект антибиотиков с тем, чтобы бронхоскопия не способствовала механическому распространению инфекции. Бронхоскопия не обусловливает усиления дренажной функции. Хирургическое лечение почти никогда не показано и может быть даже опасным из-за возможности попадания содержимого абсцесса в ткань легких.

Эмпиема. При длительной анаэробной инфекции легких развивается эмпиема. По клиническим проявлениям, в том числе по отделению мокроты с неприятным запахом, она напоминает другие анаэробные инфекции легких. Больной может жаловаться на плевральные боли и выраженную болезненность грудной клетки.

Эмпиема может быть замаскирована тяжелым течением пневмонии, и подозрение на нее может возникать каждый раз при длительной персистирующей лихорадке несмотря на лечение. Для диагностики важны тщательное физикальное обследование и ультразвуковое исследование, поскольку позволяют определить местоположение ограниченной эмпиемы. При торакоцентезе обычно получают экссудат с неприятным запахом. Необходимо произвести дренирование полости. Выздоровление, нормализация состояния и рассасывание воспалительного процесса могут наступить через несколько месяцев лечения как при эмпиеме, так и при абсцессе легкого.

Анаэробная эмпиема может быть обусловлена также распространением инфекции из поддиафрагмалыюго пространства. Септические легочные эмболы могут исходить из очагов инфекции, находящихся'в брюшной полости или в женских половых органах. Эти эмболы могут вызвать развитие анаэробной пневмонии.

Инфекции органов брюшной полости. В связи с тем что в составе нормальной флоры кишечника количество анаэробных бактерий в 100—1000 раз превышает

количество аэробных, неудивительно, что повреждение кишечной стенки приводит к перитониту преимущественно анаэробной этиологии. Перфорация стенки толстой кишки способствует поступлению в брюшную полость большого количества этих бактерий и, следовательно, сопряжена с высоким риском внутрибрюшного сепсиса. Как последствия перитонита абсцессы могут развиться в любой части брюшной полости и забрюшинного пространства. Брюшина реагирует выраженной воспалительной реакцией и в короткое время эффективно освобождается от инфекции. Если внутрибрюшной абсцесс локализуется, то появляются его типичные признаки и симптомы (см. гл. 87). Например, поддиафрагмальный абсцесс может вызвать образование на соответствующей стороне симпатического плеврального выпота, и у больного с той же стороны могут появиться боли плеврального тина и сглаживание купола диафрагмы. К типичным симптомам относятся лихорадка, ознобы, недомогание. В анамнезе есть указания на операции на органах брюшной полости, травму или другие причины, предрасполагающие к нарушению целостности стенки кишечника. В том случае, если внутрибрюшной абсцесс формируется постепенно, клинические признаки его развития могут быть более стертыми. Перитонит и формирование абсцесса — это два тесно взаимосвязанных процесса. Часто после операции, направленной на ликвидацию перфорации стенки кишки, у больного может в течение продолжительного периода сохраняться фебрильная температура тела без локальных признаков абдоминального процесса или общего ухудшения состояния. Стойкий лейкоцитоз может быть связан непосредственно с операцией и/или разрешающимся перитонитом. Внимание врача должно быть направлено на раневое отделяемое. Если оно обильное, мутное или зловонно, можно предположить анаэробную инфекцию. Часто помощь в диагностике оказывает окрашенный по Граму мазок, в котором выявляют смешанную кишечную флору. B. fragilis высевается приблизительно в 70 % случаев хирургических ран после травмы, сопровождающихся перфорацией стенки нижних отделов кишечника, аналогичен процент их выявления после хирургических вмешательств на толстом кишечнике. Важную роль в лечении играют антибиотики, эффективно действующие при заражении B. fragilis и факультативными бактериями, хотя они не могут заменить хирургическое или чрескожное дренирование очага поражения. Наиболее частым источником внутрибрюшной анаэробной инфекции служит перфоративный аппендицит, приводящий к формированию абсцесса. Дивертикулит, в развитии которого принимают участие неспорообразующие анаэробы, может привести к перфорации с последующим генерализованным перитонитом, но обычно при нем развиваются небольшие неограниченные очаги инфекции, не требующие хирургического дренирования. В целях уточнения локализации абсцессов в брюшной полости полезными могут быть ультразвуковое исследование органов брюшной полости, сканирование с галлием или индием, компьютерная томография или комбинированное сканирование печени, селезенки и легких. Однако для установления точной локализации инфекции может понадобиться хирургическое исследование брюшной полости.

Из инфекций внутренних органов брюшной полости, вызванных не образующими спор анаэробными бактериями, чаще всего встречаются абсцессы печени. Абсцесс печени может быть обусловлен как бактериемическим распространением инфекции (иногда после тупой травмы с локализованным инфарктом ткани печени), так и по контакту, особенно в пределах брюшной полости. Инфекция может распространяться из желчных путей или системы воротной вены (гнойный пиелофлебит), в которую она попадает при сепсисе в тазовой или брюшной полости. Симптомы и признаки позволяют предположить инфекцию, которая может бытьбыстро локализована, однако у многих больных появляются лихорадка, озноб, уменьшается масса тела на фоне тошноты и рвоты. Только у половины больных увеличиваются размеры печени, появляются болезненность в правом верхнем квадранте живота и желтуха. Диагноз может быть подтвержден с помощью ультразвука, результатами компьютерной томографии или радиоизотопного сканирования. Иногда бывает необходимо прибегнуть к помощи нескольких диагностических процедур. Более чем у 90 % больных с абсцессами печени определяют лейкоцитоз и повышение уровней щелочной фосфатазы и аспартаттрансаминазы в сыворотке, у 50 % — сопутствующую анемию, гипоальбуминемию и повышенный уровень сывороточного билирубина. На рентгенограмме органов грудной клетки можно видеть инфильтрат в базальных отделах

легкого, плевральный выпот и повышение купола диафрагмы с соответствующей стороны. У '/-I больных развивается бактериемия. Если абсцесс связан с другими гнойными очагами, требующими дренирования, показан открытый хирургический дренаж. В противном случае используется чрескожный дренаж с ультразвуковой или компьютерно-томографической оценкой положения катетера. Чрескожное дренирование можно проводить на фоне лечения антибиотиками. Если абсцесс печени развивается в результате распространения инфекции с желчного пузыря, весьма эффективна холецистэктомия.

Инфекции тазовых органов: Влагалище здоровой женщины представляет собой один из основных резервуаров как анаэробной, так и аэробной флоры. В составе нормальной флоры женских половых путей количество анаэробов превышает количество аэробных бактерий приблизительно в соотношении 10:1. Из анаэробов преобладают грамположительные кокки и Bacteroides sp. При тяжело протекающих инфекциях верхних отделов женских половых путей выделяют микроорганизмы, составляющие флору влагалища в норме. У большинства больных выделяютанаэробы,основными патогенными представителями которых являются B. fragilis, B. melaninogenicus, анаэробные кокки и клостридии. Анаэробные бактерии часто обнаруживаются при трубно-яичниковых абсцессах, септических абортах, тазовых абсцессах, эндометритах и послеоперационных раневых инфекциях, особенно после гистерэктомии. Несмотря на то что эти функции часто бывают смешанными (анаэробы и кишечные бактерии), «чистая» анаэробная инфекция (без кишечной флоры или других факультативных бактерий) встречается при тазовых инфекциях намного чаще, чем при внутрибрюшных. Эти инфекции характеризуются выделением из матки зловонного гноя или крови, распространенной болезненностью в области матки или локальной болезненностью в полости таза, длительным лихорадочным состоянием и ознобами. Инфекции тазовых органов могут осложняться гнойным тромбофлебитом тазовых вен, что ведет к рецидиву септической эмболии в легкие.

Инфекции кожи и мягких тканей. Повреждения кожи, костей или мягких тканей при травме, ишемии или операциях представляют собой благоприятную среду для развития анаэробной инфекции. Последние чаще всего развиваются в участках, наиболее подверженных загрязнению фекалиями или секретом верхних дыхательных путей.К ним относятся раны, связанные с операциями на кишечнике, пролежнями и укусами человеком. Анаэробные бактерии могут быть выделены от больных с крепитнруюшим целлюлитом,синергическим целлюлитом или гангреной и некротизирующим фасциитом. Более того, эти микроорганизмы были выделены из абсцессов кожи, прямой кишки и потовых желез (гнойный гидраденит). Анаэробы часто выделяются у больных диабетом из язв стоны. При этих тинах инфекций кожи и мягких тканей обычно обнаруживается смешанная флора. В среднем из каждого гнойного очага выделяется несколько бактериальных видов при соотношении анаэробов и аэробов порядка 3:2. Чаше всего это бывают Bacteroides spp., анаэробные стрептококки, стрептококки группы D. клостридии и протей. Анаэробная инфекция чаще сопровождается повышением температуры тела, появлением очагов со зловонным отделяемым, видимых язв на стопах.

Типично развитие через несколько дней после операции анаэробной бактериальной синергической гангрены Мелени. Это заболевание проявляется очагом раневой инфекции с острой болью, гиперемией, опухолью с последующим ее уплотнением. Эритема окружает центральную зону некроза. В центре очага образуется гранулематозная язва, которая может заживать, тогда как некроз и эритема распространяются по периферии очага. Симптоматика ограничивается болью. Лихорадочное состояние нетипично. Возбудителем чаще всего служит ассоциация анаэробных кокков и золотистого стафилококка. Лечение заключается в хирургическом удалении некротизированных тканей и введении антибиотиков.

Некротизирующий фасциит. Это быстро распространяющаяся деструкция фасции, обычно вызываемая стрептококками группы А, но иногда и анаэробными бактериями, включая пептострептококки и бактероиды. Аналогичным образом мионекроз может быть связан со смешанной анаэробной инфекцией. Гангрена Фурнье— анаэробный целлюлит, распространяющийся на мошонку, промежность и переднюю брюшную стенку, в которых смешанная анаэробная микрофлора распространяется по глубоким фасциальным пространствам и вызывает обширные поражения кожи.

Инфекции костей **и** суставов. Несмотря на то что актиномикоз (см. гл. 147)

считается во всем мире основой (фоном) большинства анаэробных инфекций костной ткани, при этих инфекциях часто выделяются и другие микроорганизмы. Особенно широко распространены анаэробные или микроаэрофильные кокки. Bacteroides spp., фузобактерии и клостридии. Инфицируются часто мягкие ткани, прилежащие к очагам инфекции. Бактероиды, обитающие в полости рта, часто обнаруживаются при инфекционном процессе в верхней и нижней челюстях, тогда как клостридии считаются основным анаэробным возбудителем при остеомиелите после перелома или травмы длинных трубчатых костей. Фузобактерии могут быть выделены в чистой культуре при остеомиелитах, локализующихся в околоносовых пазухах. В доантибиотиковую эру их выделяли при мастоидитах, заканчивающихся смертью больного. Установлено, что анаэробные и микроаэрофильные кокки относятся к основным возбудителям инфекций костной ткани черепа и сосцевидного отростка.

При анаэробных септических артритах чаще выделяются Fusobaderium spp. У большинства больных остаются невыявленными перитонзнллярные инфекции, при прогрессировании которых развивается септический тромбофлебит шейных вен. Последний характеризуется склонностью к гепатогенной диссеминации с преимущественным поражением суставов. В большей части случаев эти инфекции встречались в доантибиотиковую эру. После введения в лечебную практику антибиотиков фузобактерии из суставов стали высевать значительно реже. В отличие от анаэробных остеомиелитов в большинстве случаев гнойный артрит, вызванный анаэробами, не имеет полибактериальной этиологии; он может быть обусловлен гематогенным распространением инфекции. Анаэробы относятся к важным патогенным возбудителям инфекционных поражений суставных протезов. При этом возбудителями инфекции обычно служат представители нормальной микрофлоры кожи, в частности анаэробных грамиоложительных кокков и P. acnes.

У больных остеомиелитом наиболее информативным методом определения этиологического агента служит биопсия костной ткани, производимая через неннфицированную кожу и подкожные ткани. При выявлении в костном биоптате смешанной флоры назначают лечение препаратом, воздействующим на все выделенные микроорганизмы. Если основным или единственным патогенным агентом, выделенным из пораженного сустава, является анаэроб, лечение не должно отличаться от такового при лечении больного с артритом, вызванным аэробными бактериями. Оно должно быть направлено на купирование лежащего в основе заболевания, при использовании соответствующих антибиотиков, временной иммобилизации сустава, чрескожном дренаже полости сустава и, как правило, удалении инфицированных протезов или внутренних фиксирующих приспособлений. При лечении существенное значение имеет хирургическое дренирование и удаление пораженных тканей (типа секвестрэктомии), которые могут поддерживать анаэробную инфекцию.

Бактериемия. Преходящая бактериемия — хорошо известное состояние здорового человека при повреждении анатомических слизистых барьеров (например, при чистке зубов). Эти эпизоды бактериемии, часто обусловленные анаэробами, обычно не имеют патологических последствий. Однако при проведении адекватной техники культуральных исследований анаэробные бактерии у человека с клиническими проявлениями бактериемии составляют 10—15% микроорганизмов, выделенных из крови. Единственным наиболее часто выделяемым микроорганизмом служит B. fragilis. Входные ворота инфекции могут быть установлены по идентификации микроорганизма и определению мест его обитания, из которых он попадает в кровоток. Например, бактериемия, вызванная смешанной анаэробной микрофлорой, в том числе B. fragilis, обычно развивается при патологии толстого кишечника с повреждением его слизистой оболочки (злокачественные новообразования, дивертикулит или другие воспалительные процессы). Первоначальные проявления заболевания определяются местом внедрения инфекции и ответной реакцией организма. Однако при попадании микроорганизмов в кровоток у больного может развиться чрезвычайно тяжелое состояние с ознобами и гектической температурой тела, достигающей 40,5 °С. Клиническая картина может ничем не отличаться от картины аэробного сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями. Однако известны и другие осложнения анаэробной бактериемии, например септический тромбофлебит и септический шок, частота которых при анаэробной бактериемии невысока. При анаэробной бактериемии часто наступает

смерть, поэтому необходимы ее быстрые диагностика и начало соответствующего лечения. Следует также идентифицировать источник бактериемии. Выбор антибиотика зависит от результатов идентификации микроорганизма.

Эндокардит (см. гл. 188). Эндокардит, обусловленный анаэробами, встречается редко. Однако анаэробные стрептококки, которые нередко классифицируются неправильно, вызывают это заболевание значительно чаще, чем это считается, хотя общая его частота неизвестна. Грамотрицательныс анаэробы редко служат причиной эндокардита.

Диагностика. Из-за трудностей, связанных с выделением анаэробных бактерий и необходимым для этого периодом, диагноз анаэробных инфекций нередко должен основываться на предположении. Инфекции, вызванные этими, не образующими спор анаэробными бактериями, отличаются особенностями, в значительной мере облегчающими диагностику. Диагноз анаэробной инфекции облегчается при выявлении определенных клинических признаков, в частности неваскуляризованных некротических тканей со сниженным окислительно-восстановительным потенциалом. При идентификации возбудителя в очагах воспаления, отдаленных от слизистых поверхностей, в норме заселенных анаэробной микрофлорой (желудочно-кишечный тракт, женские половые пути или ротоглотка), анаэробы следует считать потенциальным этиологическим агентом. При анаэробных инфекциях часто появляется неприятный запах, так как в процессе пролиферации в некротических тканях продуцируются определенные органические кислоты. Несмотря на патогномоничность запаха для анаэробной инфекции, его отсутствие не исключает того, что анаэробы служат причиной заболевания. В 50 % случаев при анаэробной инфекции характерный неприятный запах отсутствует. В связи с тем что анаэробы часто ассоциируются с другими бактериями, вызывая смешанную или синергическую инфекцию, в окрашенном по Граму экссудате часто выявляют многочисленные плеоморфные кокки и подозрительные на анаэробы бактерии. Иногда эти микроорганизмы имеют морфологические характеристики, присущие определенным бактериальным видам.

Газ в тканях относится к признакам, в высшей степени подозрительным на инфекцию анаэробами, но не имеющим диагностического значения. Результаты бактериологических исследований проб из заведомо инфицированных очагов, в которых не выявляется рост бактерий или обнаруживаются только стептококки или же один вид аэробов, например кишечная палочка, а в мазках из того же материала, окрашенных по Граму, обнаруживают смешанную микрофлору, означают, что анаэробные микроорганизмы не растут из-за неадекватных условий транспортировки или метода посева. Аналогичным образом неэффективность противобактериальных препаратов, не обладающих активностью в отношении анаэробов, например аминогликозидов или иногда пенициллина, цефалоспоринов или тетрациклинов. позволяет предположить возможность анаэробной инфекции.

В диагностике анаэробной инфекции различают три решающих условия: 1) получение соответствующих проб; 2) их быстрая доставка в микробиологическую лабораторию предпочтительно в среде, предназначенной для транспортировки анаэробов; 3) соответствующая обработка проб в лаборатории. Забор проб для исследования производят с особой тщательностью непосредственно из участка поражения с максимальным предохранением от загрязнения нормальной флорой. При подозрении на загрязнение пробы нормальной флорой организма ее нельзя отправлять для исследования в бактериологическую лабораторию. К числу проб, не пригодных для бактериологического исследования на предмет выявления анаэробной микрофлоры, относятся: 1) мокрота, полученная при самопроизвольном выделении, или отделяемое из носа или трахеи; 2) пробы, полученные при бронхоскопии; 3) пробы, полученные непосредственно из влагалищных сводов; 4) моча, полученная при свободном мочеиспускании; 5) фекалии. К числу проб, которые могут быть исследованы методом посева, относятся кровь, плевральная жидкость, транстрахеальные аспираты, гной, полученный методом прямой аспирации из полости абсцесса, жидкость, полученная при центезе, аспират, полученный при надлобковой пункции мочевого пузыря, спинномозговая жидкость и пунктаты легких.

В связи с тем что даже кратковременная экспозиция с кислородом может вызвать гибель этих микроорганизмов и помешать их выделению в лабораторных

условиях, из полостей абсцессов, из которых с помощью шприца забирают содержимое для исследования, должен быть удален воздух, а иглу следует закрыть стериальным резиновым колпачком. Полученную пробу можно поместить в закупоренные контейнеры с редуцированной питательной средой или немедленно передать в герметически закрытом шприце в лабораторию для непосредственного бактериологического исследования. Забор пробы методом мазков не следует практиковать. Однако, если необходимо получить мазок, пробу помещают в редуцированную полужидкую среду для доставки в лабораторию. Важно помнить, что запоздание с транспортировкой может привести к неудачам в выделении анаэробов из-за экспозиции с кислородом или обильному росту факультативных микроорганизмов, которые могут подавить рост или полностью уничтожить содержащиеся в пробе анаэробы. При подозрении на анаэробную инфекцию из всех проб готовят мазки, окрашенные по Граму, и исследуют с целью определения микроорганизмов с типичной для анаэробов морфологией. Это важно для микроорганизмов, выявляющихся при окраске по Граму, но не высевающихся. Если при исследовании гноя его считают «стерильным» или если при окраске по Граму выявляют микроорганизмы, не растущие на питательной среде, следует заподозрить анаэробную инфекцию и нарушение условий транспортировки или метода исследования.

Лечение. Эффективность лечения при анаэробных инфекциях достигается при сочетании соответствующих антибиотиков, хирургической резекции и дренирования. Несмотря на то что само по себе хирургическое лечение может оказывать решающее воздействие, только оно может быть недостаточным. Дренирование полостей абсцесса следует производить незамедлительно, как только локализуется очаг или появляется флюктуация. Перфорации следует немедленно закрыть, нежизнеспособные ткани или инородные тела удалить, закрытые пространства дренируют, участки сдавления тканей подвергают декомпрессии и создают условия для адекватного кровоснабжения. Одновременно следует использовать соответствующие антибиотики, так как анаэробный сепсис может продолжаться и после операции, проявляясь интермиттирующей симптоматикой и скрытым прогрессированием процесса. Часто возникает необходимость начать лечение антибиотиками на основании только подозрения на анаэробную инфекцию, не дожидаясь результатов бактериологического исследования и определения чувствительности микроорганизма. Выбор антибиотика для первоначального лечения должен основываться на знании возбудителя, который вызывает определенные клинические проявления, а также на данных бактериоскопического исследования мазков, окрашенных по Граму, позволяющих предположить участие в процессе определенных видов микроорганизмов. В связи с тем что в развитии многих анаэробных инфекций активно участвует смешанная микрофлора, в частности кишечные бактерии и другие факультативные микроорганизмы, желательно использовать препараты, действующие как на анаэробные, так и на аэробные возбудители. В общем, при подозрении на анаэробную инфекцию выбор антибиотика может быть обоснован совершенно достоверно, так как чувствительность некоторых видов анаэробов к препаратам уже известна. В связи с тем что B. fragilis устойчива к пенициллину, основной вопрос заключается в том, принимает ли она участие в воспалительном процессе. В общим чертах B. fragilis не играет значительной роли при инфекциях, локализующихся вышеуровня диафрагмы, включая инфекции головы и шеи, плевры и легких и центральной нервной системы.

Однако в септических процессах, развивающихся ниже уровня диафрагмы, в том числе в тазовой и брюшной полостях, B. fragilis часто принимает активное участие, в связи с чем требуется лечение антибиотиками, губительно действующими на этот микроорганизм.

Поскольку при инфекциях, при которых первичный очаг локализуется выше уровня диафрагмы, B. fragilis выделяют редко или она принимает в них сомнительное участие, наиболее широко используется пенициллин G. Рекомендуемые дозы его варьируют в зависимости от локализации инфекции и ее тяжести. Так, при абсцессах легких рекомендуется 6—12 млн ЕД/сут не менее 4 нед (см. гл. 205). Инфекций, вызванные микроорганизмами, вегетирующими в ротовой полости, нередко оказываются нечувствительными к пенициллину. В таких случаях следует применять препараты, эффективные в отношении устойчивых к пенициллину анаэробов, в частности клиндамицин, хлорамфшнки.i (•н.-нимицетин) или цефокситин. Не-

которые неудачи при этом виде лечения могут объяснить сообщения о возрастающей устойчивости B. melaninogenicus к пенициллину.

Инфекции, исходящие из толстого кишечника, вероятно, обусловливаются B. fragilis и представляют собой другую проблему. У больных с подтвержденной B. fragilis инфекцией, которых лечили пенициллином или цефалоспоринами первого поколения, зарегистрированы многочисленные терапевтические неудачи. При проведении основных исследований при септических процессах в брюшной полости показано, что антибиотики, эффективные при инфекции анаэробными бактериями, существенно снижали частоту послеоперационных инфекционных осложнений, в том числе тяжелых. На основании этих данных очевидно, что при подозрении на участие в патологическом процессе бактероидов следует немедленно начинать соответствующее лечение. Несмотря на то что число иротивобактериальных препаратов, эффективно действующих на B. fragilis, недостаточно, постоянно есть возможность выбора, но ни один из методов не имеет явного преимущества перед другим. В общем, при соответствующей антибиотикотерании более чем у 80 % больных с инфекцией, обусловленной B. Fragilis, может наступить выздоровление.

Многие лекарственные препараты из числа постоянно имеющихся в распоряжении врача могут считаться потенциально полезными при инфекциях, вызванных B. fragilis. К ним относятся клиндамицин, метронидазол и цефокситин. В то же время, хотя и известно, что хлорамфеникол (левомицетин) эффективен при некоторых внутрибрюшных инфекциях и инфекционных заболеваниях тазовых органов у женщин, имеются отдельные сообщения о неудачах лечения им, в том числе при персистирующей бактериемии, вызванной B. fragilis. Цефамандол, цефоперазон, цефотаксим и моксалактам в значительно более низких концентрациях, чем другие упомянутые антибиотики, подавляют этот микроорганизм.

Режим лечения при специфических инфекциях должен строго соответствовать первичной локализации процесса и клинической картине. Например, больного с внутрибрюишым сепсисом следует лечить либо клиндамицином (600 мг внутривенно через 8 ч), либо метронида.чолом (7,5 мг/кг через 8 ч). Аминогликозиды (гентаминин, тобрамицин) рекомендуется включать в схему лечения мри грамотрицательных бактериальных инфекциях. Цефокситин более эффективен, чем клиндамицин и аминогликозиды, при тяжелых смешанных инфекциях органов брюшной полости и кожи, в этиологии которых нередко принимают участие B. fragilis. Однако больным, получающим или получавшим ранее нротивобактериальные препараты или при внутрибольничных инфекциях, к цефокситину необходимо добавлять аминогликозид. Это обусловлено тем, что у больного в этом случае высок риск инфекций, вызванных устойчивыми к цефокситину микроорганизмами, например энтеробактериями, псевдомонас или Serratia.

Хлорамфениколом (левомицетик) можно лечить больных с инфекциями органов брюшной полости или центральной нервной системы в дозе 30 -60 мг/кг в сутки в зависимости от тяжести инфекции. Препарат эффективен при инфекции центральной нервной системы, вызванной анаэробными бактериями. Пенициллин G и метронидазол также легко проникают через сосудистую стенку и спинномозговой барьер и обладают бактерицидными свойствами в отношении бактерий, вызывающих развитие абсцессов мозга. Больных с менингитом или эндокардитом, обусловленным анаэробными бактериями, также предпочтительно лечить бактерицидными препаратами.

Несмотря на то что другие нолусинтетические пенициллиназоустойчивые пенициллины неактивны в отношении анаэробов, карбенициллин, тикарциллин и пиперациллин, спектр действия которых тот же, что у пенициллина G, активно действуют на B. fragilis и эффективны при использовании в более высоких дозах. Несмотря на то что эта группа антибиотиков не рекомендуется в качестве препаратов первого ряда при анаэробных инфекциях, в некоторых случаях лечение ими было результативно.

Почти все упомянутые антибиотики вызывают определенные токсические реакции. Хлорамфеникол (левомицетин) вызывает заканчивающуюся смертью апластическую анемию у одного из 40 000-100 000 больных. Клиндамицин, нефалоспорины, пенициллины и иногда метронидазол имеют отношение к развитию псевдомембранозного колита, вызываемого клостридиями. Поскольку диарея может предшествовать .развитию исевдомембран. применение этих препаратов при ней следует немедленно прекратить.

Из-за широкого распространения лекарственной устойчивости тетрациклин и доксициклин нельзя использовать при анаэробных инфекциях. Эритромицин и ванкомицин обладают некоторой активностью при инфекции грамположительными анаэробами, однако они не рекомендуются при тяжело протекающих инфекциях.

При инфекциях, вызванных анаэробами, при которых лечение оказывается неэффективным или после первичного лечения наступает рецидив, обязательно повторное бактериологическое исследование. Следует также пересмотреть вопрос о необходимости хирургического дренирования и иссечения омертвевших тканей. При развитии суперинфекции можно предположить, что она вызвана устойчивыми к препаратам грамотрицательными факультативными или анаэробными бактериями. Необходимо также принимать во внимание лекарственную устойчивость возбудителя, особенно если лечение проводится хлорамфеиколом (левомицетин). При повторном бактериологическом исследовании необходимо выделить возбудителя инфекции.

Другие дополнительные мероприятия по лечению больных с анаэробной инфекцией включают в себя тщательное наблюдение за электролитным и водным равновесием, так как развитие выраженного местного отека может обусловить гиповолемию, а также гиподинамические мероприятия при развитии септического шока, при необходимости иммобилизацию конечностей, поддержание соответствующего питания при хронических инфекциях путем энтерального или парентерального введения питательных веществ, введение обезболивающих средств, антикоагулянтов (гепарин при тромбофлебитах). Гипербарическая оксигенотерапия не имеет ценности при анаэробной инфекции.

Список литературы

Balows A. et al. Anaerobic Bacteria: Role in Disease. — Springfield: Thomas, 1974.

Barlletl J. G., Finegold S. M. Anaerobic Infections of the Lung and Pleural Space. — Am. Rev. Resp. Dis., 1974, 110, 56.

Finegold S. M. Anaerobic Bacteria in Human Disease. — New York: Academic, 1977.

Gorbach S. C. Anaerobic bacteria. In: Principles and Practices of Infectious Diseases/Eds. G. L. Mandell et al. — New York: Wiley, 1985.

Gorbach S. C. Bartlett J. G. Anaerobic' infections. — New Engl. J. Med., 1974, 290, 1177.

Harding G. K. M. et al. Prospective randomized comparative study of elindamycin, chloramphenicol and ticarcillin, each in combination with gentarnycin in therapy for intraabdominal and female tract sepsis. — J: Infect. Dis., 1980, 142, 384.

Kasper D. L. et al. Virulence factors of anaerobic bacteria. — Rev. Infect. Dis., 1979, 1, 246.

Kasper D. L. et al. Capsular polysaccharides and lipopolysaccharides from two strains of Bacteroids fragilis. Rev. Infect. Dis., 1984, 6, 525.

Ledger W. J. Infection in the Female. — Philadelphia: Lea and Febiger, 1977.

Mansheim B. J., Kasper D. L. Infections produced by non-sporulating anaerobic bacteria. -- In: Seminars in Infectious Diseases VII/Eds. L. Weinstein, B. J. Fields. - New York: Grune and Stratton, 1979.

Mathisen G. E. at al. Brain abscess and cerebritis. - Rev. Infect. Dis., 1984, 6, 5101.

Nakata M. N., Lewis R. P. Anaerobic bacteria in bone and joint infections. — Rev. Infect. Dis., 1984, 6, 5165.

Newman M. G. Anaerobic oral and dental infections. — Rev. Infect Dis., 1984, 6, 5107.

Onderden K. et al. Use of a model of intraabdomina! sepsis for studies of the pathogenicity of Bacteroides fragilis. — Rev. Infect. Dis., 1984, 6, 5191.

Perera M. R. et al. Presentation, diagnosis and management of liver abscess. — Lancet, 1980. 2, 629.

Sutler V. L. et al. Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual. — 3d ed. — St Louis: Mosby, 1980.

РАЗДЕЛ 3

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

ГЛАВА 103

МЕНИНГОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Гарри Н.Бети (Harry N.Beaty)

Определение. Менингококк (диплококк из рода Neisseria) вызывает ряд заболеваний, к важнейшим из которых относятся менингит и бактериемия.

Этиология. В окрашенных мазках менингококки представлены грамотрицательными одиночными кокками или диплококками с уплощенными стенками в местах их соприкосновения. Они хорошо растут на твердых или полужидких средах, содержащих кровь, сыворотку или асцитическую жидкость, быстро размножаются при температуре 35—37 °С и в атмосфере со сниженным содержанием кислорода и в присутствии 5-10% углекислого газа. Менингококки легко выделяются из биологических жидкостей, если их (только что полученные) помещают в теплые чашки с шоколадным агаром и инкубируют п течение 18—24 ч в сосуде со свечой или в более сложном аппарате, обеспечивающем благоприятные условия для их роста.

Нейссерии отличаются относительно ограниченными биохимическими свойствами, однако в них содержится цитохромоксидаза, ответственная за положительный оксидазный тест; имеющие клиническое значение виды обычно дифференцируют с учетом их способности продуцировать кислоту в глюкозе, мальтозе или сахарозе. Менингококк, как правило, ферментирует как глюкозу, так и мальтозу, однако иногда выделяются мальтозоотрицательные штаммы.

По результатам реакций агглютинации с иммунной сывороткой менингококки можно разделить на несколько серологических групп. Используемая в настоящее время классификация включает в себя группы от А до Z. Имеющие клиническое значение новые группы входят в состав групп V и W 135. Большие группы отличаются значительной гетерогенностью, однако при этом есть возможность разделить их на подгруппы с помощью дополнительных серологических маркеров. Не кансулярные антигены лежат в основе разделения штаммов, составляющих группы, на отдельные типы.

Эпидемиология. В естественных условиях менингококки обитают в носоглотке человека и о каких-либо других их резервуарах или переносчиках неизвестно. Передача микроорганизма от человека человеку происходит воздушно-капельным путем. По-видимому, контактно-бытового пути передачи не существует. Менингококки вызывают как эпидемии, так и спорадические случаи заболевания, причем в историческом плане в распространенности менингококковои инфекции отмечаются циклические изменения с происходящими через каждые 8—12 лет **и** продолжающимися в течение 4-6 лет повышениями уровня заболеваемости. Последнее повышение было зарегистрировано в 1965 г. В следующие годы заболеваемость снизилась почти до постоянного показателя (примерно один случай на 100 000 популяций в год). На распространенность менингококковои инфекции влияют также сезонные факторы: самые низкие показатели заболеваемости отмечаются в середине лета, а самые высокие — зимой и ранней весной.

Наиболее высока заболеваемость среди детей в возрасте 6 мес - I год, самый низкий • среди лиц в возрасте старше 20 лет. Причины различий в заболеваемости в различных половых группах остаются неясными, однако менингит и менингококкемия намного чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Заболе-

ваемость среди имевших бытовые контакты с больным при спорадических случаях менингококковой инфекции почти в 1000 раз выше общего уровня для всего населения данной местности. В период эпидемий заболеваемость среди имевших бытовые контакты может в 15 000 раз превышать общие показатели для всей популяции. Анализ вспышек менингококковой инфекции группы А на Аляске и в северо-западных регионах США свидетельствует о том, что риск инфекции повышен у больных алкоголизмом и у коренных жителей Аляски, а также у больных с дефицитом одного или более компонентов комплемента. Новобранцы также особенно восприимчивы к менингококковой инфекции, хотя ее вспышки среди этой категории населения прекратились после начала рутинного использования менингококковых вакцин 10 лет тому назад.

В первой половине настоящего столетия эпидемии менингококковой инфекции в США вызывались в основном микроорганизмами группы А. За последние два 10-летия ее вспышки среди военнослужащих и гражданского населения стали вызываться менингококками вначале группы В, затем группы С. В настоящее время группа В ответственна за 50—55 % зарегистрированных случаев заболеваний. На долю микроорганизмов, входящих в состав групп С, W 135 и V, приходится 20—25, 15 и 10% соответственно. К группе А относится только 1—2% выделенных менингококков, однако у жителей Аляски и северо-западных регионов Тихоокеанского побережья в 30—60 % случаев инфекция бывает обусловлена менингококками этой серогруппы.

Изучение менингококков, выделенных от больных, свидетельствует о том, что лишь очень небольшая часть обитающих во внешней среде штаммов вызывает заболевание. Общие мембранные антигены, близкое сходство структур рестриктивной эндонуклеазы, а также способность формировать пили и выделять эндотоксин коррелируют с вирулентностью менингококков.

Одновременно с изменениями в составе доминирующих серогрупп, вызывающих заболевание, увеличивается и уменьшается количество выделяемых микроорганизмов, устойчивых к сульфадиазину. В начале 60-х годов большинство менингококков группы В проявляло устойчивость к сульфадиазину, в 1982 г. более 90 % их были чувствительны к нему. Аналогичным образом, когда стала доминировать серогруппа С, как правило, выявлялась устойчивость к этому препарату. В настоящее время устойчивость к нему регистрируется весьма редко у всех штаммов, за исключением менингококков группы В, 30 % которых проявляют устойчивость.

Способность менингококков вызывать крупные вспышки вновь наглядно была продемонстрирована эпидемиями в Бразилии, Финляндии и странах Африки. С помощью массовых программ иммунизации удалось ограничить масштабы двух из этих крупнейших эпидемий.

Бактерионосительство. В межэпидемический период в носоглотке у 2—15% горожан обнаруживают менингококки. При спорадическом случае менингококковой инфекции уровень бактерионосительства среди тесно контактировавших с больным может повыситься до 40 %, а в закрытых коллективах или во время эпидемий может достигать 100%. Несмотря на то что некоторые лица бывают носителями менингококков на протяжении многих лет, носоглоточная инфекция обычно транзиторна, и у 75 % бактерионосителей микроорганизмы исчезают в течение нескольких недель или месяцев. Передача инфекции от больного больному регистрируется редко, причем ее источниками в очагах распространения обычно становятся бактерионосители, а не больные. Даже при этом уровень распространенности менингококковых заболеваний может быть связан с уровнем бактерионосительства только в самом общем виде, при этом развитие болезни зависит главным образом от иммунологического статуса макроорганизма и других факторов, обусловливающих распространение инфекции за пределы носоглотки, а также от вирулентности штампа.

Иммунитет. Данные о том, что менингококковым менингитом заболевают преимущественно дети, свидетельствуют в пользу того, что у большинства лиц в течение первых 10-летий жизни вырабатывается естественный иммунитет. Между восприимчивостью к менингококковому заболеванию и отсутствием в сыворотке бактериальных антител существует корреляция, при этом у большинства взрослых определяются антитела к патогенным штаммам возбудителя. Естественная иммунизация является, по-видимому, результатом бессимптомного носительства менингококков в носоглотке. В результате вырабатываются антитела не только

к инфицирующему штамму возбудителя, но и перекрестно реагирующие даже после колонизации менингококками из других групп. Обычно в результате менингококкового менингита или менингококкемии возникает группоспецифичсский иммунитет, при этом отмечались случаи рецидива менингококкового заболевания. Дефицит компонентов комплемента С6, С7 или С8 относится к серьезным факторам риска в отношении рецидива бактериемии, вызванной патогенными штаммами нейссерий, причем значительно чаще у лиц, впервые заболевших менингококковой инфекцией, чем среди популяции в целом.

Патогенез. Первичным очагом менингококковой инфекции служит носоглотка. В большинстве случаев инфекция носоглотки протекает в субклинической форме, однако иногда определяется местный воспалительный процесс с умеренными клиническими проявлениями. Из носоглотки менингококки распространяются с кровотоком, после этого, как правило, менингококковое заболевание проявляется клинически. Гнойный менингит представляет собой форму метастатической инфекции, либо протекающей на фоне менингококкемии, либо представляющей собой основной синдром. Иногда более обширный воспалительный процесс проявляется острым диффузным энцефалитом.

Несмотря на то что вызывающие повреждение тканей механизмы неизвестны, некоторую роль в этом, по данным экспериментов на лабораторных животных, понидимому, играет эндотоксин, сходный по биохимическим й биологическим свойствам с эндотоксинами кишечных бактерий. Он, возможно, вызывает гипотензию и сосудистый коллапс, которые отмечаются при молниеносной форме менингококкемии, и, вероятно, играет роль в патогенезе пурпуры и кровоизлияний во внутренние органы. Тромбозы кожных венул, синусоидов надпочечников, а также капилляров почечных клубочков чаще всего встречаются у умерших от молниеносной формы менингококкемии, причем они весьма сходны с патологическими изменениями при экспериментальном феномене Шварцманна, вызванном введением эндотоксина.

Клинические проявления. У 90 -95 % больных с менингококковои инфекцией определяют менингококкемию и/или менингит.

Менингококкемия. У 30—50 % больных с клиническими проявлениями болезни выявляют менингококкемию без признаков менингита. Заболевание может начаться внезапно, однако обычно вначале появляются неспецифические продромальные симптомы: кашель, головная боль и боль в горле, после которых неожиданно резко повышается температура тела, присоединяются озноб, артралгии, а также миалгии, которые могут быть особенно выражены в. ногах и в области спины. Общее состояние больного обычно тяжелое с выраженной прострацией. На фоне высокой температуры тела, тахикардии и тахинноэ может наступить умеренная гипотензия. Однако клинические признаки шока обычно отсутствуют, за исключением молниеносных форм менингококкемии. По мере развития менингококковои бактериемии примерно у 75 % больных появляется типичная петехиальная сыпь. Часто она бывает необильной и локализуется в подмышечных впадинах, в области фланков брюшной стенки, запястий и голеностопных суставов. Нередко петехии локализуются в центре слабоокрашенных пятнистые высыпаний, причем по мере прогрессирования болезни они могут превратиться в узловатые элементы. Иногда диагноз менингококкемии может быть установлен при обнаружении грамотрицательных диплококков в соскобах из этих узлов. В тяжелых случаях развиваются пурпуры или обширные экхимозы, распространенная петехиальная сыпь или пурпура свидетельствует об очень тяжелом течении болезни. Однако отсутствие сыпи необязательно исключает возможность тяжелого заболевания.

Молниеносная менингококкемия, или синдром Уотерхауза—Фридериксена, представляет собой менингококкемию с явлениями сосудодвигателыюго коллапса и шока. Она встречается у 10—20 % больных с генерализованной менингококковои инфекцией и часто заканчивается летально. Заболевание начинается внезапно и часто уже через несколько часов больной находится в глубокой прострации. Петехии и элементы пурпуры быстро увеличиваются, при этом возможны обширные подкожные кровоизлияния. В начале заболевания, до наступления шока, отмечается генерализованный спазм сосудов; сознание больного ясное, он бледен, губы у него синюшные, руки и ноги холодные на ощупь. При наступлении шока больной впадает в коматозное состояние, у него уменьшается сердечный выброс и снижается артериальное давление, Если начинающийся

шок не распознается и не назначается в неотложном порядке соответствующее лечение, почти неизбежен летальный исход в результате сердечной и/или дыхательной недостаточности. В период выздоровления у больного можно наблюдать обильное шелушение в местах высыпаний или утрату пальцев в результате гангрены.

Хроническая меннингококцемия, редкая форма менингококковой инфекции, продолжается в течение нескольких недель или месяцев и сопровождается лихорадочным состоянием, высыпаниями на коже и артритами или артралгиями. Для нее типична перемежающаяся лихорадка, причем в периоды, когда температура тела находится в пределах нормы: это состояние может продолжаться в течение нескольких дней, общее состояние бывает удовлетворительным. Обычно сыпь состоит из макулопапулезных или полиморфных элементов, число которых то увеличивается, то уменьшается в зависимости от температуры тела, кроме того, могут появляться петехиальные или узловатые элементы. У $^{2}/_{3}$ больных в процесс вовлекаются суставы и примерно у 20 % выявляют спленомегалию. Если диагноз этой формы инфекции не устанавливается вовремя и не проводится соответствующее лечение, возможно развитие таких осложнений, как менингит, кардит или нефрит.

Менингит. Эта форма менингококковой инфекции встречается главным образом у детей в возрасте 6 мес — 10 лет. К ее самым частым симптомам относятся лихорадочное состояние, рвота, головная боль, нарушение сознания или летаргия; примерно у 25 % больных симптомы появляются внезапно, интенсивность их быстро нарастает. Однако чаще заболевание начинается с симптомов инфекции дыхательных путей и последующего ухудшения состояния больного в течение нескольких дней. У 20—40 % больных выявляют менингит без клинических признаков менингококкемии, диагноз при этом устанавливается при бактериологическом исследовании спинномозговой жидкости. Однако, если менингит сопровождается петехиальной сыпью и элементами пурпуры, следует поставить предварительный диагноз менингококковой болезни, поскольку подобная клиническая картина при других инфекциях встречается исключительно редко.

Редкие клинические проявления. Менингококки редко вызывают конъюнктивит или синусит. В прошлом первичная пневмония считалась редким проявлением менингококковой инфекции, однако за последнее время число подобных случаев увеличилось. По данным одного из исследований, были выявлены 68 больных пневмонией военнослужащих новобранцев, вызванной менингококками группы V. Сообщается также о случаях бактериального эндокардита, первичного перикардита, артрита и остеомиелита менингококковой этиологии. Очень редко менингококки бывают ответственны за болезни половых органов, клинически не отличимые от гонококковой инфекции. Менингококки все чаще выделяют из мочеполовых путей и прямой кишки больных обоего пола при клинических проявлениях болезни или без них.

Данные лабораторных исследований. За исключением бактериологических данных, результаты лабораторных анализов имеют небольшую ценность при диагностике менингококковой инфекции. Число сегментоядерных лейкоцитов обычно составляет 12—40 $\cdot$ 10^{9}/л, однако при менингококкемии оно может оставаться в пределах нормы или уменьшено. Больные с анемией встречаются редко, концентрация электролитов в сыворотке и мочевины в крови бывает в пределах нормы, если заболевание не осложняется шоком. У больных с выраженными геморрагическими проявлениями может отмечаться тромбоцитопения и снижается уровень циркулирующих факторов свертывания крови в результате диссеминированного внутрисосудистого свертывания. При менингите повышается давление спинномозговой жидкости, в ней обычно определяют 0,1—40- 10^{9}/л сегментоядерных нейтрофилов. Количество белка увеличено, а концентрация глюкозы почти всегда бывает менее 350 мг/л и часто колеблется между 0 и 100 мг/л.

Часто менингококки высевают из крови или спинномозговой жидкости, а иногда и из содержимого участков пораженной кожи или суставов. Кроме того, грамотрицательные диплококки могут быть обнаружены в окрашенных мазках, приготовленных из содержимого петехиальных элементов или лейкоцитов периферической крови больного с менингококкемией. Менингококковый менингит при исследовании мазка спинномозговой жидкости диагностируется примерно у половины больных, однако и в этих случаях количество внутриклеточно расположенных микроорганизмов бывает небольшим и они с трудом обнаруживаются.

Осложнения. У 5—20 % больных с менингококковой инфекцией появляются герпетические высыпания на губах. При проведении соответствующего лечения другие виды осложнений, которые могут быть результатом вовлечения в процесс структур нервной системы или вторичных очагов инфекции, встречаются редко и часто преходящи. В остром периоде менингита у 10—20% больных происходят приступы судорог или наступает глухота, однако эпилепсия после него отмечается редко, а частота необратимого поражения VIII пары черепных нервов, вероятно, не превышает 5 %. В редких случаях определяют нейропатию периферических нервов, паралич черепных нервов и гемиплегию, однако они обычно полностью нивелируются в течение 2-- 4 мес. Очень редки случаи развития гидроцефалии и тромбоза венозных синусов, которые в прошлом часто осложняли менингококковый менингит. После перенесенного менингита некоторые больные в течение нескольких месяцев предъявляют жалобы на приступы головных болей, эмоциональную лабильность, бессонницу, боли в спине, ухудшение памяти и на невозможность сосредоточиться. Остается неясным, какие органические изменения лежат в их основе, однако они обычно исчезают через 1 2 года после перенесенного заболевания.

К частым метастатическим осложнениям (у 2-10% больных) при менингококкемии относится артрит. Как правило, в процесс вовлекается несколько суставов, причем признаки артрита могут появиться лишь после начала лечения по поводу менингита или менингококкемии. В суставной жидкости обычно содержится большое число гранулоцитов, однако менингококки обнаруживаются редко. Если посевы содержимого суставной полости стерильны, возможно, в патогенезе артрита играют роль иммунологические механизмы. Весьма редки случаи необратимых изменений суставов.

Очень редко стали встречаться и больные с другими гнойными осложнениями после начала широкого применения антибиотиков. Иногда выявляют пневмонию, однако неясно, вызвана она менингококками или другой сопутствующей бактериальной флорой. Исключительно редки случаи бактериального эндокардита, однако у многих умерших от менингококковой инфекции при аутопсии определяют миокардит. Механизм вовлечения в процесс миокарда неизвестен, однако сердечная недостаточность может быть важным фактором в патогенезе шокового синдрома при менингококкемии. Примерно у 5 % больных выявляют шум трения перикарда или электрокардиографические признаки перикардита, очень редко может развиться гнойный перикардит.

Диагностика. Основанием для диагностики менингококковой инфекции служит обнаружение менингококков в посевах крови, спинномозговой жидкости, соскобов с элементов сыпи у больного с типичной клинической картиной. Весьма ценно для диагностики менингококкового менингита обнаружение лнтигена в спинномозговой жидкости с помощью реакций латексагглютинации или встречного иммуноэлектрофореза. Однако с их помощью не выявляются антигены возбудителей группы В. Выделение менингококков из носоглотки не дает само по себе основания для диагноза менингококковой инфекции.

Менингококковую болезнь необходимо дифференцировать по существу лишь от немногих заболеваний. Если менингококковый менингит протекает без признаков бактериемии, его клинические проявления те же, что и при менингитах другой этиологии. Иногда клинику менингококкемии могут напоминать высыпания при банальных вирусных инфекциях, микоплазменные инфекции, пятнистая лихорадка Скалистых гор (см. гл. 148), а также пурпура при васкулитах.

Лечение. При подозрении на менингококковую инфекцию или установлении этого диагноза следует как можно раньше начать антибиотикотерапию. Препаратом выбора служит пенициллин G, который следует вводить внутривенно. Суточная доза при менингите у взрослых составляет 12 24 млн ЕД, а у детей 16 млн ЕД/м^2. При изолированной менингококкемии можно назначать 5—10 млн ЕД/сут, поскольку в таких случаях нет необходимости обеспечивать высокий уровень антибиотика в спинномозговой жидкости. Если лечение в этих дозах продолжается в течение не менее 7 дней или 4—5 сут после нормализации температуры тела, заболевание рецидивирует крайне редко. Менингококки чувствительны к хлорамфениколу (левомицетин), однако его следует назначать только тогда, когда у больного имеется аллергия к пенициллину. В этом случае приемлемой альтернативой служит дробное введение левомицетина гемисукцина-

та в суточной дозе 4,0-- 6,0 г (взрослому). Есть сообщения о лечении небольшого числа больных менингококковым менингитом некоторыми препаратами цефалоспоринов третьего поколения (см. гл. 88), однако их не следует широко использовать до тех пор, пока не будут проведены более обширные клинические исследования их эффективности. Ввиду того что значительная часть выделенных менингококков устойчива к сульфаниламидам, их не следует назначать изолированно при неменингококковых инфекциях; их сочетание с пенициллином не дает никаких преимуществ.

Наряду с лечением противобактериальными препаратами больные с менингококковой инфекцией должны получать поддерживающее лечение. Очень важно обеспечить поддержание водно-электролитного равновесия и предупредить респираторные осложнения у больного, находящегося в коматозном состоянии. При шоке следует обеспечить усиление перфузии внутренних органов путем создания адекватного внутрисосудистого объема, коррекции сердечной недостаточности и поддержания артериального давления на должном уровне. Сосудоактивные препараты следует использовать в зависимости от патофизиологических нарушений. Их легче всего можно определить путем тщательного наблюдения за давлением, газовым составом артериальной крови, сердечным выбросом, периферическим сосудистым сопротивлением, давлением в легочной артерии и артериовенозной разницей кислорода. Возможным показанием для назначения норадреналина служит выраженная гипотензия. Однако, если основная задача заключается в усилении перфузии тканей, вероятно, более эффективным средством в этом случае будет препарат типа дофамина. При сердечной недостаточности следует назначать диуретики и сердечные гликозиды. При выявлении диссеминированного внутрисосудистого свертывания можно попытаться провести лечение гепарином, цельной кровью или фибриногеном, однако при этом не следует ожидать выраженного положительного результата. В этих случаях могут быть полезны большие дозы глюкокортикоидов, что рекомендуется при септическом шоке (см. гл. 86), однако применение небольших замещающих доз вряд ли целесообразно.

Профилактика. В связи с широким распространением менингококков, устойчивых к действию сульфаниламидов, проводились поиски альтернативных методов профилактики менингококковой инфекции. Полйсахаридные антигены с высокой относительной молекулярной массой менингококков, относящихся к серологическим группам Л, С, V и W 135, после подкожного введения стимулируют выработку группоспецифических бактерицидных антител. В настоящее время для борьбы с эпидемиями доступна четырехвалентная вакцина, содержащая упомянутые антигены. Рутинную иммунизацию рекомендуется проводить только лицам из групп высокого риска. До сих пор не удалось получить эффективную вакцину против менингококков группы В.

Химиопрофилактику следует назначать лицам, тесно контактировавшим с больным при спорадическом случае менингококковой инфекции. Если выделенный от больного возбудитель чувствителен к сульфаниламидам, рекомендуется профилактический прием одного из препаратов этой группы в течение 2 дней. При отсутствии данных о чувствительности возбудителя или его устойчивости к сульфаниламидам рифампицин в дозе 600 мг через каждые 12 ч в течение 2 сут у взрослых и 5—10 мг/кг с теми же интервалами у детей, возможно, прервет временно состояние бактерионосительства и уменьшит распространение менингококков.

В связи с доступностью эффективной вакцины ее рекомендуется использовать в качестве дополнительного средства при проведении химиопрофилактики среди лиц, имевших бытовые или другие тесные контакты с больным при спорадическом случае менингококковой инфекции.

Прогноз. До начала эры антибиотиков менингококковый менингит и менингококкемия почти неизбежно заканчивались смертью больного. В США при своевременно начатом и соответствующем лечении уровень смертности при менингите без молниеносной менингококкемии достиг менее 10%, при этом редко стали встречаться больные с остаточными неврологическими нарушениями. Уровень летальности при молниеносной форме инфекции остается высоким, главным образом в связи с тем, что больные к моменту начала лечения часто уже находятся

в состоянии необратимого шока. В большинстве случаев смерть наступает в течение 24—48 ч с момента поступления больного в клинику, при этом возможность смерти в течение нескольких часов после заражения менингококками совершенно здорового человека остается одной из самых грозных характеристик этой инфекции.

Список литературы

Band J. D. et al. Trends in meningococcal disease in the United States, 1975-1980. — J. Infect. Dis., 1983, 148, 754.

Black J. R. et al. Neisserial antigen H. 8 is immunogenic in patients with disseminated gonococcal and meningococcal infections.—J. Infect. Dis., 1985, 151, 650.

Buchan H. et al. An outbreak of meningococcal disease: implications for community medicine. - NZ. Med. J., 1984, 97, 860.

Centers for Disease Control Meningococcal vaccines. — Mortr. Mort. Weekl Report, 1985, 34, 255.

Ross S. C. et al. Complement deficiency states and infection: Epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. — Medicine, 1984, 63, 243.

ГЛАВА 104

ГОНОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Кинг К.Холмс (King K.Holmes)

Определение. Гонорею, инфекцию цилиндрического и переходного эпителия, вызывают гонококки рода нейссерий. Это наиболее известное инфекционное заболевание в США. К анатомическим структурам, которые могут служить непосредственной мишенью для гонококков, относятся мочеиспускательный канал, прямая кишка, конъюнктива, глотка и слизистая оболочка шейки матки. Локальные осложнения проявляются эндометритом, сальпингитом, перитонитом и бартолинитом у женщин, периуретральным абсцессом и эпидидимито'м у мужчин. Из системных гонококковых заболеваний вследствие гонококкемии следует иметь в виду артриты, дерматиты, эндокардиты, менингиты, а также миоперикардиты и гепатиты.

Этиология. Гонококки представляют собой грамотрицательные кокки, обычно располагающиеся парами с несколько уплощенными, обращенными друг к другу поверхностями. Микроорганизм растет в виде оксидазоположительных колоний и отличается от других представителей рода нейссерий способностью утилизировать глюкозу и неспособностью утилизировать мальтозу, сахарозу и лактозу. Гонококк вызывает специфические иммунологические реакции.

В колониях, выросших в течение 20 ч после посева клинического материала, обнаруживаются микроорганизмы, покрытые фимбриями (волоски). По мере роста внешний вид колоний изменяется в связи с утратой волосков. Микроорганизмы, покрытые волосками, у мужчин-добровольцев вызывают инфекцию и уретрит после их введения в мочеиспускательный канал, тогда как микроорганизмы, не покрытые волосками, инфекцию не вызывают. С помощью волосков микроорганизм прикрепляется к эпителиальным клеткам, волоски же препятствуют его фагоцитозу нейтрофилами. Процесс отталкивания покрытых волосками гонококков от непокрытых ими называется фазой вариации и опосредуется хромосомной перестройкой. Каждый волосок состоит из цепочки повторяющихся белковых субъединиц, относительная молекулярная масса которых составляет 20 000. Эти субъединицы состоят из постоянных и изменяющихся участков. Последние склонны к быстрым антигенным вариациям in vitro и in vivo. Антигенные вариации субъединиц позволяют гонококкам быстро прикрепляться к различным типам эпителиальных клеток и уклоняться от ответной реакции на них антител макроорганизма.

Трехслойная наружная мембрана гонококков содержит несколько классов протеинов, в том числе классы 1, II, III и липополисахарид (рис. 104-1). Считается также, что протеин II класса, подобно субъединицам, функционирует как

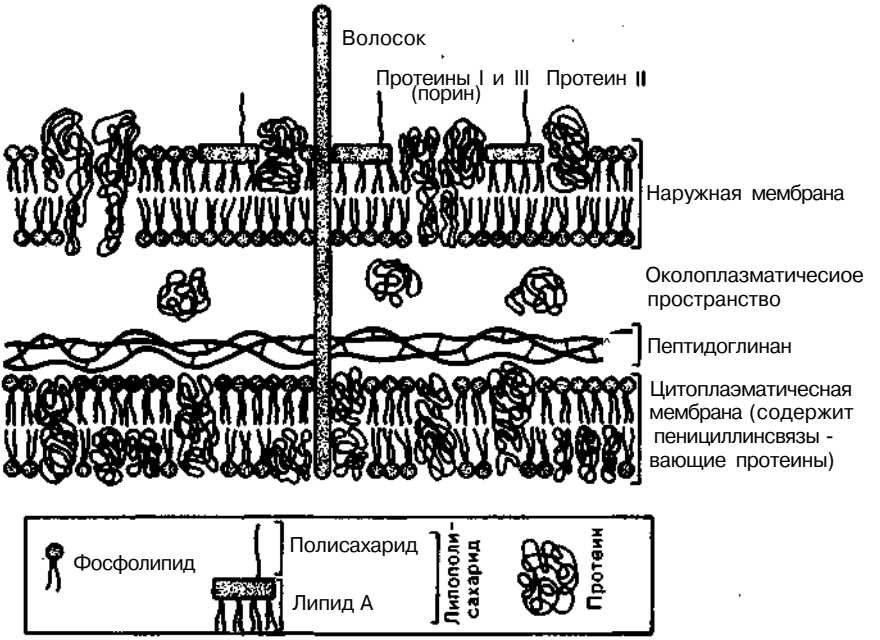

Рис. 104-1. Схематическое изображение оболочки гонококка, в которой представлены структуры, влияющие, как полагают, на патогенетические и антигенные свойства, чувствительность к противобактериальным препаратам.

связующая субстанция, опосредуя прикрепление гонококков к различным типам эпителиальных клеток человека. Как и субъединицы, отдельные штаммы гонококков могут выбирать или не выбирать передачу протеина II в разное время тем же штаммом. Присутствие или отсутствие протеина II также влияет на морфологию колоний. Протеин II может влиять на объединение групп гонококков, что четко определяется в окрашенных по Граму мазках отделяемого из мочеиспускательного канала.

Непрозрачность колоний свидетельствует о том, что гонококки выделяют протеин II. Они преобладают среди штаммов, выделяемых из содержимого мочеиспускательного канала у мужчин и из отделяемого шеечного канала матки у женщин в середине менструального цикла. В прозрачных колониях гонококки не содержат протеин П. Они преобладают среди штаммов, выделенных из отделяемого половых путей у женщин во время менструации, из крови, синовиальной жидкости и маточных труб.

Протеин I (относительная молекулярная масса 32 000—36 000) — это основной в количественном отношении протеин наружной мембраны, представленный в ней в виде тримера, агрегированного с протеином III. Молекулы протеина I действуют как поры, образуя трансмембранные каналы, через которые осуществляется обмен гидрофильных молекул с наружной мембраной. Установлено, что молекулы протеина I быстро передвигаются от наружной мембраны гонококка к более жидкой цитоплазматической мембране клеток человека. Этот процесс может инициировать эндоцитоз генококков, представляя собой первый этап их внедрения в эпителий.

Липополисахарид гонококков содержит липид А и ядро олигосахарида, но не имеет повторяющихся боковых полисахаридных цепей. До настоящего времени в гонококках не обнаружены капсульные полисахариды, но выявлены высокомоле-

кулярные поверхностные полифосфаты, выполняющие функции, присущие в других микроорганизмах полисахаридам капсулы.

Типирование гонококков. Штаммы гонококков можно типировать на основании их потребности в питательных веществах (ауксотипирование) или вариаций протеина 1 в поверхностном антигене. В отличие от волосков и протеина II экспрессируемый любым штаммом гонококка протеин I антигеностабилен, хотя выделенные различными штаммами протеины I отличаются значительной антигенной гетерогенностью. Существуют два вида протеина I, известные как IA и IB, причем отдельные штаммы содержат либо протеин IA, либо протеин IB, но не оба протеина одновременно. Для классификаций гонококков могут использоваться многоклональные антитела к различным эпитопам протеина IA и IB. С их помощью гонококки можно классифицировать на большое количество сероваринтов, известных под названием сероваров от IA1 до IB 18 и от IB1 до IB28.

Эпидемиология. Единственным естественным хозяином гонококков служит человек. В США ежегодная возрастно-специфическая заболеваемость гонореей утраивалась с 1963 по 1978 г., когда число зарегистрированных случаев достигло 1 млн и, вероятно, то же число осталось незарегистрированным. На протяжении этого периода заболеваемость гонореей быстрее всего увеличивалась среди молодых женщин европеоидной популяции. После 1978 г. уровень заболеваемости ежегодно постепенно снижался вплоть до 1984 г., когда было зарегистрировано 879 000 больных. В 1985 г. он вновь неожиданно повысился на 5 %. Это повышение было зарегистрировано только среди гетеросексуалистов, среди гомосексуалистов заболеваемость гонореей (и сифилисом) продолжает быстро снижаться из-за боязни заражения СПИДом и уменьшения числа беспорядочных половых связей. Повышение уровня заболеваемости гонореей среди гетеросексуалистов необъяснимо, но в некоторой степени на него может влиять перераспределение усилий здравоохранения от борьбы с гонореей к борьбе с другими передающимися половым путем заболеваниями, такими как СПИД.

Известно, что уровень заболеваемости гонореей и ее распространенность зависят от возраста, пола, способа полового сношения, расовой принадлежности, социально-экономического статуса, супружеского статуса, места проживания в городе и уровня образования. Все эти факторы из группы риска и влияют на сексуальное поведение, поведение во время болезни и возможность оказания медицинской помощи. Из числа сексуально активных лиц чаще всего заболевают подростки, лица не европеоидной популяции, мало обеспеченные, с низким уровнем образования, проживающие в больших городах, а также холостые, т. е. практически одинокие. Все они составляют «стержневую грунпу> «эффективных распространителей», которые играют непропорционально активную роль в распространении гонореи. Наиболее высока заболеваемость среди мужчин, но среди заболевших превалируют женщины. Частота заболевания женщин в США настолько высока, что для выявления больных в возрасте 30 лет и младше без очевидной симптоматики, но относящихся к группам высокого риска в силу их сексуального поведения или перечисленных демографических факторов широко пропагандируется рутинное культуральное исследование отделяемого из шеечного канала матки. Однако значительно более достоверным следует считать метод выявления контактов, который значительно более эффективен в борьбе с гонореей, чем метод рутинных посевов шеечного содержимого. Этот метод дорогостоящ и не позволяет установить наиболее вероятного переносчика инфекции. Единственная наиболее важная аксиома в эпидемиологии этого заболевания заключается в том, что гонорея обычно распространяется носителями, у которых отсутствуют выраженные симптомы болезни или которые не придают им значения. Мужчины или женщины, у которых заболевание проявляется симптоматикой, как правило, имели контакт с носителем в недавнем прошлом. Последних необходимо выявить и подвергнуть лечению в целях предупреждения реинфекции.

Известно, что существуют интересные регионарные различия в устойчивости гонококков к антибиотикам. В 1976 г. *и* двух разных регионах Земного шара почти одновременно появились штаммы гонококков, продуцирующие пенициллиназу и полностью устойчивые к пенициллину и ампициллину. Они были выделены в клиниках Англии, куда они, по всей вероятности, были импортированы из Западной Африки, и в США, куда больные попали с Филиппин. Продуцируемые этими штаммами р-лактамазы закодированы на малых плазмидах, идентичных плазмидам

палочки инфлюэнцы. Штаммы гонококков, продуцирующие пенициллиназу, были впервые обнаружены, а затем распространились в тех регионах, в которых исключительно широко распространена проституция и возможно проведение лечения недостаточно эффективными дозами антибиотиков. В настоящее время штаммы гонококков, продуцирующие пенициллиназу, составляют 50 % и более от всех гонококков, выделяемых у больных многих регионов Африки и Азии, а также США (штаты Майами, Нью-Йорк, Лос-Анжелес) и Европы. Столь же важно распространение гонококков с опосредованной хромосомами лекарственной устойчивостью к пенициллину и тетрациклину. Их относят к хромосомно-опосредованным устойчивым штаммам гонококков. С помощью ауксо- и серотипирования с применением моноклональных антител показано, что у больных, проживающих в городе средних размеров, обычно определяют 60 -100 штаммов гонококков к ним постоянно присоединяются новые штаммы. На этом фоне выявляются очаговые вспышки заболевания, вызванные штаммами гонококков, продуцирующими пенициллиназу, и штаммами с хромосомно-опосредованной лекарственной устойчивостью, принадлежащими к одному ауксотипу-серовару. Именно на борьбе с этими штаммами иногда с успехом сосредоточиваются усилия здравоохранения.

Клинические проявления. Клинический спектр гонококковых инфекций зависит от места внедрения инфекции, ее продолжительности, вирулентности штамма, наличия или отсутствия локального или системного распространения микроорганизма. Не установлено влияние на клинику заражающей дозы, особенностей чувствительности макроорганизма, а также сопутствующей инфекции, вызванной хламидиями и другими генитальными возбудителями.

Гонорея у мужчин. Инкубационный период при гонококковом уретрите у мужчин составляет обычно 2—7 дней с момента заражения, хотя нередко он бывает более продолжительным, а в некоторых случаях симптоматика отсутствует. Так, при проведении одного из исследований был выделен особо «привередливый» ауксотип возбудителя, отличавшийся повышенными требованиями к питательным веществам. Этот ауксотип гонококка был выделен у 96 % больных, у которых симптомы заболевания отсутствовали, и у 40 %, у которых они были развернуты. К симптомам гонорейного уретрита относятся гнойные выделения из мочеиспускательного канала обычно на фоне дизурии, учащенного мочеиспускания и эритемы вокруг наружного отверстия. Несмотря на то что типичные гнойные выделения появляются приблизительно у 90—95% мужчин с гонококковым уретритом, большинство из них проходят курс лечения и, таким образом, исключаются из числа лиц, являющихся резервуаром инфекции. Из всех инфицированных мужчин у $^2/_3$ симптоматика болезни отсутствует или они не принимают ее во внимание и служат основным источником передачи инфекции женщинам. С момента заражения до начала лечения симптомы уретрита сохраняются в среднем около 8 нед, а у 5—10% нелеченых мужчин выявляют односторонний эпидидимит. В настоящее время больные с ним встречаются редко (см. далее), а больные с гонококковым простатитом почти не встречаются. К другим редко встречающимся местным осложнениям относятся паховый лимфаденит, отек полового члена в результате дорсального лимфангита или тромбофлебита, подслизистый «мягкий» воспалительный инфильтрат стенки мочеиспускательного канала, периуретральный абсцесс или свищ, одностороннее воспаление или абсцесс куперовой железы (бульбоуретральная железа, которая при пальпации определяется между I и II пальцами, если II палец введен в анальный канал, а I находится спереди на области промежности) и совсем редко воспаление семенных пузырьков (везикулит).

У мужчИн-гомосексуалистов распространена гонококковая инфекция прямой кишки и глотки. Гонококки, выделяемые от гомосексуалистов, более устойчивы к нротивобактериальным препаратам, чем обнаруживаемые у гетеросексуа л истов. Вероятно, это можно объяснить тем, что у последних некоторые высокочувствительные типы возбудителя быстро погибают при воздействии желчных солей и жирных кислот, содержащихся в фекалиях, тогда как гонококки, выделяемые от гомосексуалистов и обладающие геном множественной лекарственной устойчивости, резистентны к желчным солям и жирным кислотам. Процесс в прямой кишке может с самого начала протекать бессимптомно или появляются боли в области зад|юго прохода и прямой кишки, зуд, тенезмы и кровянистые слизисто-гнойные выделения из прямой кишки. Для исключения других заболеваний, вызывающих аналогичные симптомы (см. гл. 90), важны данные ректоскопии и соответствую-

щих лабораторных исследований. Эти симптомы могут ослабевать и исчезать без лечения, после чего сохраняется состояние хронического бессимптомного бактерионосительства. Гонококковая инфекция глотки регистрируется примерно у 20 % гомосексуалистов и у гетеросексуальных женщин при орогенитальных контактах с мужчинами, страдающими гонококковым уретритом, и реже — у гетеросексуальных мужчин. Глоточная инфекция может сопровождаться экссудативным тонзиллитом, но чаще протекает бессимптомно. Обычно бессимптомная инфекция разрешается спонтанно через несколько недель даже без лечения.

Гонорея у женщин. У женщин острая неосложненная гонорея часто сопровождается дизурией, учащенным мочеиспусканием, увеличением количества выделений из влагалища за счет экссудативного эндоцервицита (воспаление шейки матки), нарушением менструального цикла, неприятными ощущениями в области прямой кишки и заднего прохода. В то время как у молодых мужчин дизурия и учащенное мочеиспускание вызывают подозрение на гонококковый уретрит, у молодых женщин эти симптомы часто автоматически расцениваются как проявления цистита. На самом же деле некоторые больные, у которых не определяется бактериурия, страдают гонококковым или хламидиозным уретритом. Молодых женщин, предъявляющих жалобы на дизурические явления, необходимо тщательно обследовать, обращая внимание на состояние тазовых органов. При надавливании на мочеиспускательный канал через переднюю стенку влагалища в области лобкового сочленения из мочеиспускательного канала может появиться отделяемое, из которого следует приготовить окрашенный по Граму мазок и произвести его культуральное исследование. Молодых женщин со стерильной пиурией |(10 нейтрофилов и более в поле зрения при Х100) в мазке из отцентрифугировашюго осадка средней порции мочи при отсутствии уропатогенной флоры] необходимо обследовать на предмет выявления гонококковой или хламидиозной инфекции. Острые симптомы гонококкового уретрита у женщин могут купироваться спонтанно или в результате применения недостаточно эффективных доз сульфаниламидных препаратов или мочевых антисептиков. Процент больных гонореей женщин, у которых никогда не проявлялись симптомы заболевания, остается неустановленным.

При бессимптомной гонококковой инфекции в процесс чаще всего бывает вовлечена шейка матки, реже мочеиспускательный канал, область заднего прохода, глотка. Инфекция шейки матки на маточные трубы распространяется не менее чем у 15 % женщин, обычно вскоре после заражения или во время менструации. Это сопровождается развитием острого эндометрита с нарушением менструального цикла, болями в нижних отделах живота по средней линии как самостоятельных, так и при пальпации, впоследствии развитием острого сальпингита, основного осложнения- гонореи. Предполагается, что примерно у половины женщин вскоре после заражения развиваются признаки воспаления тазовых органов. Сопутствующая хламидиозная инфекция может способствовать увеличению его частоты. Распространение инфекции может привести к развитию пельвиоперитонита, сопровождающегося тошнотой и рвотой, а также к развитию абсцесса в полости малого таза. При раннем начале (до развития воспалительной гонорейной опухоли яичников) лечения противобактериальными средствами нормализуется функция маточных труб и восстанавливается способность к зачатию почти у всех женщин с гонококковым сальпингитом. Однако, если до начала лечения успевает развиться заметная припухлость придатков, у 15—25 % женщин отмечается двустороннее воспаление маточных труб.

Распространение гонококков или хламидий в верхние отделы брюшной полости может вызвать перигепатит (синдром Фитц-Хью—Куртиса), проявляющийся болями и болезненностью при пальпации в правом верхнем квадранте живота или двусторонними болями, а иногда и шумом трения печени.

Острое воспаление больших (бартолиновые) желез влагалища обычно бывает односторонним и чаще всего обусловлено гонококковой инфекцией. При острой инфекции проток железы окружен красным ореолом и в задней трети большой половой губы заметно выделение гноя. Закупорка протока приводит к абсцедированию железы. Активная гонококковая инфекция редко заканчивается ее хроническим кистозом.

Гонорея у детей. В процессе прохождения плода по родовым путям больной женщины гонококк может инфицировать его конъюнктиву, глотку, дыхательные

пути или анальный канал. Риск заражения повышается при затянувшемся разрыве околоплодных оболочек. Профилактика гонококкового рфтальмита с помощью глазных капель в виде 1 % нитрата серебра привела к тому,, что наиболее распространенной его формой у новорожденных стал конъюнктивит, вызванный хламидинми. Поскольку у новорожденных и детей грудного возраста недостаточно количество бактерицидных IgM-антител к гонококку, они могут быть особенно подвержены риску бактериемии. В течение первого года жизни гонококковая инфекция обычно бывает результатом случайного заражения взрослым, причем ее входными воротами служат глаза или влагалище. У девочек в возрасте от 1 года до наступления периода полового созревания гонорея часто проявляется в виде вульвовагинита, нередко в результате развратных действий со стороны больного родственника. В таких случаях возникает необходимость в судебно-медицинском процессе и консультативной оценке состояния здоровья ребенка. Ауксо- и ссротипирование штаммов возбудителя, выделенных от жертвы сексуального нападения и от обвиняемого в его совершении, используются как доказательство имевшего место насилия.

Диссеминированная гонококковая инфекция. Частота случаев заболевания варьирует в зависимости от времени и места и особенно от частоты встречаемости в конкретном регионе штаммов гонококка, способных вызывать бактериемию. Приблизительно $^{2}/_{3}$ больных диссеминированной гонококковой инфекцией составляют женщины, а симптомы бактериемии часто проявляются у них впервые во время менструации. У большинства больных гонококкемией мужчин и женщин симптомы урогенитальной, аноректальной или фарингеальной гонококковой инфекции отсутствуют.

Опосредованная комплементом бактерицидная активность (см. далее) обеспечивает достаточно эффективную защиту от гонококковой бактериемии.

Для больных типичны симптомы и признаки либо гонококке.мии, либо гнойного артрита (один или два сустава). Начало гонококкемии характеризуется повышением температуры тела, полиартралгиями и папулезными, петехиальными, пустулезными, геморрагическими или некротическими кожными высыпаниями. Обычно на коже дистальных отделов рук и ног появляется 3—20 подобных участков. Гонококки можно выявить с помощью иммунофлюоресцирующей окраски примерно в $^{2}/_{3}$ из них.

Первоначально поражение суставов характеризуется ограниченным воспалением сухожильного влагалища, вовлекающим в процесс несколько асимметричных суставов. Чаще это бывают лучезапястные суставы, суставы пальцев, коленные и голеностопные. Иногда в этот период в организме выявляют циркулирующие иммунные комплексы. Уровни сывороточного комплемента находятся в пределах нормы (за исключением лип с дефицитом комплемента), а роль иммунных комплексов остается неустановленной. Продолжительность гонококкемии при отсутствии лечения может варьировать. Системные ее проявления могут спонтанно купироваться в течение недели. Вместо них может развиться септический артрит, часто даже без предшествующих повышения температуры тела, полиартралгий или кожных высыпаний. Затем в области одного или очень часто нескольких суставов! усиливаются боли и отечность, в суставной полости синовиальная жидкость становится гнойной, и, если лечение откладывается, деструкция сустава прогрессирует.

Циркулирующие в сыворотке здорового человека IgM-антитела к гонококковому липополисахариду проявляют в присутствии комплемента бактерицидную активность в отношении большинства штаммов гонококков. В то же время гонококки, выделенные от больных с диссеминированной гонококковой инфекцией, стабильно устойчивы к воздействию сыворотки здорового человека. Гонококки этих штаммов обычно содержат в своем составе протеин IA и высокочувствительны к пенициллину. Для их роста часто требуются аргинин, гнпоксантин и урацил, поэтому их относят к AHU ауксотипу. Больные с дефицитом C5, C6, C7 и C8 компонентов комплемента чрезвычайно подвержены гонококк- и менингококкемии, потому что у них невозможно поддержание в сыворотке бактерицидной концентрации в отношении гонококков и менингококков. Гонококки, выделенные от больных с воспалением сухожильных влагалищ и кожными высыпаниями, более устойчивы к воздействию пула сывороток здоровых лиц, чем штаммы, выделенные от больных с гнойным артритом. Все это позволяет предположить, что эти два отличаю-

щиеся по клиническим проявлениям синдрома диссеминированной гонококковой инфекции обусловлены возбудителями с разными свойствами.

Вероятность выделения возбудителя из крови методом посева через 48 ч с момента начала заболевания уменьшается, а возможность его выделения из синовиальной жидкости увеличивается по мере удлинения срока заболевания. Так, из выпотов, полученных на ранних этапах болезни, в которых определяется менее 20 • 10^9/л лейкоцитов, гонококки высеваются редко, тогда как из выпотов, в которых число лейкоцитов превышает 80 • 10^9/л, их высевают с большим постоянством. В то же время у одного и того же больного гонококки редко высеваются из крови и синовиальной жидкости.

К другим частым проявлениям диссеминированной гонококковой инфекции относятся вялые миоперикардиты и токсические гепатиты, к редким, но тяжелым — эндокардит и менингит. Развитие эндокардита можно предположить при появлении патологических или изменяющихся сердечных шумов, выраженных проявлениях эмболии, тяжелом миокардите, нарушении функции почек или необычно большом количестве кожных высыпаний.

Патогенез. Патогенез гонореи был определен быстро. Эпидемиологические данные позволяют предположить, что после однократной экспозиции инфицируются всего '/з мужчин. В эксперименте установлено, что для развития гонококковой инфекции мочеполовых путей у 50 % мужчин потребовалось 10' микробных тел. Факторы, усиливающие устойчивость к инфекции, неизвестны. Естественные обитатели мочевых путей и влагалища, такие как Candida albicans, эпидермальные стафилококки и определенные типы молочнокислых бактерий, могут угнетать рост гонококков in vitro и могут обеспечить некоторую резистентность in vivo. На поверхности слизистых оболочек присутствует лактоферрин, необходимый для роста гонококков как источник железа. Штаммы гонококка AHU мало используют лактоферрин. Этим можно объяснить их тенденцию вызывать бессимптомные поражения слизистых оболочек. Гонококки повреждают эпителиальные клетки, секретирующие слизь; последняя может служить физическим препятствием для гонококков или оказывать на них конкурирующее угнетающее действие, что препятствует их воздействию на рецепторы клеток-мишеней.

Прикрепление гонококков к клеткам слизистых оболочек частично опосредуется их волосками и протеином П. Специфические местные антитела к волоскам могут частично блокировать прикрепление гонококков. Волоски препятствуют также фагоцитозу гонококков нейтрофилами, а антитела к ним обладают свойствами опсонинов. Продуцируемый патогенными иейссериями фермент IgAl-протеаза, инактивирующий slgAl, может препятствовать проявлению опосредованной IgA активности, направленной против адгезии, что приводит к усилению прикрепления микроорганизма к клетке.

После прикрепления к цилиндрическому или переходному эпителию гонококки проникают через его клетки или между ними в расположенную под ним соединительную ткань. Перенос гонококкового протеина I в клетки макроорганизма может вызывать начало их эндоцитоза. Гонококковые липонолисахарид и пептидогликан оказывают токсическое воздействие на культуру клеток маточных труб. Кроме того, гонококки продуцируют протеазы, фосфолипазы и эластазы, которые могут играть роль в патогенезе инфекции. В подэпителиальных тканях и в крови гонококки, вероятно, взаимодействуют с сывороточными антителами, включая естественные IgM-антитела к липополисахаридным антигенам, с хемотаксическим фактором C5a и атакующим бактерицидным комплексом C5Ь—C9. Включение атакующего комплекса в наружную мембрану чувствительных к сыворотке гонококков приводит к их клеточному лизису. Несмотря на то что атакующий комплекс образуется и в тех случаях, когда взаимодействие гонококков с сывороткой характеризуется ее стабильной резистентностью, внедрение комплекса в наружную мембрану, которая имеет необычную конфигурацию, не приводит к быстрому лизису клеток. Более того, оказывается, что в сыворотке человека также содержатся IgG-антитела, направленные против протеина III, блокирующего бактерицидные свойства IgM-антител в отношении штаммов гонококка со стойкой резистентностью к сыворотке. Гибель гонококков внутри фагоцитировавших их нейтрофилов спорна. Во время размножения in vivo гонококки, по-видимому, вырабатывают фенотипическую сывороточную резистентность и устойчивость к опосредованному нейтрофилами

киллингу. Механизмы, ответственные за эти фенотипические изменения, практически не известны.

Распространение гонококков из шейки матки в эндометрий и маточные трубы может в значительной мере интенсифицироваться у женщин, пользующихся внутриматочными и принимаемыми внутрь противозачаточными средствами. К другим факторам, увеличивающим риск восходящего интраканаликулярного распространения инфекции с шейки матки и, по всей вероятности, предрасполагающим к бактериемии, относится менструация. Следовательно, предрасположенность к гонорее, восходящей воспалительной инфекции органов малого таза и гонококкемии зависит от комплекса взаимодействующих факторов макроорганизма и вирулентности микроорганизма.

Дифференциальная диагностика. Гонококковая инфекция проявляется некоторыми синдромами, которые отмечаются и при других инфекциях или стимулируют заболевание другой этиологии. Это особенно относится к инфекциям, вызываемым возбудителями трахомы, по эпидемиологии и клиническим проявлениям очень напоминающим гонококковую инфекцию. Дифференциальная диагностика при уретрите, эпидидимите и проктите у мужчин, при вагините и цервиците у женщин, а также остром артрите у лиц молодого возраста приведена в гл. 90, а при воспалительных заболеваниях тазовых органов — в гл. 91.

Данные лабораторных исследований. Диагноз гонореи, основанный на результатах исследования окрашенного по Граму мазка из отделяемого уретры или шеечного канала матки, считается установленным при выявлении типичных по морфологии грамотрицательных диплококков внутри лейкоцитов. Он сомнителен, если в мазке обнаруживаются атипичные по морфологии грамотрицательные диплококки или если они располагаются только вне клетки. При отсутствии в мазке грамотрицательных диплококков диагноз гонореи не подтверждается. Чувствительность и специфичность метода окраски по Граму мазков из отделяемого уретры достигает 100 %, если этими критериями пользуется опытный микробиолог. Однако, если ожидается, что в процессе участвуют устойчивые к препаратам гонококки, следует произвести посев, чтобы иметь возможность в последующем определить лекарственную устойчивость возбудителя. Специфичность метода окраски по Граму при исследовании гнойного отделяемого из шейки матки также высока, но его чувствительность составляет только 50 %. Для выделения гонококка из шейки матки, прямой кишки и глотки, обширно загрязненных смешанной бактериальной флорой, наиболее подходит питательная среда Тайера .Мартина, содержащая антибиотики, избирательно действующие на другие микроорганизмы. Концентрация ванкомицина в среде не должна превышать 3 мкг/мл, так как даже эта концентрация может подавлять рост небольшой части гонококковой популяции. Для поддержания роста гонококков среду после засева необходимо поместить в атмосферу, содержащую 3—10 % двуокиси углерода. Эти условия можно создать в контейнерах, в которые помещают зажженную свечу, кроме того, двуокись углерода химическим путем получают при использовании специальных пакетов, которые после посева исследуемого материала герметически закрывают, или в специальных инкубаторах. Засеянные среды инкубируют при 36 °С в течение 48 ч. При росте колоний, предположительно содержащих гонококки, необходимо доказать их присутствие. С этой целью проводят оксидазную реакцию, окрашивают мазки по Граму, определяют способность утилизировать сахара или ставят реакцию агглютинации со специфическими для гонококков антисыворотками. Два последних метода особенно важны для идентификации микроорганизмов, выделенных из глотки и прямой кишки, а также от лиц, редко болеющих гонореей, в частности от беременных.

При обследовании мужчин, находящихся в инкубационном периоде или страдающих хроническим бессимптомным уретритом, а также для определения эффективности лечения после его завершения, содержимое мочеиспускательного канала, полученное с помощью очень тонкого тампона, который вводят в канал на глубину 2 см, сеют на среду Тайера—Мартина. Посевы содержимого глотки и прямой кишки производят при подозрении на гонорею у гомосексуалистов.

Наиболее эффективным методом выявления гонореи у женщин служит культуральное исследование отделяемого из шейки матки. При заболевании положительный результат при однократном посеве получают в 80—90 % случаев. Диагностическую ценность этого метода можно повысить с помощью повторного посева

и одновременного посева содержимого прямой кишки, мочеиспускательного канала и глотки.

Для бактериологического исследования крови и синовиальной жидкости используют стандартный бульон для крови в атмосфере 3—10% двуокиси углерода. В гное, полученном из кожных очагов поражения, гонококки чаще выявляются с помощью иммунофлюоресцентной окраски, нежели при посеве. Иммунологические методы, позволяющие диагностировать гонококковую инфекцию при однократном исследовании сыворотки, имеют ограниченное значение, так как с их помощью невозможно дифференцировать антитела, образовавшиеся в результате ранее перенесенной гонореи, от антител, образовавшихся при реинфекции, а также из-за ложноположительных результатов, обусловленных антителами, перекрестно реагирующими с менингококковыми. В связи с этим серологические методы имеют очень небольшое прогностическое значение и обычно не применяются в клинической практике.

Другой диагностический подход заключается в обнаружении гонококкового антигена в отделяемом из уретры и шейки матки с помощью иммуноферментного метода. У мужчин с уретритом специфичность метода окраски по Граму мазков, приготовленных из содержимого уретры та же и, кроме того, этот метод более дешев и позволяет быстро получить результаты. При обследовании женщин эти методы можно использовать как дополнительные, альтернативные к культуральным методам исследования, когда последние не могут быть выполнены. Однако диагностическая ценность методов при обследовании лиц, редко заболевающих гонореей, не установлена. Медико-юридические и психосоциальные аспекты получения ложноположительных результатов могут причинить беспокойство.

Лечение. В течение ряда лет для лечения больных с гонококковой инфекцией применяли предпочтительно пенициллин G, ампициллин или амоксициллин, гидрохлорид тетрациклина и спектиномицин. Препараты пенициллина, замедленно действующие (например, бициллин) и с успехом используемые при сифилисе, не получили распространения при гонорее. Пенициллин V и изоксазолилпенициллины не рекомендуются для лечения больных с гонококковой инфекцией, как и цефалоспорины первого поколения. В 1985 г. в Центре по борьбе с заболеваниями были изданы новые рекомендации по лечению в связи с получением новых данных. Уровень заболеваемости гонореей, вызываемой продуцирующими пенициллиназу микроорганизмами, повысился, зарегистрированы ее вспышки, обусловленные гонококками с хромосомно-опосредованной лекарственной устойчивостью. Выявлены большая частота развития у гетеросексуальных больных сочетанной хламидиозной и гонококковой инфекции, а также значение серьезных осложнений хламидиозной инфекции. Появились новые, более дорогостоящие р-лактамовые антибиотики, эффективные при гонококковой инфекции. Среди них особого внимания заслуживает цефтриаксон. Гонококки, устойчивые к спектиномицину, часто выявляются у лиц, проживающих в Англии и Корее, и эпизодически у жителей других регионов. В изданных рекомендациях по лечению больных с гонококковой инфекцией предпринята попытка учесть все эти новые данные, однако они не исчерпывающи. В этих рекомендациях приводятся выдержки из руководства, подготовленного консультативным комитетом Центра по борьбе с заболеваниями в 1985 г. Как следует из табл. 104-1, при неосложненной гонококковой инфекции у гетеросексуальных взрослых больных рекомендуется схема лечения, которая заключается в однократном приеме амоксициллина или ампициллина с пробенецидом или внутримышечного введения цефтриаксона без добавления пробенецида, после чего проводят 7-дневный курс лечения тетрациклином или доксициклином. Можно думать, что эти схемы обеспечивают адекватное лечение больного гонореей любой локализации, в том числе гонореей глотки, и позволяют купировать сопутствующую инфекцию, вызванную возбудителем трахомы. Больным не переносящим тетрациклин, однократный прием ампициллина или амоксицнллина с пробенецидом можно дополнить 7-дневным курсом лечения основанием стеарата эритромицина (500 мг внутрь четыре раза в день) или этилсукцинатом эритромицина (800 мг внутрь четыре раза в день). У небольшого, но все увеличивающегося числа больных, особенно женщин, неэффективен ни один из препаратов тетрациклина при однократном приеме в сутки даже в течение 7 дней.

Мужчин-гомосексуалистов с неосложненной гонококковой инфекцией следует лечить цефтриаксоном внутримышечно в дозе 250 мг. Альтернативой служит введе-

Таблица 104-1. **Рекомендуемое лечение при гонококковой инфекции**

Диагноз	Рекомендуемые схемы лечения
Неосложненная гонококковая инфекция у взрослых	Амоксициллин 3,0 г или ампициллин 3,5 г однократно внутрь или цефтриаксон 250 мг внутримышечно. На фоне лечения амоксициллином и ампициллином (но не цефтриаксоном) больной должен принимать 1,0 г пробенецида. Завершается лечение приемом 0,5 г тетрациклина 4 раза в день или 100 мг доксицнклина 2 реза в день в течение 7 дней. При аллергии к пенициллину в течение 7 дней проводится лечение только тетрациклином или доксициклином
Неосложненная гонококковая инфекция у мужчин-гомосексуалистов	Водный раствор новокаиновой соли пенициллина G в дозе 4,8 млн ЕД внутримышечно в два участка в сочетании с приемом 1,0 г пробенецида. При аллергии к пенициллину однократно внутримышечно вводят 2,0 г спектиномицина
Неудачи лечения, продуцирующие пенициллиназу гонококки или их хромосомно-опосредованные лекарственноустойчивые штаммы	Спектиномицин [1] в дозе 2,0 г или цефтриаксон в дозе 250 мг однократно внутримышечно
Гонорея у беременной	То же, что и при неосложненной гонококковой инфекции у взрослых, за исключением схемы, при которой эритромицином заменяют тетрациклин при сопутствующей хламидиальной инфекции (см. текст). При аллергии к пенициллину однократно внутримышечно вводят 2,0 г спектиномицина
Диссеминированная гонококковая инфекция	Рекомендуется госпитализация больного. Водный раствор кристаллического пенициллина в дозе 10 млн ЕД внутривенно в день в течение по крайней мере 3 дней (более продолжительно при менингите или эндокардите). На этом фоне больной должен принимать ампициллин или амоксициллин по 0,5 г 4 раза в день в течение 7 дней для завершения лечения
Гонококковое воспаление тазовых органов	Рекомендуется госпитализация больного; см. гл. 91 о рекомендациях по лечению противобактериальными средствами
Гонококковый эпидидимит	См. гл. 90 о рекомендациях по лечению противобактериальными средствами.
Гонококковая инфекция у детей	Дети с массой тела 45 кг должны получать лекарственные препараты по схеме, рекомендуемой для лечения взрослых, а с массой тела до 45 кг рекомендации см. в тексте

[1] Неэффективен при фарингеалыюй гонококковой инфекции (см. текст).

ние 4,8 млн ЕД водного раствора новокаиновой соли пенициллина G в сочетании с 1 г пробенецида. Мужчинам с аллергией к пенициллину следует ввести однократно внутримышечно 2 г спектиномицина. Любая из схем лечения эффективна при уретральной и аноректальной гонорее, но спектиномицин неэффективен при ее фарингеальной форме. Сопутствующая хламидиозная инфекция у мужчин-гомосексуалнетов встречается значительно реже, чем у гетеросексуалистов, поэтому при лечении гомосексуалистов дополнительный 7-дневный курс лечения тетрациклином часто не проводится. У лиц без аллергии, к пенициллину риск развития анафилаксии при парентеральном введении пенициллина Q составляет приблизительно 0,04 %, риск же реакций на новокаин, обусловленных его транзиторными нейротоксическими концентрациями в сыворотке, составляет 0.1- **1** %.

После установления диагноза гонореи необходимо провести серологическое обследование больного на сифилис. Находящиеся в инкубационном периоде больные серонегативным сифилисом без клинических проявлений излечиваются при проведении любой из упомянутых схем лечения (кроме той, в которую включен спектиномицин) и не нуждаются в дальнейшем обследовании на сифилис. Однако больные гонореей, у которых одновременно диагностирован сифилис или установлен контакт с больными сифилисом, должны пройти курс специфического противосифилитического лечения в соответствии со стадией заболевания. Через 3—7 дней после завершения курса лечения в качестве теста на излеченность производят бактериологическое исследование отделяемого из шейки матки, прямой кишки и других очагов у женщин и отделяемого из мочеиспускательного канала и других очагов у мужчин.

Больной, у которого после завершения лечения (за исключением схемы с использованием спектиномицина) возбудитель заболевания продолжает выделяться, должен пройти повторный курс лечения цефтриаксоном (250 мг внутримышечно) или спектиномицином (2 г внутримышечно). Спектиномицин используется для лечения больных с локализацией, при которой отсутствует устойчивость к нему. Наиболее стойкие рецидивы гонококковой инфекции после завершения лечения обычно обусловлены реинфекцией и указывают на необходимость точно установить половых партнеров больного и повысить уровень его санитарного просвещения. В связи с тем что причиной неудачного лечения могут быть возбудители, продуцирующие пенициллиназу, все выделенные по его завершении штаммы гонококков должны быть исследованы на способность продуцировать ее.

При доказанности, что заболевание вызвано продуцирующими пенициллиназу или хромосомно-опосредованными резистентными штаммами гонококка или что больной проживает в регионе, в котором распространены эти штаммы (Африка, Азия, некоторые относящиеся к метрополии регионы, например Майами), заболевшему и его половым партнерам следует ввести однократно внутримышечно 250 мг цефтриаксона или 2,0 г спектиномицина. Для лечения больного с сопутствующей хламидиозной инфекцией можно использовать тетрациклин или доксициклин. Другие более новые (5-лактамовые антибиотики (цефотаксим, цефуроксим) и некоторые оксихинолоны также высокоэффективны в отношении лекарственноустойчивых штаммов гонококка, но из-за большого периода полураспада и высокой противобактериальной активности in vitro цефтриаксон считается в настоящее время оптимальным препаратом при лекарственноустойчивой гонорее. При инфекции штаммами, продуцирующими пенициллиназу, эффективен также цефокситин внутримышечно в дозе 2,0 г в сочетании с приемом 1,0 г пробенецида. При воспалительных процессах тазовых органов широко применяется цефокситин (с доксициклином), так как наряду с непосредственным воздействием на гонококки он подавляет рост сопутствующей флоры.

Постгонорейный уретрит обычно проявляется примерно через 2—3 нед после окончания лечения пенициллином или цефалоспорином. Он часто бывает обусловлен возбудителем трахомы! инфицирование которым может произойти одновременно с инфицированием гонококком, но его клинические симптомы проявляются позднее, так как при хламидиозной инфекции инкубационный период более продолжителен. Больного можно лечить по схеме, предусмотренной для лечения больных с менингококковым уретритом (0,5 г тетрациклина 4 раза в день в течение не менее 7 дней). Аналогичным образом после лечения пенициллином у них часто присоединяется или персистирует слизисто-гнойное воспаление шейки матки, часто вызываемое хламидиями. Больного в этом случае можно лечить так же, как при постгонорейном уретрите, т. е. 0,5 г тетрациклина 4 раза в день на протяжении 7 дней. Мужчин и женщин, заболевших гонореей, необходимо обследовать с проведением бактериологического контроля и лечения по одной из рекомендованных схем.

У всех беременных при их первом визите к врачу необходимо получить отделяемое из шейки матки для бактериологического исследования с целью не пропустить возможной инфекции. Повторно его проводят в III триместре, если беременная относится к группе риска.

Беременных целесообразно лечить ампициллином или амоксициллином в сочетании с пробенецидом (см. ранее) или цефтриаксоном. При аллергии к пенициллину им назначают цефалоспорины или пробенецид, иногда спектиномицин в

дозе 2,0 г внутримышечно. При сопутствующей хламидиозной инфекции можно добавлять эритромицин в рекомендованных ранее дозах. Тетрациклин не следует назначать беременным из-за потенциального токсического воздействия на организм беременной и плода.

Лечение при воспалительных заболеваниях тазовых органов обсуждается в гл. 91. Женщин с воспалительными процессами в полости малого таза необходимо госпитализировать. Адекватное лечение женщин с острыми воспалительными заболеваниями тазовых органов должно обязательно предусматривать обследование и лечение их половых партнеров в силу высокой вероятности у них бессимптомной гонококковой или хламидиозной инфекции мочеполовых путей. Неудачи в лечении половых партнеров могут привести к развитию у женщины рецидивирующего сальпингита.

Лечение при гонококковом артрите может быть эффективным при проведении разных схем. Гонококки, выделяемые от этих больных, значительно менее устойчивы к пенициллину или тетрациклину, чем выделяемые от больных с неосложненной гонорейной инфекцией. В то же время всех больных с дисс.еминированной инфекцией из-за опасности развития у них эндокардита, менингита или суставного сепсиса желательно госпитализировать и лечить в условиях стационара внутривенными инъекциями водного раствора кристаллического пенициллина G в дозе 10 млн ЕД/сут в течение по крайней мере 3 дней до наступления клинического улучшения. Затем лечение можно продолжить в амбулаторных условиях ампициллином или амоксициллином по 2 г/сут внутрь до завершения 7—10-дневного курса. При диссеминированной гонококковой инфекции эффективен также прием ампициллина (3,5 г ежедневно) в сочетании с 1 г пробенецида первые 3 дня, а затем 0,5 г антибиотика 4 раза в день до завершения 7-дневного курса. Неудачи при этом лечении относятся к веским основаниям для предположения о том, что диагноз ошибочен. Для уменьшения воспаления у больных с большим количеством лейкоцитов в синовиальной жидкости производят повторные аспирации содержимого суставных полостей или закрытые их орошения стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. Открытое дренирование суставов при гонококковых артритах проводят редко, за исключением детей в возрасте до 2 лет с поражением тазобедренного сустава. Временная иммобилизация сустава может уменьшить неприятные ощущения и может быть весьма полезной на начальных этапах амбулаторного лечения больных, у которых персистирует выпотевание жидкости в коленный или голеностопный сустав. Антибиотики не следует вводить непосредственно в сустав. Если диагноз гонококковой инфекции подтвержден, то полезными могут оказаться противовоспалительные средства в сочетании с противобактериальными препаратами. Однако, если гонококковая этиология не доказана, а лишь подозревается, противовоспалительные средства могут помешать процессу мониторинга, который при гонококковых артритах основывается на быстром наступлении эффекта после начала лечения противобактериальными средствами.

При гонококковых менингите и эндокардите требуется лечение пенициллином в больших дозах. Его вводят внутривенно в течение 10—14 дней при менингите и 1 мес при эндокардите. При аллергии к нему и диссеминированной гонококковой инфекции практикуется внутривенное введение 1,0 г цефтриаксона или 500 мг цефотаксима 4 раза в день в течение 2 нед. В тех же дозах их можно вводить при аллергии к пенициллину у больных артритом и в больших дозах — при менингите и эндокардите. Однако следует отметить, что опыт подобного лечения невелик, и иногда отмечается перекрестная аллергическая реакция с пенициллином.

При гонококковом конъюнктивите у взрослого и у новорожденного требуется неотложная медицинская помощь. Лечение заключается в орошении конъюнктивы изотоническим раствором хлорида натрия в сочетании с внутривенным введением пенициллина G или цефтриаксона.

Гонококковая инфекция у детей. Ребенок, рожденный больной гонореей женщиной, относится к группе высокого риска инфекции, которого следует обязательно лечить. Лечение проводят введением водного раствора кристаллического пенициллина G внутривенно или внутримышечно в дозе 50 000 ЕД доношенным детям, родившимся в срок, или 20 000 ЕД недоношенным новорожденным с малой массой тела. Местная профилактика гонореи глаз не исключает развития инфекции

другой локализации. При клинических проявлениях заболевания требуется, дополнительное лечение.

Новорожденных с гонококковым офтальмитом необходимо госпитализировать и изолировать на 24 ч с момента начала лечения, курс которого продолжается 7 дней и состоит из 4-кратного внутривенного введения в сутки водного раствора кристаллического пенициллина G. Его доза составляет 100 000 ЕД/кг в сутки. Орошение глаз изотоническим или буферными растворами следует проводить немедленно, а затем повторять по мере необходимости с тем, чтобы своевременно удалять отделяемое. Только местное применение антибиотиков недостаточно, оно необходимо как соответствующее дополнение к системному лечению противобактериальными средствами. Того и другого родителя новорожденного с гонококковым офтальмитом необходимо лечить по поводу гонореи.

Новорожденных с артритами и бактериемией необходимо госпитализировать и лечить водными растворами кристаллического пенициллина G, который вводят по 100 000 ЕД/кг в сутки внутривенно, разделив на 4 равные дозы. Лечение проводят в течение 7 дней, а при менингите — не менее 10 дней.

При неосложненных вульвовагините, уретрите, проктите или фарингите ребенка более старшего возраста можно лечить 50 мг/кг амоксициллина внутрь однократно с 25 мг/кг пробенецида (максимальная доза 1,0 г) или внутримышечным введением 125 мг цефтриаксона. Эта схема рекомендуется для лечения детей с проктитом и фарингитом. Одновременно больных необходимо обследовать на сопутствующую хламидиозную инфекцию.

Местное и/или системное лечение фолликулином неэффективно при гонококковых вульвовагинитах. У всех детей необходимо провести в последующем бактериологическое исследование. Обязательно выявить источник инфекции, обследовать его и лечить. Все злоупотребления по отношению к детям должны быть тщательно учтены и оценены.

Детей с аллергией к пенициллину можно лечить спектиномицином в дозе 40 мг/кг внутримышечно, в возрасте старше 8 лет они могут принимать тетрациклин внутрь из расчета 40 мг/кг в день. Эту дозу принимают в 4 приема, лечение проводят в течение 5 дней. При осложненных формах заболевания у детей лечение может проводиться по альтернативной схеме, рекомендованной ранее для лечения взрослых больных, но с пересчетом доз.

Новорожденных с инфекцией, вызванной продуцирующими пенициллиназу штаммами гонококков, следует лечить цефтриаксоном в дозе 125 мг внутримышечно, однако опыт в этой области ограничен.

Лечение больных гонореей в развивающихся странах. Парадоксально, что в большинстве случаев больные с гонококковой инфекцией, вызванной штаммами, продуцирующим пенициллиназу и проявляющими хромосомно-опосредованную лекарственную устойчивость, встречаются в развивающихся странах, в которых практически невозможно использовать спектиномицин, цефтриаксон и другие новые эффективные противобактериальные препараты. Недорогостоящие препараты, используемые как заменители пенициллина G и тетрациклина и составляющие основу противогонорейной терапии, как правило, неэффективны. Например, сочетание сульфаниламида с триметопримом (бактрим), с помощью которого в странах Африки вначале излечивали более 95 % больных гонореей, спустя 2 года после ее распространения в Кении, стало эффективно менее чем в 75 % случаев. Один из вновь предложенных подходов заключается во внутримышечном введении 4,8 млн ЕД новокаиновой соли пенициллина "G в сочетании с приемом 1,0 г пробенецида. Это стандартная схема лечения при гонококковой инфекции, вызванной гонококками, не продуцирующими пенициллиназу. Ее дополняют одномоментным приемом 125 мг клавулановой кислоты (в форме одной капсулы клавуланата амоксициллина) с целью подавления активности (5-лактамазы гонококков. Это недорогостоящее лечение оказалось эффективным в клиниках.Кении при проведении испытаний на небольших контингентах больных гонореей даже при инфицировании гонококками, продуцирующими пенициллиназу. Установлена также эффективность однократного внутримышечного введения 280 мг гентамицина. В то же время в целях снижения стоимости лечения не следует применять новые производные цефалоспоринов в меньших, чем рекомендуется, дозах.

Профилактика и борьба с инфекцией. По всей вероятности, не существует более яркого, чем гонорея, примера несостоятельности только специфического

лечения. Методов вакцинации при ней не существует. Результаты полевых испытаний очищенной гонококковой вакцины у солдат США в Корее свидетельствуют о ее неэффективности. Использование презервативов может предотвратить передачу инфекции. Вероятно, небольшая частота случаев заболевания гонореей в некоторых странах (например, в Японии) объясняется широким использованием презервативов в целях контрацепции. Применяемые в сочетании с диафрагмой спермицидные (губительно действующие на сперматозоиды) препараты могут обеспечить некоторую защиту от гонореи и хламидиозной инфекции, хотя это не доказано убедительно. Профилактическое лечение антибиотиками (например, прием 200 мг миноциклина или диоксициклина вскоре после полового контакта) снижает риск заражения, но не рекомендуется для широкого применения или для лиц, у которых установлен контакт с больным гонореей и которые должны пройти один из рекомендуемых при установленной гонорее курсов лечения.

С целью ограничения увеличивающегося распространения устойчивых к препаратам гонококков прибегают к помощи разнообразных мероприятий: 1) диагностическое бактериологическое исследование и определение устойчивости выделенных штаммов к противобактериальным препаратам или их способнбсти продуцировать р-лактамазу; 2) при неэффективности обычного лечения назначают спектиномицин или цефтриаксон; быстрое выявление полового партнера, больного гонореей, особенно при неэффективности лечения лиц, инфицированных лекарственноустойчивыми гонококками; 3) рутинное использование спектиномицина или цефтриаксона в регионах, в которых число больных, зараженных продуцирующими пенициллиназу штаммами гонококков, превышает некоторую пороговую пропорцию (более 5%) среди всех больных гонореей. Наиболее эффективно в настоящее время выявление половых контактов больных. Опытные интервьюеры способны выявить и убедить в необходимости лечения в среднем одного человека, кроме заболевшего.

Список литературы

Britigan B. £., *Sparling P. F.* Gonococcal infection: A model of molecular pathogenesis. — N. Engl. J. Med., 1985, 312, 1683.

Centers for Disease Control: 1985 STD treatment guidelines. — Morb. Mort. Week Rep., 1985, 34 (4S), 75S.

Curran J. W. et al. Female gonorrhea: Its relations to abnormal uterine bleeding, urinary tract symptoms and cervicitis.—Obstet. Gynecol., 1975, 45, 195.

Easmon C S. F. et al. Emergence of resistance after spectinomycin treatment of gonorrhoea due to beta-lactamase-producing strain of Neisseria gonorrhoeae. — Br. Med. J., 1982, 284, 1604.

Handsfield H. H. et al. Asymptomatic gonorrhea in men. Diagnosis, natural course, prevalence and significance. — N. Engl. J. Med., 1974, 290, 117.

Handsfield H. H. et al. Treatment of the gonococcal arthritis-dermatitis syndrome.—Ann. Intern. Med., 1976, 84, 661.

Handsfield H. H. et al. Epidemiology of penicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae infections: Analysis by auxotyping and serogrouping. — N. Engl. J. Med., 1982, 306, 950.

Holmes K- K- et al. Disseminated gonococcal infection. — Ann. Intern. Med., 1971, 74, 979.

Hook E. H., Ill, Holmes K- K. Gonococcal infections. — Ann. Intern. Med., 1985, 102, 229.

Knapp J. S. et al. Serologic classification of Neisseria gonorrhoeae using monoclonal antibodies directed against outer membrane protein I. — J. Infect. Dis., 1985, 150, 44.

Panikabutra K- et al. Randomized comparative study of ceftriaxone and spectinomycin in gonorrhea. — Genitourin Med., 1985, 61, 106.

Petersen B. H. et al. Neisseria meningitidis and Neisseria gonorrhoeae bacteremia associated with C6, C7 or C8 deficiency. — Ann. Intern. Med., 1979, 90, 917.

Roberts M. et al. Molecular characterization of two beta-lactamase specifying plasmids isolated from Neisseria gonorrhoeae. — J. Bacteriol., 1977, 131, 557.

Roberts R. B. The Gonococcus. — New York: Wiley, 1977.

Schoolnik G. K- et al. (eds.) The Pathogenic Neisseria. — Washington; Dc, American Society for Microbiology, 1985.

ГЛАВА 105

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ КИШЕЧНЫМИ БАКТЕРИЯМИ

Денис Р. Шаберг, Марвин Тарк
(Dennis R. Schaberg, Marvin Turck)

Введение. Энтеробактерии — грамотрицательные, не образующие споры палочки, которые хоть и являются аэробами, но могут расти и в анаэробных условиях и, как правило, населяют желудочно-кишечный тракт. Биохимические свойства этих микроорганизмов характеризуются способностью ферментировать глюкозу и восстанавливать нитраты до нитритов, а также отсутствием оксидазной активности. Входящие в семейство энтеробактерии различные роды, включая Escherichia, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Proteus, Morganella, Yersinia, Providencia и другие менее известные роды, дифференцируются на основании серологических тестов и компьютеризированного анализа результатов биохимических реакций. Проведение дифференциации энтеробактерии имеет важное значение не только с таксономических позиций, но также и из эпидемиологических и терапевтических соображений.

Причиной инфекций могут быть и другие грамотрицательные бактерии, не относящиеся к семейству энтеробактерии. К наиболее важным из них относятся представители родов Pseudomonas, Acinetobacter и Eikenella.

Инфекции, вызванные Escherichia coli

Этиология. E. coli — представитель семейства Enterobacteriaceae — является комменсалом желудочно-кишечного тракта, откуда она, в случае нарушения проницаемости нормальных анатомических барьеров, как это наблюдается, например, при перфорации червеобразного отростка, может распространяться и поражать прилежащие органы. Полагают, что инфицирование кишечными бактериями мочевого тракта осуществляется не через зараженные ими мочевыводящие пути, а при прямом гематогенном распространении инфекции в почки. После попадания инфекции в первичный очаг дальнейшее распространение ее в отдаленные органы осуществляется с током крови. В результате этого бактериемия, возможная при всех грамотринательных инфекциях, может привести к развитию шока, обусловленного эндотоксинами (см. гл. 86). Более чем в 50 % заболеваний, вызванных кишечной палочкой, входными воротами инфекции служит мочевой тракт; распространены также инфекции, исходящие из печени и желчных протоков брюшной полости, кожи и легких. У некоторых больных с вызванной E. coli бактериемией входные ворота инфекции не выявляются; у них часто наблюдаются неопластические или гематологические заболевания. Могут наблюдаться также и другие дефекты резистентности макроорганизма, в том числе сахарный диабет, цирроз, серповидно-клеточная анемия или последствия недавно перенесенного облучения, применения цитотоксических препаратов, адреностероидов или антибиотиков. Существуют также эпидемиологические доказательства того, что кишечная палочка и другие энтеробактерии имеют тенденцию заселять кожу и слизистые оболочки ослабленных больных, что, возможно, объясняет более высокую частоту этих инфекций у лиц с прогрессирующими заболеваниями. Существует общеизвестное неправильное положение, что бактериальные инфекции, вызванные кишечной палочкой, сопровождаются выделением зловонного, мутного экссудата. Однако это обусловлено анаэробными стрептококками или Bacteroides spp., часто обнаруживаемыми в сочетании с кишечными бактериями.

Эпидемиология. Штаммы E. coli характеризуются соматическими (O), жгутиковыми (H) и капсульными (K) антигенами. Существуют сотни различных серологических вариантов. Любые из этих штаммов способны вызывать болезнь. Клинические и эпидемиологические исследования показали, что определенные специфические серотипы кишечной палочки чаще, чем другие, вызывают диарею у детей разного возраста, а также вспышки кишечных заболеваний у взрослых.

Штаммы E. coli, вызывающие диарею у детей раннего возраста, по всей вероятности, распространяются в яслях детьми-носителями (с симптомом или без них), матерями и персоналом. Хотя обычным способом распространения возбудителя служит фекальное загрязнение, заражение может произойти аэрогенным путем или через предметы обихода.

Некоторые эпидемиологические исследования позволяют предположить, что E. coli O4, Об и 075 ответственны за большинство инфекций, вызванных кишечной палочкой, отличных от диареи детей раннего возраста. Не ясно, являются ли эти штаммы действительно более вирулентными или же они просто распространены шире, чем штаммы других соматических типов.

Штаммы E. coli с антигеном K1 выделены от большого числа новорожденных, страдающих менингитом. Эти K-антигены принимают участие в активации прилипания к клеткам макроорганизма и в препятствии фагоцитозу.

Проявления. Инфекции мочевого тракта. Кишечная палочка ответственна более чем за 75 % инфекционных поражений мочевого тракта, включая циститы, пиелиты, пиелонефриты и бессимптомные бактериурии (см. гл. 225). Возбудители, выделенные методами посева от больных с острыми неосложненными инфекциями мочевого тракта, почти неизменно относятся к E, coli, тогда как у больных с хроническими инфекциями преобладают другие энтеробактерии и штаммы Pseudomonas.

Инфекции брюшины и желчных путей. Кишечная палочка может быть, как правило, выделена культуральным методом из перфорированного или воспаленного червеобразного отростка или из абсцессов, возникших вторично в результате перфорации дивертикулов, пептических язв, поддиафрагмальных абсцессов или абсцессов малого мешка, мезентериальных инфарктов. Часто наряду с кишечной палочкой выделяются и другие микроорганизмы: анаэробные стрептококки, клостридии, Bacteroides. С коли-инфекцией часто связаны острые холециститы с гангреной и перфорацией. Для острого эмфизематозного холецистита характерно наличие выявляемого рентгенологически воздушно-жидкостного уровня, обусловленного наличием камней, или периферического слоя газа в стенке желчного пузыря. Из желчного пузыря инфекция может распространяться восходящим путём по желчным протокам, вызывая холангит и множественные абсцессы печени. Значительно реже коли-инфекция в брюшной полости вызывает септический тромбофлебит воротной вены (пилефлебит), который в свою очередь может привести к абсцессу печени.

Бактериемия. Наиболее серьезным проявлением коли-инфекции является внедрение в кровоток. Этот процесс характеризуется обычно внезапным началом лихорадки и ознобом, но иногда проявляется только спутанностью сознания, одышкой и гипотензией. Наиболее часто подобные состояния наблюдаются у больных с инфарктом мочевого тракта и желчного пузыря или внутрибрюшным сепсисом; в ряде случаев обнаружить входные ворота инфекции не удается. Чаще всего такие инфекции наблюдаются у мужчин пожилого возраста, предположительно в связи с высокой частотой инструментальных вмешательств на уретре и катетеризаций у лиц этой группы. Ранним признаком инфекции может служить гипервентиляция. Гипотензия может сопутствовать процессу с самого начала, но обычно она развивается через 6—12 ч после возникновения бактериемии. В случае ее персистенции это состояние сопровождается олигурией и часто спутанностью сознания, ступором и комой — синдром, известный как грамотрицательный, или эндотоксиновый, шок (см. гл. 86). Изредка бактериемия, вызванная кишечной палочкой, развивается у больных с циррозом при отсутствии очевидных входных ворот инфекции. Это относят за счет портосистемных шунтов как в печени, так и вокруг нее, нарушения ретикулоэндотелиальной функции и ослабления гуморальных и клеточных защитных механизмов. Персистенция или повторные проявления бактериемии, вызванной кишечной палочкой или другими энтеробактериями, во время лечения, так называемая бактериемия прорыва, характеризуется плохим прогнозом и предполагает наличие в брюшной полости очага инфекции или недренированного скопления гноя.

Другие проявления. Кишечная палочка может вызывать образование абсцессов в любом участке организма. Подкожные очаги инфекции возникают в местах инъекций инсулина у больных диабетом, в участках ишемии на конечностях, в хирургических ранах. У больных лейкозом нередко наблюдаются

перириктальные флегмоны. Подкожные абсцессы, особенно у больных диабетом, часто сопровождаются образованием газа в тканях, что может быть выявлено на основании проявления крепитации или с помощью рентгенологического исследования. Этот симптом необходимо дифференцировать от такового при клостридиальной инфекции, что достигается быстрее всего с помощью окраски по Граму. Кишечная палока может вызывать развитие пневмонии de novo, а также часто выделяется из мокроты при суперинфекции легочных поражений.

Инфекция новорожденных. У новорожденных детей, особенно недоношенных, часто развивается вызванная E. coli бактериемия, связанная с менингитом и пиелонефритом. Загрязнение фекалиями и отсутствие материнских гамма-глобулиновых **(IgM)** антител — два основных фактора, обусловливающих особую чувствительность этого контингента к коли-иифекции.

Гастроэнтерит. У детей в возрасте до 2 лет развивается гастроэнтерит, типичными симптомами которого служат тошнота, рвота и диарея. Большинство вспышек заболевания наблюдается в яслях и обусловлено специфическими энтеропатогенными штаммами E. coli (EPEC). Эти штамм способны продуцировать токсины, один из которых является термолабильным (LT) и аналогичен токсину, вырабатываемому Vibrio cholerae, тогда как другой токсин (ST) — термостабилен (см. также гл. 89 и 115). Для быстрой идентификации микроорганизмов, принадлежащих к часто выявляемым при этом синдроме серотипам, применяются методы обнаружения флюоресцирующих антител. Хотя теоретически любой штамм кишечной палочки может быть выделен методом посева, количество различных серотипов, участвующих в этом процессе, остается ограниченным. Это обусловлено тем, что генетическая информация, кодирующая продукцию токсина, обнаруживается на плазмидах и может передаваться между штаммами. Несмотря на то что обычно диарея развивается иод влиянием энтеротоксинов, иногда кишечная палочка может оказывать энтероинвазивное воздействие, вовлекая в процесс слизистую оболочку и вызывая заболевание, аналогичное дизентерии, вызванной шигеллами. Быстрое обезвоживание организма и высокая смертность требуют незамедлительного распознавания этого состояния, изоляции детей и лечение как больных, так и лиц, находившихся в контакте с ними. E. coli известна также как причина острой диареи у взрослых, особенно у выезжающих за границу.

Лабораторные исследования. Характерных лабораторных показателей для инфекций, вызванных кишечной палочкой, не существует. Количество лейкоцитов обычно повышено с преобладанием гранулоцитов. Иногда, однако, количество лейкоцитов находится в пределах нормы или понижено. В тех случаях, когда коли-инфекция развивается у ранее здорового человека, анемия не выявляется, но достаточно часто наблюдается анемия, связанная с сопутствующим заболеванием. E. coli быстро растет на бактериологических средах, и ее необходимо выделять из соответствующих секретов и крови. При наличии бактериемии могут развиваться метаболические нарушения, включая азотемию, метаболический ацидоз, гипокалиемию, гиперкалиемию, а также целый ряд дефектов системы свертывания крови.

Диагностика. При окраске по Граму кишечную палочку нельзя отдифференцировать от большинства других грамотрицательных бактерий. Для точной идентификации необходимо получить соответствующую биохимическую характеристику выделенного при посеве микроорганизма. У отдельных больных с рецидивирующими инфекциями мочевого тракта для облегчения дифференциации рецидива и реинфекции может быть полезно провести серотипирование E. coli.

Лечение. Как и при других инфекционных болезнях, существенным моментом в лечении инфекций, вызванных кишечной палочкой, являются дренирование гнойного содержимого и удаление инородных тел. Если в качестве этиологического агента при определенной инфекции подразумевается E. coli, выбор соответствующего антимикробного препарата зависит от локализации и типа инфекции, а также от ее тяжести. Исход часто зависит от основного заболевания. Например, при острой, неосложненной инфекции мочевыводящих путей у женщин заболевание часто излечивается самостоятельно даже без антимикробной терапии, и нет доказательства, что антибиотики более эффективны, чем сульфаниламиды. Напротив, у больного лейкозом бактериемия, вызванная кишечной

палочкой, мажет не поддаваться лечению антибиотиками, если одновременно не удается достигнуть гематологической ремиссии.

В большинстве ситуаций антибиотики должны выбираться на основе результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя in vitro. Хотя не существует лекарственных средств, одинаково активных против всех штаммов кишечной палочки, ряд препаратов достаточно эффективен в отношении большинства клинически выделенных штаммов. Хотя некоторые штаммы E. coli, особенно внутрибольничные, могут быть сравнительно устойчивыми, эффективным остается ампициллин в дозе от 2 до 4 г в сутки внутривенно, внутримышечно или перорально. При тяжелых инфекциях доза ампициллина может быть увеличена до 12 г в сутки при внутривенном применении. Цефалоспорины также эффективны в отношении E. coli; благоприятный эффект обеспечивают такие соединения, как цефазолин и цефапирин. Более новые препараты, так называемые цефалоспорины третьего поколения, имеют более низкие минимальные подавляющие концентрации в отношении возбудителя инфекции. Эта повышенная активность в сочетании с несколько усиленной проницаемостью в ЦНС позволяет применять их для лечения менингитов, вызванных E. coli (см. гл. 346). Гентамицин и тобрамицин были, с успехом использованы при первичном лечении тяжелых коли-инфекций в дозе 5 мг/кг в сутки, разделенной на три приема через каждые 8 ч. Айикацин обладает высокой активностью в отношении штаммов, устойчивых к другим аминогликозидам. Он применяется в дозе 15 мг/кг в сутки, разделенной на несколько приемов через каждые 8—12 ч. До сих пор для лечения инфекций, вызванных кишечной палочкой, применяются тетрациклины и левомицетин, однако в настоящее время имеются более эффективные препараты. Хотя для лечения рекомендуются комбинированные лекарственные режимы, включающие несколько препаратов, в большинстве случаев нет необходимости использовать более одного препарата. Для лечения больных с бактериурией, вызванной E. coli, эффективны нитрофурантоин (400 мг) и налидиксовая кислота (2—4 г); однако эти препараты не следует применять при инфекциях, не затрагивающих мочевой тракт. При инфекционных заболеваниях мочевых путей используется также триметоприм — сульфаметоксазол (бисептол).

Профилактика. Для ликвидации эпидемии диареи детей раннего возраста необходимы изоляция больных и противомикробная терапия. У взрослых лиц многие инфекции, вызванные кишечной палочкой, являются результатом внутрибольничного заражения. Частота их возникновения может быть снижена за счет ограничения использования постоянных мочевых и внутривенных катетеров, тщательного соблюдения правил хирургической асептики, соответствующей изоляции инфицированных больных и в результате осмотрительного обоснованного применения антибиотиков, глюкокортикостероидов и цитоксических средств.

Инфекции, вызванные- Klebsiella—Enterobacter—Serratia

Следующими за E. coli наиболее важными кишечными бактериями, поражающими людей, являются Klebsiella, Enterobacter и Serratia, также относящиеся к семейству энтеробактерий. По многочисленным данным, клебсиеллы более устойчивы к антибиотикам, чем кишечная палочка, и их выделение из крови, гнойных экссудатов и мочи имеют гораздо более серьезное эпидемиологическое и прогностическое значение.

Палочки Фридлендера (K. pneumoniae) — это инкапсулированные грамотрицательные бактерии, обнаруживаемые среди нормальной микрофлоры ротовой полости или кишечника. Клебсиеллы находятся в родственных отношениях с бактериями рода Serratia и рода Enterobacter и их можно отдифференцировать только с помощью специальных аминокислотных декарбоксилазных проб. В дополнение к указанным методам дифференциации представителей родов Klebsiella, Enterobacter и Serratia по биохимической активности следует отметить, что представители штамма Klebsiella обычно неподвижны и образуют на поверхности плотных питательных сред большие слизистые колонии, тогда как для других видов характерна подвижность. Более того, штаммы Klebsiella могут различаться на основании типоспецифических капсульных антигенов. Идентифицировано уже более 75 капсульных типов. Существует немного доказательств в пользу того,

что определенные типы более вирулентны, чем другие, и основная задача капсульного типирования клебсиелл — уточнение их эпидемиологической роли при внутрибольничных вспышках инфекции.

Klebsiella rhinoscleromatis, по всей вероятности, является этиологическим агентом риносклеромы, а K. ozenae иногда выделяется из носовой полости больных озеной, тяжелым хроническим ринитом, сочетающимся с атрофией носовой раковины и прогрессирующей потерей обоняния. Klebsiella oxytoca — новое обозначение для индол положительных штаммов K. pneumoniae.

Патогенез. Klebsiella, Enterobacter и Serratia способны вызывать заболевания в различных анатомических участках. Однако результаты клинических и эпидемиологических исследований позволяют предположить, что среди представителей этих родов микроорганизмов могут существовать различия в степени патогенности и их точная таксономическая идентификация имеет определенное значение. Несмотря на то что в прошлом K. pneumoniae выделялись преимущественно при инфекциях органов дыхания, в настоящее время большинство выделенных из клинического материала штаммов обнаруживаются и при инфекциях мочевых путей. Клинические проявления и патогенез этих инфекций аналогичны таковым при инфекциях, обусловленных кишечной палочкой, но клебсиеллы чаще обнаруживаются у больных с осложненными и обструктивными поражениями мочевого тракта. Нередки также инфекционные поражения желчных путей, брюшной полости, среднего уха, сосцевидного отростка, параназальных синусов, мягких мозговых оболочек. При этих локализациях Klebsiella выявляется чаще, чем Enterobacter или Serratia, и, но всей вероятности, вызывает более тяжелые заболевания. Несомненно возросшая частота заболеваний, вызванных Serratia, обусловлена прежде всего внутрибольничным распространением этой инфекции. Escherichia часто играют роль основного этиологического фактора в развитии вспышек внутрибольничной бактериемии, обусловленной загрязненным раствором для внутривенных вливаний.

Проявления. Симптомы и признаки инфекций, обычно вызываемых клебсиеллами, в частности инфекций мочевого тракта, желчных путей и брюшной полости, не отличаются от симптоматики инфекций, обусловленных кишечной палочкой. Развиваются они обычно у больных диабетом, а Также в форме супер-инфекции наблюдаются у больных, получающих антимикробные препараты, к которым устойчив возбудитель заболевания. Клебсиелла является также важным этиологическим фактором септического шока. Serratia и Enterobacter — почти исключительно нозокомиальные возбудители. Эти микроорганизмы принимают участие как патогенные агенты в целом ряде инфекций и наиболее часто в развитии пневмоний, инфекций мочевого тракта и бактериемии.

Пневмония. Клебсиелла хорошо известна как патогенный агент при легочных заболеваниях, однако за ее счет относят, вероятно, менее 1 % всех случаев бактериальных, пневмоний. Это заболевание наиболее характерно для мужчин в возрасте старше 40 лет и чаще всего выявляется у больных алкоголизмом. Другими факторами, обусловливающими повышенную чувствительность к этой инфекции, являются сахарный диабет и хронические бронхолегочные заболевания. У больных алкоголизмом инициирующим развитие инфекции фактором, по всей вероятности, служит аспирация орофарингеального секрета, содержащего клебсиеллы. При этом клинические проявления сходны с симптомами, наблюдаемыми при пневмококковой пневмонии (см. гл. 93), и характеризуются внезапным началом ознобов, повышением, температуры тела, продуктивным кашлем и сильными плевральными болями. Больные часто находятся в прострации и бредовом состоянии, но это может наблюдаться также и при пневмококковой инфекции. В легких очаг чаще всего располагается в правой верхней доле, но обычно быстро- прогрессирует и, если лечение не проводится, может распространяться с одной доли на другую. Быстро развиваются цианоз и одышка, могут возникать желтуха, рвота, диарея. При физикальном обследовании выявляется уплотнение легочной ткани за счет образования плеврального выпота или некротизирующей пневмонии с быстрой кавернизацией. Количество лейкоцитов в периферической крови может быть повышено, но часто бывает низким, что, вероятно, является отражением тяжелой инфекции у больных алкоголизмом с недостаточными резервами костного мозга и дефицитом фолата. Гораздо чаще, чем при пневмококковой пневмонии, наблюдаются абсцессы и эмпиемы

легких. Это объясняется способностью клебсиелл вызывать деструкцию ткани. Лишь иногда выявляются так называемые характерные рентгенографические симптомы, например уменьшение объема легкого за счет его уплотнения, и регионарные эмфизематозные изменения; они также могут быть обнаружены при пневмококковой инфекции, а также при некротизирующей пневмонии, вызванной другими грамотрицательными бактериями.

Klebsiella, Serratia и Enterobacter часто обнаруживаются при внутрибольничной пневмонии. У больных более старшего возраста грамотрицательные бактерии заселяют ротоглотку, затем могут распространяться по дыхательному тракту и вызывать пневмонию или гнойный бронхит. Этими возбудителями, особенно Serratia, обусловливаются вспышки инфекции, имеющей общий источник и связанной с загрязнением ряда медикаментозных средств, применяемых в терапии органов дыхания. Как правило, штаммы Serratia, обладающие наибольшей лекарственной устойчивостью, не пигментированы и чаще выделяются при внутрибольничных инфекциях. Однако как пигментированные, так и многочисленные лекарственно-чувствительные штаммы Serratia также обнаруживаются при инфекциях, обусловленных применением загрязненных лекарственных растворов. Иногда инфекция, вызванная клебсиеллами, может прогрессировать (часто очень медленно), вызывая развитие хронического нскротизирующего пневмонита, напоминающего туберкулез. Основные симптомы, наблюдаемые при этом, — продуктивный кашель, слабость, анемия.

Диагностика. Диагноз внебольничной пневмонии устанавливается при наличии характерных для инфекций, вызванных клебсиеллами, клинических проявлений и на основании выделения этого микроорганизма. Предположительный диагноз следует ставить на основании исследования мокроты, после окраски по Граму. При этом в мазке обнаруживаются в преобладающем количестве короткие, толстые, грамотрицательные бактерии, часто окруженные светлой неокрашенной капсулой. Нередко эти грамотрицательные микроорганизмы обнаруживаются совместно с грамположительными кокками, а так как грамположительные бактерии выявляются легче, грамотрицательные могут остаться без внимания, что затруднит постановку диагноза и приведет к возможной отсрочке назначенного лечения. Дополнительным доказательством инфекционного поражения легких, вызванного клебсиеллами, является выделение этого микроорганизма из крови и плеврального экссудата. При внелегочной локализации инфекции возбудитель легко выделяется при бактериоскопическом или культуралыом исследовании гноя или секретов из вовлеченных в процесс органов.

Диагностика внутрибольничной респираторной инфекции, обусловленной этими микроорганизмами, затруднена главным образом необходимостью дифференцировать инфекцию и бактерионосительство. При постановке диагноза необходима тщательная оценка клинических проявлений процесса. В трудных случаях целесообразно культуральное и бактериоскопическое (при окраске по Граму) исследование мокроты, полученной при транстрахеальной аспирации.

Лечение. Klebsiella, Enterobacter и Serratia обладают различной чувствительностью к противомикробным препаратам и выделенные при посевах культуры этих возбудителей необходимо исследовать in vitro. Как правило, антимикробную терапию следует начинать еще до получения результатов определения лекарственной чувствительности к антибиотикам. В общем большинство штаммов Klebsiella чувствительны к аминогликозидам и цефалоспоринам третьего поколения. Выделенные от больных штаммы клебсиелл нечувствительны к большинству аналогов пенициллина, хотя рост многих из них подавляется более новыми урейдопенициллинами, а именно мезлоциллином (Mezlocillin). Выделенные от больных штаммы Serratia часто обладают устойчивостью к многим противомикробным препаратам, все чаще обнаруживается их устойчивость к гентамицину и тобрамицину; в таких случаях с успехом был применен амикацин. Режимы антимикробного лечения инфекций, вызванных Klebsiella, Enterobacter и Serratia, варьируют в разные учреждениях в зависимости от характера лекарственной устойчивости, а также от степени клинической тяжести инфекции. В случае тяжелого течения болезни целесообразно назначение комбинации аминомикозидов, таких как тобрамицин или гентамицин (от 3 до 5 мг/кг в сутки) или амикацин (15 мг/кг в сутки), с цефалотином, цефапирином или цефазолином (от 4 до 12 г в сутки). Новые цефалоспорины и/или цефамицины [в частности, цефокситин

(Cefoxitin)], а также другие соединения третьего поколения могут проявлять активность в отношении Klebsiella, Enterobacter и Serratia. Иногда препараты могут оказаться более активными, чем цефалоспорины более старшего поколения, и для выбора соответствующего лечения требуется определение лекарственной чувствительности возбудителя in vitro. Из-за относительно низких концентраций полимиксинов, создающихся в крови и тканях при применении этих средств, их не следует использовать как препараты I ряда в лечении тяжелых инфекций, вызванных клебсиеллами, несмотря на видимую чувствительность к ним in vitro. Не взирая на применяемый лекарственный режим, лечение необходимо проводить минимум 10—14 дней и далее, если отмечается распространенная кавернизация. Плевральные выпоты следует дренировать. Использование этих противомикробных средств недостаточно для лечения осумкованных процессов в плевральной полости. Иногда может возникнуть необходимость в резекции ребра с открытым дренированием. Подобная тактика целесообразна при рецидивирующих выпотах.

Прогноз. До введения в лечебную практику противомикробных препаратов частота смертельных исходов от этих инфекций колебалась от 50 до 80 % и нередко наблюдалась гибель больных в течение первых 48 ч с момента развития заболевания. Даже при применении антимикробного лечения течение этих инфекций в значительной степени варьирует, и прогноз должен оцениваться с осторожностью. В наибольшей степени он зависит от возраста больных, а также от наличия склонности к алкоголизму, истощения и тяжелых сопутствующих заболеваний.

Инфекции, вызванные Proteus, Morganella и Providencia

Этиология. Род Proteus семейства Enterobacteriaceae включает грамотрицательные бактерии, не ферментирующие лактозу и характеризующиеся активной подвижностью и ползучим распространяющимся ростом на поверхности плотных питательных сред. Микроорганизмы, которые ранее были классифицированы и отнесены к роду Proteus, после недавно проведенного детального изучения ДНК получили новые названия. P; morganii был классифицирован как Morganella morganii, тогда как некоторые биогруппы B. rettgeri были реклассифицированы как Providencia stuartii и Providencia rettgeri. P. mirabilis и P. vulgaris сохранили свою номенклатуру. P. mirabilis вызывает 75—90 % инфекций человека и отличается от других упомянутых микроорганизмов тем, что не обладает способностью образовывать индол. Все четыре вида расщепляют мочевину с образованием аммония. Некоторые штаммы P. vulgaris имеют общий антиген с определенными риккетсиями, за счет которого объясняется появление антител к протеям (реакция Вейля — Феликса) при тифе, японской речной лихорадке (цуцугамуши) и лихорадке Скалистых гор. Микроорганизмы, объединяемые в группу Providencia, очень тесно примыкают к представителям рода протеев, отличаясь от них только некоторыми биохимическими свойствами.

Эпидемиология и патогенез. Эти микроорганизмы в норме обнаруживаются в почве, воде и сточных водах и входят в состав нормальной флоры кишечника. Иногда им приписывают этиологическую роль при диареях детей раннего возраста, но это не получило достаточных подтверждений. Их часто обнаруживают в посеве из отделяемого поверхностных ран, дренированных полостей среднего уха и из мокроты, особенно у больных, получавших антибиотики. В подобных условиях они замещают более чувствительную флору, погибающую под действием этих препаратов.

Проявления. Указанные микроорганизмы редко служат причиной первичного поражения. Обычно они вызывают заболевание в участках, ранее инфицированных другими возбудителями: на коже, в ушах, сосцевидном отростке, синусах, глазах, брюшной полости, костях, мочевом тракте, мозговых оболочках, легких, кровяном русле.

Кожные инфекции. Эти микроорганизмы присутствуют в отделяемом хирургических ран, особенно после антимикробной терапии, но никогда не присоединяются к нормальной раневой микрофлоре, если происходит нормальное заживление, ткани жизнеспособны и нет инородных тел. Часто в ассоциации

с другими грамотрицательными бактериями или стафилакокками они могут инфицировать ожоговые поверхности, варикозные раны, язвы, образующиеся при пролежнях.

Инфекции уха и сосцевидного синуса. Воспаление среднего уха и мастоидит, особенно вызванные P. mirabilis, могут привести к обширной деструкции среднего уха и сосцевидного синуса. Зловонные выделения, холестеатома и грануляционная ткань составляют хронический фокус инфекции в среднем и внутреннем ухе и в сосцевидном отростке, в результате чего развивается глухота. В качестве случайного осложнения возможно развитие парализа лицевого нерва. Основная опасность этих инфекций заключается в возможности их распространения в полость черепа, что ведет к тромбозу бокового синуса, менингиту, абсцессу мозга и бактериемии.

Инфекции глаз. Эти микроорганизмы могут вызывать язвы роговицы, обычно возникающие в результате травмы глаз, заканчивающиеся панофтальмитом и деструкцией глазного яблока.

Перитонит. Будучи составной частью нормальной' микрофлоры кишечника, представители этих родов могут выделяться из брюшной полости после перфорации внутренних органов или инфаркта кишечника.

Инфекции мочевого тракта. Эти микроорганизмы служат основной причиной инфекционных поражений мочевого тракта, особенно у больных с хронической бактериурией, многие из которых страдают обструктивной уропатией, имеют в анамнезе сведения об инструментальном вмешательстве на мочевом пузыре и повторных курсах химиотерапии. Их часто выделяют от больных с калькулезными поражениями почек или мочевого пузыря, сопровождающимися бактериурией. Это можно объяснить уреазной активностью этих микроорганизмов, обусловливающей щелочную реакцию мочи и обеспечивающей благоприятную среду для формирования аммонийно-магниево-фосфатных камней.

Бактериемия. Внедрение в кровоток — это наиболее серьезное проявление инфекции, вызванной представителями родов Proteus, Morganella и Providencia. В 75 % случаев входными воротами инфекции служит мочевой тракт; в остальных случаях первичным фокусом являются желчные протоки, желудочно-кишечный тракт, уши, синусы, кожа. Развитию бактериемии часто предшествуют такие процедуры, как цистоскопия, катетеризация мочеточника, трансуретральная резекция предстательной железы или другие оперативные вмешательства.- Клинические признаки, симптомы и лабораторные показатели сепсиса — повышение температуры тела, озноб, шок, метастатические абсцессы, лейкоцитоз и иногда тромбоцитопения — сходны с аналогичными признаками бактериемии, вызванной кишечной палочкой, клебсиеллами или другими грамотрицательными бактериями.

Диагностика. Диагноз инфекции, вызванной Proteus, Morganella или Providencia, зависит от результатов культурального выделения этих микроорганизмов из крови, мочи или экссудата и их идентификации с помощью соответствующих биохимических тестов. Особенно важно отделить P. mirabilis, индол-отрицательный вид, от индол-положительных микроорганизмов, так как P. mirabilis чувствителен к действию пенициллина и многих других антибиотиков. Представители рода протеев часто обнаруживаются в ассоциации с другими возбудителями. Особое внимание было обращено на выделение микроорганизмов, не относящихся к P. mirabilis или P. vulgaris, но растущих на тех же питательных средах, чтобы они не были замаскированы ползучим ростом протея. Распространенный ползучий характер роста этих бактерий затрудняет также интерпретацию результатов определения их лекарственной чувствительности.

Лечение. Большинство штаммов P. mirabilis чувствительны к пенициллину в высоких концентрациях (10 ЕД в I мл или больше), к ампициллину, карбенициллина динатриевой соли, гентамицину, тобрамицину или амикацину, а также к цефалоспориновым антибиотикам. Бактериурия, вызванная P. mirabilis, может быть быстро ликвидирована с помощью любого из перечисленных антибиотиков. Наиболее эффективен при этой форме инфекции ампициллин в Дозе 0,5 г каждые 4—6 ч. При тяжелой инфекции лечение следует проводить парентерально: от 6 до 12 г ампициллина или 20 000 000 ЕД пенициллина G в сочетании с тобрамицином или гентамицином в дробных дозах по 5 мг/кг в сутки, если не повреждена функция почек. Существуют некоторые данные, что при инфекциях, вызванных

P. mirabilis, аминогликозиды обладают синергическим действием с ампициллином и пенициллином G. В связи с наличием большого числа более эффективных препаратов при инфекциях, обусловленных P. mirabilis, нет необходимости применять левомицетин. Все штаммы P. mirabilis устойчивы к тетрациклину. Большинство же штаммов, не относящихся к P. mirabilis, чувствительны только к аминогликозидам и цефалоспоринам третьего поколения. Карбенициллин, тикарциллин и новые урейдопенициллины эффективны в отношении штаммов, выделенных из клинического материала. В идеале терапия должна основываться на результатах определения лекарственной чувствительности in vitro, а при отсутствии их — на знании характерных образцов. Так же как и в отношении других инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, соответствующее внимание должно быть уделено дренированию гноя, поддержанию баланса жидкости и электролитов и при наличии эндотоксического шока — лечению циркуляторного коллапса.

Инфекции, вызванные Pseudomonas

Этиология. P. aeruginosa — подвижные грамотрицательные палочковидные бактерии, которые обычно не имеют капсул и не образуют спор. Они быстро растут на всех обычных питательных средах, а на агаре формируют мягкие, радужные колонии, обычно имеющие желто-зеленую флюоресцирующую окраску, которая образуется благодаря диффузии в питательную среду двух пигментов, пиоцианина и флюоресцеина. Псевдомонада образует из глюкозы кислоту (без газа) и обладает протеолитической активностью, оксидазоположительна и образует аммоний из аргинина. Идентификация отдельных штаммов осуществляется с помощью иммунофлюоресценции или бактериофаготипирования. Однако нет доказательств, что эти штаммы различаются по своей вирулентности для человека. Другие виды псевдомонад — P. maltophilia, P. cepacia, P. fluorescens, P. testosteroni и P. putida способны вызывать инфекции у человека. Эти микроорганизмы большей частью обнаруживались при вспышках внутрибольничных инфекций. Кроме того, им приписывают роль возбудителей бактериемий, эндокардитов и остеомиелитов, развивающихся у наркоманов.

Эпидемиология. Микроорганизмы рода Pseudomonas присутствуют на кожном покрове здоровых людей, особенно в подмышечных и аногенитальных областях. В испражнениях взрослых людей, не получающих антибиотики, они обнаруживаются редко. В большинстве случаев псевдомонады выделяют при посевах как вторичную авирулентную микрофлору из поверхностных ран или из мокроты больных, получающих антибиотики. Обычно их присутствие не имеет каких-либо выраженных последствий, так как эти микроорганизмы просто заполняют бактериологический вакуум, образующийся в результате элиминации более чувствительных бактерий. Иногда, однако, инфекции, вызванные псевдомонадами, поражают ухо, легкие, кожу или мочевой тракт больных, часто после того, как первичный возбудитель подавлен антибиотиками. Тяжелые инфекции почти постоянно связаны с повреждением местной тканевой защитной реакции или со снижением резистентности макроорганизма. Несмотря на то что псевдомонадам присущи многие потенциальные факторы вирулентности, этот микроорганизм редко вызывает заболевание у здоровых лиц. Особому риску развития тяжелых инфекций, обусловленных P. aeruginosa, подвержены больные, ослабленные муковисцидозом, а также страдающие нейтропенией. Инфекции, вызванные псевдомонадами, по всей вероятности, наиболее часто развиваются у недоношенных детей, у детей с врожденными аномалиями и у больных лейкозом (которые обычно получают антибиотики, глюкокортикостероиды или антинеопластические средства), у больных с ожогами, у престарелых больных с изнуряющими заболеваниями. Большая часть этих инфекций наблюдается в стационарах, и они являются экзогенными инфекциями, заражение которыми происходит из окружающей среды, а не из достава нормальной микрофлоры больных. В стационарах эти микроорганизмы выявляют на разнообразных предметах обихода, санитарно-техническом оборудовании, включая раковины, на мочеприемниках, катетерах, на руках обслуживающего персонала, а также в антисептических растворах и водных растворах медикаментов. **При** нескольких вспышках внутрибольничной

инфекции мочевых путей, вызванной псевдомонадами, установлено, что возбудитель распространяется бактерионосителями. Аналогичные эпидемии были описаны в детских лечебных учреждениях среди недоношенных детей, а также в ожоговых палатах. Хотя в обычных условиях P.aeruginosa обнаруживается в желудочно-кишечном тракте только приблизительно у 5 % здоровых взрослых лиц, у госпитализированных больных частота носительства возрастает.

Патогенез. Входные ворота инфекции варьируют в зависимости от возраста больного и подлежащего заболевания. В младенческом и детском возрасте чаще поражаются кожа, пупочный канатик и желудочно-кишечный тракт; в пожилом возрасте первичный очаг, как правило, локализуется в мочевых путях. Инфекция часто остается локализованной в пределах кожи или подкожных тканей. При ожогах участок тканей, расположенный непосредственно под струпом, может массивно инфильтрироваться бактериями и клетками, принимающими участие в воспалении, и обычно служит как бы источником бактериемии, единственного осложнения со смертельным исходом. Гематогенная диссеминация инфекции характеризуется появлением многочисленных геморрагических очагов в коже, сердечной мышце, легких, почках и мозговых оболочках. Гистологически в таких очагах выявляется некроз и кровоизлияние. В типичных случаях стенки артериол массивно инфильтрированы бактериями, а сосуды частично или полностью тромбированы.

Большинство штаммов P. aeruginosa продуцируют слизь, богатую углеводами и наряду с клеточной стенкой микроба обусловливавшую его термостабильную соматическую антигенность. Антитела к специфическому серологическому типу антигена слизи синегнойной палочки обеспечивают защиту от экспериментального заражения. Большинство выделенных из клинического материала штаммов продуцируют ряд экзотоксинов. Экзотоксин А, который обладает многими свойствами, присущими дифтерийному токсину, является самым сильнодействующим токсином P. aeruginosa. При угрожающих жизни инфекциях, вызванных P. aeruginosa, высокий титр антител к экзотоксину А коррелирует с повышенной выживаемостью.

Проявления. Псевдомонадные инфекции поражают кожу, подкожные ткани, кости и суставы, глаза, уши, сосцевидные и параназальные синусы, мозговые оболочки и сердечные клапаны. Может также наблюдаться бактериемия без установленного первичного очага инфекции, что ставит вопрос о загрязненных медикаментах и растворах для внутривенных вливаний или антисептиках, особенно если при этом выделяются виды псевдомонад, не относящихся к P. aeruginosa.

Инфекции кожи и подкожных тканей. Микроорганизмы рода Pseudomonas часто выделяются при культуральных исследованиях отделяемого хирургических и ожоговых ран, варикозных язв и язв, возникающих при пролежнях, особенно после применения антибактериальной терапии. Они могут вторично инфицировать дренируемые туберкулезные или остеомиелитические очаги поражения. Простое присутствие псевдомонад в этих очагах лишь указывает на то, что размножение бактерий в глубине подкожных тканей не происходит и бактериемия не развивается. Кожные очаги инфекции обычно заживают после удаления или отслаивания омертвевших тканей. Псевдомонады могут служить причиной изменения цвета ногтей у людей, руки которых подвергаются чрезмерному воздействию воды, мыла и детергентов; людей, у которых имеется онихомикоз или руки подвергаются механической травме (ногти приобретают зеленоватый цвет). Возбудители, как правило, выделяются при посеве соскоба с ногтевой пластинки. Псевдомонадам приписывают участие в развитии дерматитов, связанных с профессиональной деятельностью. Это заболевание доброкачественное и излечивается спонтанно.

Остеомиелит. Остеомиелит подобной этиологии обычно не наблюдается, за исключением тех случаев, когда он развивается как осложнение бактериемии, внутривенного применения наркотиков или ран, возникших в результате прокола. Если такие раны, особенно у детей в области ногтевых фаланг на стопе, не поддаются лечению в течение 3—4 дней, следует заподозрить осложнение остеомиелитом, вызванным псевдомонадами.

Инфекции уха, сосцевидного и параназального синусов. Наиболее общеизвестной формой инфекции уха, вызванной псевдо-

монадами, является воспаление наружного уха. Это заболевание причиняет особое беспокойство в странах тропического климата. Оно характеризуется хроническим серозно-кровянистым и гнойным отделяемым из наружного слухового канала. Быстро прогрессирующая тяжелая инфекция относится к злокачественным наружным отитам. Этому заболеванию особенно подвержены больные диабетом. В противоположность обычному наружному отиту эта инфекция требует а-ктивного вмешательства, включая хирургическую ревизию с удалением омертвевших участков и парентеральную антимикробную терапию. Средний отит или мастоидит обычно развивается как суперинфекция, возникающая после ликвидации грамположительных микроорганизмов под воздействием антимикробных агентов.

Инфекции глаз. Изъязвление роговицы — наиболее тяжелая форма инфекции глаз, вызванной псевдомонадами. Она обычно развивается на фоне травматического повреждения глаза и может завершиться панофтальмитом и деструкцией глазного яблока. У недоношенных детей проявлением этой инфекции служит гнойный конъюнктивит.

Загрязнение контактных линз или жидких сред\линз может быть важным механизмом заражения глаз псевдомонадами.

Инфекции мочевого тракта. Микроорганизмы рода Pseudomonas являются обычными возбудителями инфекционных поражений мочевых путей. Как правило, они обнаруживаются у больных с обструктивной уропатией, которые подвергались повторным манипуляциям на мочеиспускательном канале или урологическим хирургическим вмешательствам. Вызванная псевдомонадами бактериурия ничем на отличается от подобной патологии иной этиологии и на основании клинической симптоматики неотличима от инфекции, вызванной другими микроорганизмами.

Желудочно-кишечный тракт. В отношении микроорганизмов рода Pseudomonas существуют предположения, что они служат причиной эпидемической диареи у детей раннего возраста. Кроме того, у ряда младенцев, умерших от сепсиса новорожденных, при аутопсии в кишечнике обнаруживаются классические некротические бессосудистые язвы, характерные для бактериемии, вызванной псевдомонадами. "Тифоидная" форма инфекции характеризуется лихорадкой, миалгией и диареей и наблюдается преимущественно в тропических странах. Это заболевание, называемое также 13-дневной лихорадкой или лихорадкой Shanghai, обычно излечивается самопроизвольно. Прогноз благоприятный.

Респираторный тракт. Пневмония, обусловленная псевдомонадами, наблюдается редко. Культуральное выделение этого микроорганизма из мокроты обычно служит показателем аспирации орофарингеального содержимого с наличием вторичной инфекции, развивающейся в результате ликвидации более чувствительной микрофлоры под влиянием антибиотиков. Нормальная орофарингеальная флора госпитализированных больных часто замешается грамотрицательными палочковидными бактериями, включая псевдомонады, уже в ранние сроки с момента госпитализации. Целый ряд проводимых в стационаре манипуляций могут играть роль предрасполагающих факторов в развитии инфекции органов дыхания. К ним относятся применение седативных лекарственных средств, эндотрахеальная интубация, применение искусственной вентиляции под перемежающимся положительным давлением. Инфекция в легких часто связана с развитием микроабсцессов. Возбудитель, как правило", выделяется из мокроты больных с бронхоэктазами, хроническим бронхитом или муковисцидозом, а также затяжными инфекциями, по поводу которых применялись множественные курсы химиотерапии. Часто возбудитель выделяется из стомы у больных с трахеостомией. Бронхиты и бронхиолиты, обусловленные псевдомонадами, могут быть терминальным осложнением муковисцидоза. Выделяемые при этом из мокроты штаммы возбудителя на плотных агаровых средах имеют характерную форму колоний, образующих слизь.

Менингит. Спонтанное развитие менингита, вызванного Pseudomonas, необычно, но возбудитель может проникнуть в субарахноидальное пространство при люмбальной пункции, спинальной анестезии, интратекальных медицинских манипуляциях или травмах в области головы. Шунты, накладываемые в связи с гидроцефалией, также могут быть инфицированы, и ревизия или ликвидация шунта более всего способствует излечению.

Бактериемия. Внедрение возбудителя в кровоток наблюдается обычно у ослабленных больных, недоношенных новорожденных или детей с врожденными дефектами, у больных с лимфомами, лейкозом или другими злокачественными опухолями, у больных пожилого возраста, подвергшихся хирургическим или инструментальным вмешательствам на желчных протоках или мочевых путях. Бактериемия, обусловленная псевдомонадами, является важной причиной смертельных исходов у больных с тяжелыми ожогами. У взрослых больных Pseudomonas — бактериемия неотличима от бактериемии, вызванной другими видами возбудителей. Исключение в этом отношении представляют два состояния, наличие которых свидетельствует в пользу псевдомонадной инфекции: гангренозная эктима, классический кожный очаг, часто локализующийся в аногенитальной или подмышечной области и проявляющийся в виде округлого уплотненного участка пурпурно-черного цвета около 1 см в диаметре с изъязвленным центром и окружающей эритематозной зоной; редко наблюдаемое выделение зеленой мочи, вероятно, за счет окраски ее вердогемоглобином. Микроорганизмы обычно выделяют при посеве из кожных очагов **и** служат своего рода ключом к постановке диагноза.

Бактериальный эндокардит. Ряд случаев подострого бактериального эндокардита, вызванного псевдомонадами, развивается после хирургических операций на открытом сердце. Обычно возбудитель имплантируется на шелковых или синтетических нитях, используемых для швов или закрытия дефектов перегородки сердца. Повторные операции с удалением разрастаний и инородных тел представляют наиболее многообещающую надежду на излечение. Эндокардиты обнаруживаются на здоровых сердечных клапанах у больных с ожогами и у наркоманов. Последствиями эндокардитов этой этиологии частб являются метастатические абсцессы в костях, суставах, мозге, надпочечниках и легких.

Лечение. При локализованной псевдомонадной инфекции следует проводить орошение 1 % раствором уксусной кислоты или местно применять колистин или полимиксин В. При вовлечении в процесс более глубоколежащих тканей важно удаление хирургическим путем омертвевших участков и дренирование гнойных очагов. В подобных случаях, а также при угрожающих жизни инфекциях, таких как пневмония **и** бактериемия, должна применяться парентеральная терапия. Аминогликозидные антибиотики, тобрамицин и гентамицин подавляют большинство штаммов Pseudomonas.

У больных с нормальной функцией почек использование указанных средств в количестве 5 мг/кг в сутки в дробных дозах обеспечит их ингибирующие уровни. Амикацин также активен в отношении псевдомонад и особенно эффективен при выделении штаммов возбудителя с сформированной опосредованной ферментами лекарственной устойчивости к тобрамицину и гентамицину. Его следует применять в количестве 15 мг/кг в сутки дробными дозами. Тикарциллин (Ticarcillin) и мезлоциллин (Mezlocillin) активны в отношении большинства штаммов Pseudomonas в дозах от 16 до 20 г в сутки. Пиперациллин (Piperacillin) и азлоциллин (Azlocillin) проявляют in vitro активность в отношении некоторых штаммов, которые не подавляются тикарциллином. Эти штаммы, выделяемые из клинического материала, как правило, имеют внутрибольничное происхождение. В целях снижения лекарственной устойчивости возбудителя, в процессе проведения терапии и обеспечения более широкого спектра активности, особенно у больных с гранулоцитопенией и псевдомонадной инфекцией, часто применяется комбинация аминогликозидов, обладающих активностью против возбудителя с пенициллином, обладающим специфической активностью против синегнойной палочки. Бессимптомная бактериурия, особенно обусловленная ограниченным поражением мочевого пузыря, должна лечиться препаратами, обладающими наименьшей токсичностью, таковыми могут быть сульфаниламиды или тетрациклин. Антибактериальная чувствительность псевдомонад, исключая P. aeruginosa, варьирует, и некоторые выделенные из клинического материала штаммы могут быть устойчивыми к антибиотикам аминогликозидного ряда. Некоторые из более новых цефалоспоринов, в частности цефаперазон (Cefoperasone) и цефтазидим (Ceftazidime), in vitro также проявляют активность в отношении многих штаммов.

Профилактика. Частота, перекрестных синегнойных инфекций, вызванных псевдомонадами, в больницах может быть снижена за счет тщательного соблюдения правил асептики и практических мер по борьбе с инфекцией (см. гл. 85).

Системная антибактериальная профилактика, направленная на предупреждение колонизации и распространения инфекции, заведомо безуспешна и должна быть запрещена. Разработана поливалентная вакцина против псевдомонад, а также специфический гипериммунный гамма-глобулин, но они не получили широкого распространения.

Прогноз. Смертность при бактериемии, вызванной Pseudomonas, составляет 75 % и является наивысшей у больных шоком или тяжелыми сопутствующими заболеваниями—обширными ожогами III степени, лейкозом, у недоношенных новорожденных. Когда бактериемия возникает в мочевом тракте и не сопровождается шоком, прогноз значительно лучше. Локализованные инфекции, вызванные псевдомонадами, не представляют угрозы для жизни до тех пор, пока- не разовьется гематогенная диссеминация.

Инфекции, вызванные Acinetobacter

Определение. Микроорганизмы рода Acinetobacter — это плеоморфные грамотрицательные палочки, которые легко спутать с микроорганизмами рода Neisseria. Тяжелые инфекции, вызванные этими микроорганизмами, включая менингит, бактериальный эндокардит, пневмонию, бактериемию, описывают с возрастающей частотой.

Этиология. A. calcoaceticus вариант Iwoffi был описан DeBord как Mima polymorpha в 1939 г. Это один из двух хорошо известных вариантов Acinetobacter. Другим является A. calcoaceticus вариант anitratus, вначале названный Herella vaginicola. Микроорганизмы, описанные как Bacterium anitratum и B5W, могут быть обозначены синонимом Acinetobacter. Эти микроорганизмы плеоморфны, инкапсулированы, неподвижны, грамотрицательны. Они хорошо растут на простых питательных средах, образуя белые, выпуклые, гладкие колонии. Среди микробов, выросших на плотных средах, преобладают диплококковые формы; палочковидные и нитевидные варианты возбудителя чаще выявляются на жидкой среде. Видовая идентификация от энтеробактерий основывается на их отрицательной реакции с нитратами, а от представителей рода Neisseria, которых они могут напоминать по морфологии, — по их неприхотливости к питательным средам, по палочковидной форме на жидких средах и по свойственной им отрицательной оксидазной реакции.

Эпидемиология и патогенез. Микроорганизмы рода Acinetobacter распространены повсеместно. Они являются нормальными обитателями кожных покровов у 25 % здоровых людей. В случаях возможного участия Acinetobacter в бактериемиях, развивающихся во время использования у больного внутривенных катетеров, основными входными воротами инфекции считаются кожные покровы. Возросшая частота вызванной Acinetobacter пневмонии, как первичной, так и развившейся в результате суперинфекции, также свидетельствует в пользу того, что дыхательные пути могут служить важными воротами инфекции. По всей вероятности, этот микроорганизм является обычным комменсалом, обладающим относительно низкой вирулентностью, который гораздо чаще обусловливает бактерионосительство, чем вызывает развитие инфекции. Создается впечатление, что болезни, вызываемые Acinetobacter, развиваются у лиц, неожиданно встречающихся с внутрибольничной грамотрицательной инфекцией. Тяжелые инфекции развиваются в условиях сниженной резистентности макроорганизма, при инструментальных вмешательствах или после длительной, антимикробной терапии препаратами широкого спектра действия. Было отмечено необъяснимое повышение частоты вызванных Acinetobacter легочных инфекций поздним летом. Участие этого микроорганизма в этиологии конъюнктивитов, вагинитов и уретритов требует дальнейшего подтверждения.

Проявления. К тяжелым инфекциям, вызванным Acinetobacter, относятся менингиты, подострые и острые бактериальные эндокардиты, пневмонии, инфекции мочевых путей и бактериемия. Обычно клинические проявления и симптомы этой инфекции не отличаются от таковых при аналогичных заболеваниях, вызванных другими возбудителями. Иногда Acinetobacter может обусловливать молниеносную бактериемию с выраженной лихорадкой, сосудистым коллапсом, петехиями, массивными подкожными кровоизлияниями, которые неотличимы от

менингококкемии. Гораздо чаще, однако, бактериемия ассоциируется с очевидным внедрением инфекции через венозную систему, в частности через венозные катетеры, хирургические раны или. ожоговые поверхности. Она может также развиваться после инструментальных вмешательств на мочеиспускательном канале или в других областях. В клинических проявлениях таких заболеваний доминирует эндотоксемия, и прогноз их неблагоприятный.

Диагностика. Диагностика инфекции, вызванной Acinetobacter, может быть затруднена тем, что персонал лабораторий клинической бактериологии мало осведомлен об этих микроорганизмах, что приводит к неправильной интерпретации результатов исследования. Путаница, наблюдающаяся при таксономической классификации этих микроорганизмов, также не облегчает задачу. В практическом плане выделение Acinetobacter из крови, спинномозговой жидкости, мокроты, мочи или гноя должно расцениваться как имеющее клиническое значение, если нет доказательств одновременного наличия какого-либо другого возбудителя. В практическом плане обязательной является дифференциация Acinetobacter и Neisseria, так как первые устойчивы к пенициллину, а вторые — чувствительны.

Лечение. Чувствительность отдельных штаммов Acinetobacter к антибиотикам варьирует, но большинство из них подавляются гентамицином, тобрамицином, амикацином и урейдопенициллинами, такими как пиперациллин. Чувствительность к тетрациклинам непредсказуема, и большинство штаммов устойчивы к пенициллину, ампициллину, цефалоспоринам, эритромицину и левомицетину. При тяжелых системных инфекциях следует применять соответствующий антибиотик, как правило, из ряда аминогликозидов. При локализованных абсцессах, вызываемых этими микроорганизмами, необходимо применять хирургическое дренирование.

Инфекции, вызванные Eikenella

Этиология. E. corrodens — факультативные анаэробы или капнофильные грамотрицательные палочковидные оксидазоположительные микроорганизмы. При росте колоний на кровяном агаре выявляются небольшие «вдавливания» или «коррозии». Для появления видимого роста требуется от 48 до 72 ч.

Эпидемиология. E. corrodens — обитатели ротовой полости, верхних отделов дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта человека. Инфекции часто развиваются в кишечнике или в ротовой полости. Была отмечена ассоциация между Eikenella-инфекциями и злоупотреблениями метилфенидатом, вероятно, обусловленная низким окислительно-восстановительным потенциалом и выделением этого агента через, кожу, а также загрязнением применяемых наркоманами игл секретами ротовой полости при их облизывании.

Проявления. Наиболее часто инфекции, вызываемые Eikenella, поражают кожу и мягкие ткани. Значительно реже встречаются эндокардиты, пневмонии, остеомиелиты и менингиты. Eikenella-инфекции часто напоминают инфекции, вызванные строгими анаэробами, такими как Bacteroides fragilis или Peptostreplococcus. Болезни часто имеют характер вялотекущих процессов смешанной этиологии, в развитии которых принимают участие аэробные грамположительные кокки; при дренировании часто определяется зловонный запах; возможно формирование абсцессов.

Лечение. E. corrodens чувствительна к пенициллину, ампициллину, карбенициллину и тетрациклину. При лечении этих инфекций весьма важно обеспечить адекватный дренаж гнойного материала. Ампициллин или пенициллин в сочетании с хирургическим дренажем обычно приводит к хорошему результату. Необходимо иметь в виду выраженную устойчивость Eikenella к клиндамицину. Это обстоятельство даже повышает важность дифференциации между инфекциями, вызванными Eikenella, и смешанными популяциями анаэробов.

Список литературы

Энтеробактерии: общие положения

Kreger B. E. et al. Gram-negative bacteremia. — Amer. J. Med., 1980, 68, 332.
Maki D. G. Nosocomial bacteremia: An epidemiologic overview. — Amer. J. Med., 1981, 70, 719.
Moore R. D. et al. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. — Amer. J. Med., 1984, 77, 657.
Schaberg D. R. et al. Epidemics of nosocomial urinary tract infection caused by multiplyresistant gram-negative bacilli: Epidemiology and control. — J. infect. Dis., 1976, 133, 363.
Tancrede C. H., Andremont A. O. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. — J. infect. Dis., 1985, 152, 99.

Инфекции, вызванные Escherichia coli

Berk S. L., McCabe W. R. Meningitis caused by gram-negative bacilli. — Ann. Int. Med., 1980, 93, 253.
Conn H. O., Fessel J. M. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. — Medicine, 1971, 50, 161.
Geraci J. E. et al. Endocarditis due to gram-negative bacteria. -- Mayo Clin. Proc, 1982, 57, 145.

Инфекции, вызванные Klebsiella — Enterobacter — Serratia

Cooper R., Mills I. Serratia endocarditis. — Arch, intern. Med., 1980, 140, 199.
Meltz D. J., Grieco M. H. Characteristics of Serratia marcescens pneumonia.— Arch, intern. Med., 1973, 132, 359.
Rennie R. P., Duncan I. B. R. Emergence of gentamicin resistant Klebsiella in a general hospital. — Antimicrob. Agents Chemother., 1978, 11, 179.

Инфекции, вызванные Proteus

lannini P. B. et al. Multidrug resistant *P. rettgeri.* — Ann. intern. Med., 1976, 55, 161.
Lewis J., Fekety F. R. Proteus bacteremia. — Johns Hopkins Med. J., 1969, 124, 151.
Muscher D. M. et al. Role of urease in pyelonephritis resulting from urinary tract infections with *Proteus.* — J. infect. Dis., 1975, 131, 177.

Инфекции, вызванные Pseudomonas

Bagel J., Grossman M. E. Subcutaneous nodules in *Pseudomonas sepsis.* — Amer. J. Med., 1986, 80, 528.
Bodey G. P. et al. Infections caused by *Pseudomonas aeruginosa.* — Rev. infect. Dis., 1983, 5, 279.
Collini F. J. et al. Ecthyma gangrenosum in a kidney. transplant recipient with *Pseudomonas septicemia.* — Amer. J. Med., 1986, 80, 729.
Doggett R. G. (Ed.) Pseudomonas aeruginosa: Clinical manifestations of infection and current therapy. — New Fork: Academic, 1979.
Flick M. R., Cluff L. E. Pseudomonas bacteremia. Review of 108 cases. -- Amer. J. Med., 1976, 60, 501.
Pollack M The role of exotoxin A in *Pseudomonas* disease and immunity. — Rev. infect. Dis., 1983, 5 (Suppl), 979.

Инфекции, вызванные Acinetobacter

Buxton A. E. et al. Nosocomial respiratory tract infection and colonization with *Acinetobacter calcoaceticus.* — Amer. J. Med., 1978, 65, 507.
Glew R. H. et al. Infections with *Acinetobacter calcoaceticus:* Clinical and laboratory studies. — Medicine, 1977, 56, 79.
Retailliau F. H. et al. *Acinetobacter calcoaceticus: A* nosocomial pathogen with unusual seasonal pattern. — J. infect. Dis., 1979, 139, 371.

Brooks G. F. et at. *Eikenella corrodens,* a recently recognized pathogen. — Medicine, 1974, 53, 325.
Goldstein F. J. C. et al. Isolation of *Eikenella corrodens* from pulmonary infections. — Amer. Rev. resp. Dis., 1979, 119, 55.

ГЛАВА 106

МЕЛИОИДОЗ И САП

Джей П. Сэнфорд (Jay P. Sanford)

Мелиоидоз

Определение. Мелиоидоз — инфекция человека и животных с изменчивой клинической картиной. Мелиоидоз, который означает «сходство с болезнью ослов», как клинически, так и патологически напоминает сап, но эпидемиологически они разнородны.

Этиология. Мелиоидоз вызывается подвижными грамотрицательными бактериями Pseudomonas pseudomallei, которые могут быть отдифференцированы от P. mallei бактериологическими и серологическими методами. P. pseudomallei (известная также как бацилла Уайтмора) — мелкая грамотрицательная, подвижная аэробная бактерия. При окраске метиленовым синим, по Wayson или Wright выявляется неравномерная окраска с биполярными включениями. Возбудитель хорошо растет на обычных бактериологических средах в виде характерных колоний с морщинистой поверхностью, рост которых появляется через 48—72 ч инкубации. Различают два антигенных типа возбудителя: тип I (азиатский), широко распространенный повсюду, включая Австралию, и тип II (автралийский), распространенный главным образом в Австралии. Оба типа возбудителя одинаково патогенны.

Эпидемиология. Заболевание эндемично для юго-восточной Азии, где наблюдается у человека и животных. Сообщения о заболеваниях человека поступают из соседних районов, включая Индию, Борнео, Филиппины, Гуам, Индонезию, Шри Ланка, Новую Гвинею и Австралию (северный Квинсленд, Северная Территория). О случаях заболевания людей и животных сообщают с Мадагаскара, Чада, Кении, с запада Центральной Африки (Нигер, Верхняя Вольта), из Ирана и Турции. В 1976 г. P. pseudomallei была выделена от животных в Парижском зоопарке. В Мадриде погибли от мелиоидоза лошади, которых содержали для получения сыворотки. Единичные наблюдения мелиоидоза у человека были описаны в западном полушарии (Панама, Эквадор) —заболевание новорожденного на Гавайях, случай мелиоидоза в Джорджии и вероятный случай заболевания в Оклахоме. Принимая во внимание эти исключения, следует отметить, что верифицированный мелиоидоз наблюдается у жителей США или Европы только тогда, когда они приезжают в эндемичные районы. С января 1973 г., когда все американские войска были отозваны из Вьетнама, среди контингента американской армии, служившего во Вьетнаме, зарегистрировано 343 случая заболеваний мелиоидозом и 36 смертельных исходов.

P. pseudomallei — сапрофит, выделяемый в эндемичных районах из почвы, стоячих водоемов, прудов, рисовых плантаций, с рыночной продукции. Повсеместное распространение этого микроорганизма иллюстрирует его выделение в качестве лабораторного загрязнителя. P. pseudomallei способна вызывать эпизоотии среди овец, коз, свиней и лошадей. Вспышки мелиоидоза зарегистрированы среди дельфинов в океанариях Парижа и Гонконга. Единичные случаи выделения возбудителя мелиоидоза отмечены у коров, грызунов, собак, кошек, кенгуру и птиц. Хотя животные чувствительны к заболеванию, они, по-видимому, не являются резервуаром инфекции для человека. Попытки культурального выделения P. pseudomallei из мочи и фекалий большого количества здоровых животных оказались безуспешными. Членистоногие не являются источником инфекции. Люди заражаются мелиоидозом при загрязнении кожных царапин почвой. Дру-

гими возможными путями распространения инфекции являются заглатывание, вливания в нос и ингаляции. В противоположность сапу мелиоидоз является редко встречающейся инфекцией, но он может развиваться при лабораторном заражении. P. pseudomallei были выделены из мочи двух больных (оба страдают диабетом), которые до госпитализации, произведенной в эндемичном районе, пользовались уретральными катетерами. Передача мелиоидоза от человека человеку наблюдается редко. Зарегистрировано наблюдение половой передачи инфекции больным с хроническим простатитом и наличием P. pseudomallei в секрете предстательной железы супруге, никогда не бывавшей в эндемичном районе, но имевшей титр 1:10 240 в реакции гемагглютинации. В то же время заболевание на Гаваях мелиоидозом новорожденного ребенка 2-дневного возраста и выявление высокого титра антител у медицинской сестры, которая никогда не была в эндемичном районе, но работала в палатах для больных мелиоидозом, поднимает вопрос о возможности внутрибольничной передачи инфекции.

Патологические изменения. При острых инфекциях большинство очагов поражения развивается в легких, единичные абсцессы — в других органах. При подострых формах абсцессы в легких характеризуются большими размерами, а очаги поражения обнаруживаются во всех органах и тканях: коже, подкожных тканях, мозговых оболочках, мозге, глазах, сердце, печени, почках, селезенке, костях, предстательной железе, синовиальных оболочках и лимфатических узлах. Острым абсцессам свойственно наличие наружной геморрагической зоны, средней зоны, массивно инфильтрированной полиморфно-ядерными лейкоцитами, внутренней зоны некротизированных тканей, содержащей большие гистиоциты с двумя или тремя ядрами, которые можно квалифицировать как гигантские клетки. Важной гистологической особенностью является наличие выраженного кариорексиса (распада хроматина клеточных ядер). При хронических формах инфекции очаги поражения состоят из центральной зоны творожистого некроза, мононуклеарных и плазматических клеток и грануляционной ткани. Кальцификация не развивается.

Мелиоидоз сопровождается нарушением клеточного иммунитета; общее количество лимфоцитов обычно составляет менее $10 \cdot 10^9$/л, общий процент Т-клеток — менее 50 % за счет снижения числа Т-хелперов. Кожные пробы с динитрохлорбензином отрицательные. Число Т-супрессоров и В-клеток обычно сохраняется в нормальных пределах.

Клинические проявления. Клинические проявления мелиоидоза разнообразны. Заболевание может проявляться в острой, подострой и хронической формах. Инкубационный период точно не установлен. Однако, если судить по промежутку времени, проходящего с момента какого-либо повреждения до развития инфекции, он может быть равен всего 2 дням. На основании наблюдений лабораторного заражения он составил 3 дня. Клинически непроявляющиеся инфекции могут оставаться латентными в течение ряда лет после того, как человек покинет эндемичную зону. По данным одного наблюдения, латентный период составил 26 лет. Мужчины поражаются чаще, чем женщины, что по всей вероятности объясняется профессиональным риском. Мелиоидоз может выражаться как клинически непроявляющаяся инфекция, бессимптомный легочный инфильтрат, острая локализованная гнойная инфекция, острая легочная инфекция, острая септицемия, хроническая гнойная инфекция.

Клинически непроявляющаяся инфекция. На Таиланде, во Вьетнаме и на Малайском архипелаге от 6 до 8 % здоровых взрослых мужчин имеют повышенный титр антител к P. pseudomallei.

Среди новобранцев из западных районов Малайского архипелага, где широко практикуется выращивание риса, повышенный титр антител наблюдается у 20 %. В то же время среди таиландских женщин положительная реакция наблюдается только у 1 %. Все контрольные сыворотки из США дают отрицательную реакцию. Установлено, что значительно повышенный титр антител выявляется у 2 % европейцев, проживающих во Вьетнаме, и у 1—9 % находящихся в военных госпиталях США неотобранных больных и здоровых солдат, служивших во Вьетнаме. Иногда бессимптомная инфекция может быть выявлена при обычном рентгенологическом обследовании. В северном Квинсленде частота выявления высокого титра (1:40 и выше) в реакции непрямой гемагглютинации достигает 10,6% (в среднем 5,7%) и не различается у мужчин и женщин.

У жителей Верхней Вольты обнаружено 10 % положительных реакций, хотя мелиоидоз в этом районе никогда не выявлялся.

Острые локализованные гнойные инфекции. Внедрение инфекционного агента в пораженный участок кожных покровов обычно приводит к развитию ограниченного очага (узелка) с острым лимфангитом и региональным лимфаденитом. Как правило, наблюдаются повышение температуры тела и недомогание. Эта форма инфекции может быстро прогрессировать в острую септицемическую форму.

Острая легочная инфекция. Наиболее частой формой заболевания является поражение легких, которое может проявляться как первичный пневмонит или же давать начало гематогенному распространению инфекции. Проявления острой легочной инфекции варьируют по тяжести от легкой формы бронхита до тяжелейшей некротизирующей пневмонии. Начало заболевания может быть внезапным, без продромальных симптомов, или более постепенным с головными болями, потерей аппетита и генерализованной миалгией. Лихорадка развивается почти у всех больных, температура тела часто превышает 38,9 °С и может сопровождаться ознобом. Обычно выявляются притупление перкуторного звука или плевральные боли. Появляется кашель с мокротой или без нее. Может развиться легкий фарингит. Тахипноэ не коррелирует с повышением температуры тела и данными физикального или рентгенологического исследования. Физикальные признаки могут быть минимальными, но хрипы в пораженной пневмонитом области легких обычно выявляются. При отсутствии диссеминации селезенка и печень не пальпируются. Из лабораторных показателей следует отметить, что количество лейкоцитов колеблется от нормальных показателей до $20 \cdot 10^9$/л. Во время заболевания может выявляться легкая нормохромная, нормоцитарная анемия. Пневмония обычно вовлекает в процесс верхние доли, в которых рентгенографически обнаруживаются признаки уплотнения. Часто наблюдаются тонкостенные полости диаметром от 2 до 7 см. Температура тела может нормализоваться в течение нескольких дней без применения лечения. Однако сохраняющиеся полостные образования в верхних долях легких вызывают подозрение на наличие туберкулеза. Иногда развиваются плевральные выпоты, плевральные наслоения и двусторонняя прикорневая аденопатия. В ряде случаев отмечают прогрессирующее распространение инфекции в легочной ткани и гематогенную диссеминацию с развитием септицемии.

Острая септицемическая инфекция. Эта форма инфекции впервые была описана у наркоманов. Последующие сообщения, однако, показали, что к ней предрасположены ослабленные больные, страдающие сахарным диабетом или алкоголизмом. Начало заболевания может быть внезапным с преобладанием тех или иных симптомов в зависимости от места наибольшего поражения. У лиц с бактериемией, осложняющей пневмонит, могут наблюдаться симптомы дезориентации, резкая одышка, сильные головные боли, фарингит, водянистая диарея, пустулезные очаги на коже головы, туловища или конечностей. Отмечается повышение температуры тела, резкое учащение дыхания, покраснение кожных покровов и цианоз; иногда разивается резкая болезненность мышц. При обследовании органов грудной клетки могут отсутствовать какие бы то ни было признаки заболевания или же при аускультации можно прослушать разнообразные хрипы и шум трения плевры. При пальпации можно выявить печень и селезенку. Возможно появление признаков артрита или менингита. У больных с септицемической формой болезни обычно отмечается быстро прогрессирующее фатальное течение, которое во многих случаях может быть настолько молниеносным, что не поддается никакой терапии. Количество лейкоцитов находится в пределах нормы или слегка повышено. На рентгенограммах органов грудной клетки наиболее часто выявляются рассеянные по всему легкому узелковые затемнения неправильной формы диаметром от 4 до 10 мм. По мере прогрессирования болезни эти узловатые образования увеличиваются в размерах, расплавляются и часто подвергаются кавернизации. Плевральные выпоты образуются редко. Другой характерной рентгенографической картиной является наличие односторонних участков затемнения легочной ткани неправильной формы, имеющих тенденцию к слиянию.

Хроническая гнойная инфекция. У некоторых больных развиваются вторичные абсцессы, которые и преобладают в клинической картине.

Абсцессы могут развиваться в коже, мозге, легких, миокарде, печени, селезенке, предстательной железе, костях, суставах, лимфатических узлах и даже в глазах. Температура тела при этом может не повышаться.

Рецидивирующая инфекция. Активация латентной или бессимптомной инфекции проявляется в виде острого локализованного нагноения, острого легочного, острого септического или хронического гнойного заболевания и развивается обычно через длительный промежуток времени после внедрения возбудителя. Имеются сообщения о развитии такого заболевани через 26 лет после заражения. Установлено, что хирургические вмешательства, травмы, интеркуррентные заболевания, такие как тяжелая гриппозная пневмония, диабетический кетоацидоз, алкогольные дебоши или лучевая терапия могут быть пусковым механизмом в развитии этих состояний. Так как P. pseudomallei является внутриклеточным паразитом, и вызванная этим микроорганизмом инфекция сопровождается супрессией лимфоцитов Т-хелперов, очевидно, что мелиоидоз со временем займет свое место в числе инфекций, наблюдающихся у лиц, инфицированных вирусом HTLV-III и страдающих СПИДом, особенно в географических зонах, где инфекция P. pseudomallei является эндемической.

Диагностика. Мелиоидоз следует иметь в виду при дифференциальной диагностике любого сопровождающегося повышением температуры и развивающегося у человека, побывавшего в эндемичном районе, заболевания. Это особенно важно, если наблюдаются признаки прогрессирующей дыхательной недостаточности, развиваются множественные пустулезные или некротические очаги на коже или если у больного, от которого не удается выделить микобактерий туберкулеза, рентгенологическое исследование дает основание для подозрения на туберкулез.

Микроскопическое исследование экссудата позволяет выявить плохо окрашивающиеся, мелкие, грамотрицательные палочковидные бактерии, в которых при окраске метиленовым синим выявляется характерная неравномерность окраски с биполярными включениями. Рост колоний P. pseudomallei отмечается в течение 24—48 ч на большинстве лабораторных питательных сред, включая агар с эозином и метиленовым синим (EMB) или агар MacConkey. Возбудитель можно дифференцировать от P. mallei и P. aeruginosa с помощью стандартных бактериологических методов, хотя при использовании некоторых коммерческих дифференциальных сред идентификация может вызвать затруднения. Для развития характерной колонии с морщинистой поверхностью может потребоваться 72 ч и больше. Существенную помощь в диагностике оказывают реакции j-емагглютинации, прямой агглютинации и связывания комплемента, если в парных сыворотках больного устанавливают четырехкратное и более повышение титра. Низкие титры в единичных пробах сыворотки трудно интерпретировать из-за возможности неспецифических реакций. В реакции связывания комплемента титры выше 1 :8 считаются специфическими при острой форме болезни, но могут наблюдаться перекрестные реакции с P. mallei. Отрицательные результаты реакции связывания комплемента не исключают наличия болезни. В тестах гемагглютинации и прямой агглютинации наблюдается больше перекрестных реакций. Титры 1:40 и выше позволяют предположить наличие инфекции. У 30 % больных как с молниеносной, так и с подострой формами заболевания серологические реакции дают отрицательные результаты в то время, как в посевах выявляется рост возбудителя.

Лечение. Лечебные режимы должны быть разными в зависимости от формы болезни. Лица с низкими титрами положительных серологических реакций при отсутствии клинических проявлений инфекции не нуждаются в лечении. Выбор антибиотика при активной инфекции основывается на изучении чувствительности возбудителя, лечение должно проводиться по меньшей мере в течение 30 дней. P. pseudomallei обычно чувствительна in vitro к тетрациклинам, левомицетину, новобиоиину, канамицину, амикацину, сульфадиазину или сульфизоксазолу, триметоприму — сульфаметоксазолу (бисептолу), противосинегнойным цефалоспоринам третьего поколения (особенно цефтазидиму) и в большинстве случаев устойчива к пенициллину G, ампициллину, карбенициллину, диклоксациллину, стрептомицину, гентамицину, тобрамицину, цефалоспоринам первого и второго поколений, ванкомицину, клиндамицнну и рнфампицину. У больных пневмонией средней тяжести заболевания эффективное лечение включает применение ежедневно 2—3 г (40 мг/кг) тетрациклина, 3 г (40 мг/кг) левомнцетина или три-

метоприма — сульфаметоксазола (в дозе 4 мг/кг триметонрима и 20 мг/кг сульфаметоксазола) в течение 60—150 дней. Есть сообщения об эффективности цефтазидима в суточной дозе 6 г (100 мг/кг). При тяжелой форме заболевания в течение 30 дней следует использовать комбинацию из двух вышеуказанных противомикробных средств с последующим применением одного триметоприма — сульфаметоксазола в течение 30—120 дней. Для достижения стерилизации мокроты требуется в среднем 6 нед. Если возбудитель продолжает высеваться из мокроты на протяжении 6 мес, следует применить лобэктомию. В случае внелегочной формы заболевания лечение следует проводить на протяжении 6 мес — I года. Оно должно сопровождаться обычным хирургическим дренированием очагов.. У безнадежно больных с тяжелыми пневмониями или септицемиями целесообразно применять множественные комбинации антибиотиков, вводимых парентеральным путем. Современные рекомендации по лечению сеитицемической формы мелиоидоза предусматривают назначение 4—6 г в сутки (80 мг/кг) тетрациклина; 4--6 г в сутки (80 мг/кг) леромицетина и одного из следующих препаратов: триметоприм — сульфаметоксазол (9 мг/кг триметоприма, 45 мг/кг сульфаметоксазола), канамицин (30 мг/кг) или новобиоцин (60 мг/кг). Исследования, проведенные in vitro, установили наличие антагонизма между следующими парами препаратов: левомицетин — канамицин, тетрациклин — канамицин, сульфазин — левомицетин. Хотя значение этого антагонизма в клинических условиях окончательно не установлено, в качестве третьего лекарственного средства предпочтительно использовать триметоприм — сульфаметоксазол или новобиоцин. Дозы препаратов необходимо снижать по мере улучшения клинического состояния больного. Опыт применения противопсевдомонадных цефалоспоринов третьего поколения весьма ограничен. Однако по всей вероятности в качестве комбинации выбора следует рекомендовать цефтазидим (в дозе 100 мг/кг или 6 г ежедневно) и триметоприм — сульфаметоксазол. Левамизол (150 мг дважды в неделю) был применен в качестве дополнительного средства при лечении нескольких больных. (Данный препарат во время публикации не был одобрен для этой цели Управлением по продуктам и лекарственным препаратам.) Полученные результаты позволяют предположить, что он может быть эффективен при лечении рецидивов.

Прогноз. В доантибактериальную эру частота смертельных исходов составляла 95 %. С усовершенствованием диагностики и введением длительной соответствующей терапии показатель смертности при всех формах мелиоидоза, кроме септицемической, значительно снизился. Однако даже при использовании разнообразных антибиотиков и поддерживающей.терапии смертность среди больных септицемической формой мелиоидоза превышает 50 %. Отдаленные наблюдения имеются в отношении небольшого числа больных; частота поздних рецидивов составляет приблизительно 20 %.

Профилактика. Не существует методов активной иммунизации. В эндемичных районах рекомендуется энергичная очистка и дезинфекция ссадин и рваных ран.

Сап

Определение. Сап — это тяжелая инфекция лошадей, вызываемая Pseudornonasrhallei. Иногда она передается другим домашним животным и человеку.

Этиология. P. mallei маленькая, тонкая, неподвижная грамотрицательная палочка. При окраске метиленовым синим характерна неравномерность окраски. Возбудитель растет на большинстве питательных сред, в состав которых входит мясная вытяжка, но для оптимального роста требует присутствия глицерина.

Эпидемиология. Одно время сап был широко распространен в Европе, но с введением мер по борьбе с ним заболеваемость в большинстве стран стойко снизилась, однако он все еще встречается в Азии, Африке и Южной Америке, но не выявляется в США и в западной Европе. Сап никогда не был распространенной болезнью человека; однако единичные случаи заболевания могут иметь весьма тяжелое течение. В США с 1938 г. не было зарегистрировано естественного заражения сапом.

Сап — болезнь, поражающая главным образом лошадей, мулов и ослов, хотя козы, овцы, кошки и собаки иногда заражаются ею. Описана инфекция львов в заповедном парке в Италии, возникшая в результате использования

для кормления этих животных импортированного мяса лошадей. Свиньи и крупный рогатый скот резистентны к инфекции. У лошадей болезнь может носить системный характер с преобладающим поражением легких (сап) или может проявляться образованием подкожных изъязвляющихся очагов и лимфоидным отеком с узелковыми образованиями (сапный отек). Заражение животных может осуществляться при ингаляции, заглатывании или внедрении возбудителя через дефекты кожных покровов. Среди людей заболевание развивается главным образом у лиц, имеющих тесный контакт с лошадьми, мулами или ослами, при внедрении возбудителя через поврежденные участки кожи или соприкосновении слизистых оболочек носовой полости с контаминированными выделениями больного животного. Описан целый ряд примеров аэрогенного заражения лабораторных работников.

Патологические изменения. Очаг острого воспаления характеризуется наличием узелков, состоящих из полиморфно-ядерных лейкоцитов, окруженных зоной гиперемии. Характерной гистологической особенностью является специфическая дегенерация-ядер, известная как хромототексис. Эта реакция развивается рано и бывает интенсивной. В результате ее в глубине абсцессов формируются мелкие фокусы интенсивно окрашенного детрита. В более старых очагах картина характеризуется наличием центрального некроза, окруженного эпителиоидными клетками. Могут также присутствовать гигантские клетки. Возможно вовлечение в процесс любого органа.

Клинические проявления. Клинические проявления заболевания, которые нередко бывают сочетанными, можно подразделить на четыре наиболее характерных: острая Локализованная гнойная инфекция; острая легочная инфекция; острая септицемическая инфекция; хроническая гнойная инфекция. Почти 60% больных составляют лица в возрасте 20—40 лет. Болезнь редко поражает женщин, вероятно вследствие того, что они имеют меньше возможностей для контакта с возбудителем.

При попадании возбудителя через поврежденную кожу на месте внедрения обычно развивается узел с острым лимфангитом. Инкубационный период, по всей вероятности, продолжается от 1 до 5 дней. При всех типах острых проявлений сапа обычно наблюдаются повышение температуры тела, общая слабость, состояние прострации.

Инфекционное поражение слизистых оболочек может привести к слизисто-гнойным заболеванием глаз, носа или губ, сопровождающимся выраженным изъязвлением гранулематозных очагов, что может сочетаться или не сочетаться с системными реакциями. При системном заболевании часто наблюдаются генерализованные пустулезные высыпания, которые могут превратиться в пустулы. Такая септицемическая форма заболевания, как правило, приводит к фатальному исходу в течение 7— 10 дней.

Заражение ингаляционным путем обычно сопровождается инкубационным периодом продолжительностью от 10 до 14 дней. Наиболее распространенные симптомы включают лихорадку, иногда сочетающуюся с ознобом, генерализованные миалгии, усталость, головные и плевральные боли. К другим симптомам относятся фотофобия, слезотечение и диарея. Физикальное исследование обычно не выявляет патологии, за исключением лихорадки, иногда лимфаденопатии (особенно шейных лимфоузлов) и спленомегалии. При лабораторных исследованиях обнаруживается небольшой лейкоцитоз с 60—80 % нейтрофильных лейкоцитов, но зарегистрирована также лейкопения с относительным лимфоцитозом. При острых легочных формах процесса на рентгенограммах органов грудной клетки выявляются характерные ограниченные затемнения, позволяющие предположить формирование ранних абсцессов легких. Могут обнаруживаться также долевые пневмонии или бронхопневмонии. При хронической гнойной форме заболевания наиболее часто обнаруживаются множественные подкожные и внутримышечные абсцессы, чаще всего развивающиеся в области верхних и нижних конечностей. Приблизительно у половины больных наблюдаются сопутствующие лихорадка, лимфаденопатия, выделения из носа или изъязвления. У некоторых больных отмечается вовлечение в процесс легких или плевры, глаз, костей скелета, печени, селезенки, мозговых оболочек или внутричерепных структур.

Диагностика. Микроскопическое исследование экссудата может выявить мелкие грамотрицательные палочки, неравномерно окрашивающиеся метиленовым

синим; однако количество микробов обычно бывает очень скудным. P. mallei и P. pseudomallei не отличимы по морфологии. Культуральное исследование проводить не рекомендуется из-за опасности заражения лабораторного персонала. Однако, если посев произведен, рост наблюдается на большинстве питательных сред, в состав которых входят мясные вытяжки. Материал, подлежащий исследованию, часто бывает загрязнен другими микроорганизмами; в этом случае весьма полной может быть преинкубация материала с пенициллином G (100 ЕД на 1 мл). Подкожное введение исследуемого материала морским свинкам или хомякам является альтернативным методом выделения возбудителя. Посевы крови обычно дают отрицательный результат, за исключением посевов, производимых в терминальной стадии болезни. Серологические исследования выявляют быстрое нарастание агглютинационного титра, который в течение 2 нед достигает 1:64'0. У здоровых лиц агглютинационные титры не превышают 1:320. Реакция связывания комплемента менее чувствительна, но более специфична и обычно становится положительной в течение 3-й недели заболевания. Она расценивается как положительная при титре 1:20 и выше.

Лечение. При свежих заболеваниях человека большинство антибактериальных агентов может предотвратить прогрессирование болезни у ограниченного числа заболевших. В экспериментах на животных и в наблюдениях за больными людьми установлена эффективность сульфазина. Используемая доза составляет приблизительно 100 мг/кг и применяется в дробных дозировках. По экспериментальным данным, лечение в течение 3 нед дает лучшие результаты, чем в течение 1 нед. Пенициллин неэффективен. Лечебное действие тетрациклина, левомицетина, противопсевдомонадных аминогликозидов, карбенициллина, противопсевдомонадных цефалоспоринов третьего поколения и триметоприма — сульфаметоксазола не оценивали. При отсутствии клинического опыта и неоконченных исследованиях лекарственной чувствительности возбудителя in vitro наиболее рационально использование лекарственных режимов, применяемых при мелиоидозе человека. В случае острых инфекций важны соответствующие вспомогательные мероприятия, а при хронических гнойных инфекциях следует применять обычные принципы хирургического дренирования.

Прогноз. Прогноз зависит от типа инфекции. Острая септицемическая форма обычно имеет фатальный исход. Прогноз локализованных и хронических форм значительно лучше.

Профилактика. Наиболее частым источником заражения человека служит больная сапом лошадь. Следующим по частоте источником заражения является больной человек, поэтому изоляция всех больных обязательна.

Список литературы

Ashdown L. R., Guard R. W. Prevalence of human melioidosis in northen Queensland. • — Amer. J. trop. Med. Hyg., 1984, 33, 474.

Dodin A., Ferry R. Recherche epidemiologique dubacille de Whitmore en Afrique. — Bull. Soc. pathol. Exot., 1974, 67, 121.

Dodin A., Galimand M. Whitmore's bacillus. — Rec. Med. Vet., 1976, 152, 323.

Eickhoff T. C et al. *Pseudomonas pseudomallei:* Susceptibility to chemotherapeutic agents.— J. infect. Dis., 1970, 121, 95.

Everett E. D., Nelson R. Pulmonary melioidosis, observations in 39 cases. — Amer. Rev. resp. Dis., 1975, 112, 331.

Guard L. R. et al. Melioidosis in far north Queesland. — Amer. J. trop. Med. Hyg., 1984, 33, 467.

Howe G., Miller W. R. Human glanders: Report of six cases. — Ann. intern. Med., 1947, 26, 93.

Jackson A. E. et al. Recrudescent melioidosis associated with diabetic ketoacidosis. — Arch, intern. Med., 1972, 130, 268.

McCormick J. B. et al. Human-to-human transmission of *Pseudomonas pseudomallei.* — Ann. intern. Med., 1975, 83, 512.

Mays E. F., Rickets E. A. Melioidosis: Recrudescence associated with bronchogenie carcinoma twenty-six years following initial geographic exposure. — Chest, 1975, 68, 261.

Sanford J. P. Melioidosis: Another great imitator. — In: Infectious Diseases: Current Topics in Diagnosis and Treatment/Eds. D.N.Gilbert, J. P. Sanford. New .York: Grune and Stratton, 1978.
Schlech W. F. Ill et al. Laboratory-acquired infection with *Pseudomonas pseudomallei* (melioidosis).— New Eng. J. Med., 1981, 305, 1133.
Tanphaichitra D., Srimuang S. Cellular immunity in tuberculosis, melioidosis, pasteurellosis, penicilliosis and role of levamisole and isoprinosine. — Dev. Biol. Stand., 1984, 57, 117.
Wall R. A. et al. A case of melioidosis in West Africa. — J. infect. Dis., 1985, 152, 424.
Wilkinson L. Clanders: Medicine and veterinary medicine in common pursuit of a contagious disease. — Med. Hist., 1981, 25, 363.
Zajtchuk R. et al. Surgical treatment of melioidosis. — J. thorac. cardiovasc. Surg., 1973, 66, 838.

ГЛАВА 107

САЛЬМОНЕЛЛЕЗЫ

Ричард Л. Гуэррант (Richard G. Guerrant)

Род Salmonella состоит из трех видов, которые включают более 2000 различных серологических типов. Серотипы значительно различаются между собой по степени патогенно.сти, однако почти все они патогенны для животных и человека. Строгая специфичность в выборе хозяев характерна для определенных серотипов, таких так S. typhi, который в естественных условиях передачи вызывает заболевание только у людей. Известны следующие клинические синдромы сальмонеллезной инфекции, которые иногда наслаиваются один на другой: кишечная лихорадка (брюшной тиф или паратиф), острый гастроэнтерит, бактериемия и локализованная инфекция. Кроме того, часто отмечаются такие состояния, как бессимптомные кишечные инфекции и тр.а"нзитор'ное кишечное носительство у реконвалесцентов. Иногда отмечается персистирующая очаговая инфекция желчного пузыря или мочевых путей, ведущая к формированию Состояния хронического носитель ьства.

Этиология. Сальмонеллы — подвижные грамотрицательные бактерии, ферментирующие глюкозу и не ферментирующие лактозу или еахарозу. С помощью биохимических методов можно отдифференцировать S. typhi и S. cholerae-suis от большинства других серотипов. S. typhi не образует газа и орнитинотрицательна, что отличает ее' почти от всех других типов сальмонелл. S. cholerae-suis часто является дульцитолотрицательной и обладает почти уникальной трехалозотрицательной характеристикой. Многие серотипы идентифицируются посредством высокоспецифичных О (соматических) и Н (жгутиковых) антигенов. Каждый серотип содержит специфическую комбинацию множества О- и Н-антигенов. Идентификация серотипов обычно проводится только в крупных лабораториях по типированию сальмонелл, имеющих в своем распоряжении необходимые наборы антисывороток, требующихся для выполнения таких исследований. Сальмонеллы разделяют такжé на группы, отличающиеся по составу О-антигена. Большинство изолятов из естественных источников относятся к пяти группам, от А до Е.

Виды S. typhi и S. cholerae-suis состоят только из одного серотипа каждый (в группах D и С соответственно). Значительное сходство антигенного состава лежит в основе перекрестных реакций, которые часто отмечаются при постановке серологических реакций с сальмонеллами.

В то время как в США количество случаев выделения S. typhi снизились до примерно 500 в год (большинство из них завезены из-за рубежа), количество других (нетифозных) форм сальмонеллезов, по-видимому, стойко увеличивается, особенно у больных с нарушениями иммунной системы или у лиц, принимающих антибиотики.

Несмотря на пассивную, основанную на лабораторных данных систему

учета, Центр по контролю за болезнями регистрирует стойкое ежегодное увеличение числа выделений сальмонелл у людей в США от менее 20 000 случаев в 1968 г. до примерно 40 000 в 1983 г. Это почти двукратное увеличение частоты случаев контрастирует с редкой встречаемостью сальмонеллезов в развивающихся странах и свидетельствует о том, что по мере возрастания устойчивости к антимикробным препаратам увеличивается число случаев сальмонеллезов у людей, возможно, также в связи с особенностями сельскохозяйственного производства в промышленно развитых странах. В США, по оценочным данным, ежегодно возникает более 2 млн случаев сальмонеллезов у людей.

В 1983 г. чаще всего выделялись следующие, в порядке убывания, виды сальмонелл: S. typhimurium, S. heidelberg, S. entertitidis, S. newport, S. agona, S. infantis, S. saint-paul, S. montevideo, S. oranienburg, S. typhi. Более 70 % случаев выделения сальмонелл у людей связаны с десятью чаще всего встречающимися серотипами. Ежегодно 20-35 % изолятов приходится на S. typhimurium. Продолжается рост числа случаев инфекций, вызываемых S. agona, возбудителем, который, очевидно, был занесен непрямым путем через животных, которым давали в 1971 г. корм из перуанской рыбы. В настоящее время все большее значение придается связи сальмонеллезов, особенно вызываемых S. dublin, с употреблением сырого молока и применением антибиотиков у людей.

Брюшной тиф, классический пример кишечной лихорадки, рассматривается отдельно от других сальмонеллезов, ввиду его исторического значения, строгой специфичности возбудителя по отношению к хозяину и огромного материала по клинике этого заболевания.

Брюшной тиф

Определение. Брюшной тиф — это острое системное заболевание, вызываемое S. typhi. Встречается только у людей. Основные симптомы — недомогание, лихорадка, нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта, кратковременная сыпь, спленомегалия, а также лейкопения. Важнейшими осложнениями являются кишечное кровотечение и перфорация кишечника. Это заболевание можно рассматривать как классический пример кишечной лихорадки, вызываемой сальмонеллами. Кишечные лихорадки, сходные с брюшным тифом и вызываемые сальмонеллами других серотипов, называют паратифами.

Эпидемиология. Возбудитель брюшного тифа попадает в организм человека оральным путем почти во всех случаях в результате употребления инфицированной пищи, воды или молока. Человек служит единственным истинным резервуаром возбудителя болезни в естественных условиях, причем источниками инфекции обычно являются больные, реконвалесценты или хронические носители возбудителя. Инфицированные лица могут выделять миллионы жизнеспособных брюшнотифозных палочек с фекалиями, которые обычно служат причиной загрязнения пищи или продуктов. В период острой фазы болезни брюшнотифозные палочки могут также иногда выделяться из организма с мокротой, рвотными массами или другими жидкостями. Мухи или другие насекомые переносят возбудителей инфекции из фекалий или другого инфицированного материала на пищевые продукты или напитки, роль этого фактора отмечалась при анализе некоторых вспышек. Способность брюшнотифозной палочки выдерживать замораживание или высушивание обусловливает возможность ее распространения посредством инфицированного льда, пыли, пищевых продуктов, а также сточных вод. Устрицы или другие моллюски иногда инфицируются в загрязненной воде и могут служить случайным источником заражения брюшным тифом.

В США, начиная с прошлого века, заболеваемость брюшным тифом неуклонно снижалась и в настоящее время находится на относительно низком уровне, не превышающем 600 случаев в год. Указанное снижение заболеваемости происходило одновременно с улучшением социально-экономических условий и определенно связано с организацией безопасного водоснабжения, эффективной системы удаления сточных вод, пастеризации молока, а также с применением эффективных методов обнаружения возбудителя и мероприятий по предупреждению его распространения от больных или бактерионосителей. Высокая заболеваемость брюшным тифом продолжает регистрироваться в странах с низ-

ким уровнем санитарии. Более 60 % больных брюшным тифом в США заразились во время посещения эндемичных по этой инфекции стран, при этом 65 % из них побывали в Мексике и Индии. Однако летальные исходы чаще отмечаются у лиц, не выезжавших за рубеж, вероятно, ввиду поздней диагностики заболевания. В США примерно у 4 % больных заражение происходит внутрилабораторно.

Брюшной тиф может быть полностью ликвидирован, поскольку возбудитель его встречается только у людей, а для лечения как острых форм болезни, так и состояний бактерионосительства имеются соответствующие лекарственные препараты. Значение удаления сточных вод, обеспечения чистой водой и лечения бактерионосителей. многократно подтверждалось тем, что вспышки брюшного тифа происходят при грубых нарушениях санитарного режима, например, недостаточное хлорирование воды, или в результате природных бедствий, таких как наводнение.

В США существенной разницы в распределении больных брюшным тифом по полу не отмечается. В последние годы примерно 75 % случаев приходится на лиц в возрасте моложе 30 лет. Напротив, состояние хронического бактерионосительства намного чаще отмечается у женщин, чем у мужчин (соотношение женщин и мужчин составляет 3: 1), и у лиц более старшего возраста (88 % лиц старше 50 лет).

В США не наблюдается сезонных колебаний заболеваемости. Однако в странах, эндемичных по брюшному тифу, заболеваемость возрастает в летние месяцы.

Патогенез. Исход взаимодействия между брюшнотифозными палочками и организмом человека определяется в первые часы после заражения. Вскоре после заглатывания возбудитель инфекции попадает в тонкую кишку и размножается там. Далее с минимальным повреждением эпителия он проникает в слизистую оболочку и, возможно, через пейеровы бляшки, в лимфатические сосуды, а по ним в кровоток. Эта первичная бактериемия отмечается, по-видимому, в интервале 24—72 ч после заражения и редко диагностируется на практике, поскольку на этой ранней стадии инфекции какие-либо симптомы отсутствуют. Бактериемия бывает транзиторной и быстро прекращается посредством фагоцитоза возбудителя клетками ретикулоэндотелиальной системы. Тем не менее жизнеспособные бактерии разносятся по всему организму и, по-видимому, выживают внутри ретикулоэндотелиальных клеток. После внутриклеточного размножения брюшнотифозные палочки снова попадают в кровоток, вызывая продолжающуюся в течение нескольких дне$ или недель бактериемию. Появление повторной бактериемии соответствует началу клинических проявлений болезни. В конечном счете расположенные внутриклеточно брюшнотифозные палочки уничтожаются, а клинические проявления болезни угасают и наступает выздоровление. Повышенная гибель возбудителя инфекции и выздоровление, по-видимому, связаны с развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа. Выздоровление не зависит от появления даже в высоких титрах агглютининов против соматических, жгутиковых или Vi-антигенов брюшнотифозной палочки.

Величина инфицирующей дозы является важным фактором, определяющим возможность развития клинически выраженного заболевания при попадании брюшнотифозной палочки в организм человека. Эксперименты на добровольцах показали, что клиническая картина болезни развивается у 50 % здоровых добровольцев при приеме внутрь примерно 10^7 брюшнотифозных палочек штамма Куэйл. Величина инфицирующей дозы влияет также на продолжительность инкубационного периода, и в целом, чем короче инкубационный период, тем больше величина этой дозы. Исследования на добровольцах свидетельствуют также о том, что штаммы брюшнотифозных палочек значительно различаются по способности вызывать заболевания у людей.

Нормальная флора верхних отделов кишечника служит важным защитным механизмом против инфицирования брюшнотифозными палочками. Исследования на добровольцах показали, что назначение антимикробных препаратов за сутки или более до момента введения возбудителя заметно уменьшает величину инфицирующей дозы, вызывающей заболевание. Возможно, что определенные факторы, такие как недостаточность питания, которым придается значение при вспышках брюшного тифа, повышают восприимчивость к этой инфекции путем нару-

шения состава кишечной флоры или других защитных механизмов хозяина.

В период персистирующей бактериемии брюшнотифозные палочки неоднократно попадают во все органы. Возможно образование абсцессов, однако это нетипично. Вместе с тем почти во всех случаях происходит инфицирование желчного пузыря. Не вызывая клинически выраженного холецистита, брюшнотифозные палочки размножаются в большом количестве в желчи, с которой и выделяются в просвет кишечника. Обычно отрицательные в инкубационном периоде и на ранних стадиях болезни посевы фекалий становятся положительными во многих случаях на 3-й или 4-й неделе заболевания, когда выделение возбудителей с желчью достигает пика.

Недостаточно изучены факторы, вызывающие лихорадку, лейкопению и другие характерные признаки брюшного тифа. Возбудители инфекции содержат биологически активные липополисахариды или эндотоксины, вызывающие лихорадку, лейкопению, тромбоцитопению и гиперплазию ретикулоэндотелиальных клеток при введении их животным или людям. Полагают, что эндотоксины играют важную роль в патогенезе признаков и симптомов брюшного тифа. Вместе с тем нет полной ясности в вопросе о том, каковы механизмы, посредством которых эндотоксин вызывает клинические проявления болезни. Например, в период реконвалесценции можно отметить повышение толерантности к пирогенному воздействию эндотоксинов, что свидетельствует о выделении эндотоксинов в процессе болезни. В то время как у больных с брюшным тифом при лабораторном исследовании можно часто обнаружить признаки нерезкого, субклинического диссеминированного внутрисосудистого свертывания, выявить наличие у них эндотоксемии обычно не удается. Согласно другим исследованиям, брюшной тиф имеет типичное течение у добровольцев с предварительно (до заражения) выработанной толерантностью к эндотоксинам, что свидетельствует о том, что в развитии длительной лихорадки и токсемии играют роль наряду с эндотоксемией и более сложные механизмы. Полагают, что лихорадка при брюшном тифе может длительно поддерживаться эндогенными пирогенными веществами, образующимися в участках местного воспаления под воздействием брюшнотифозного эндотоксина.

Патологические изменения. При микроскопическом исследовании наиболее характерным признаком брюшного тифа является пролиферация во многих органах крупных мононуклеарных клеток. Мононуклеарная гиперплазия ведет к лимфаденопатии, спленомегалии, а также к выраженному увеличению лимфоидной ткани в кишечнике, особенно в терминальном отделе подвздошной кишки (пейеровы бляшки). Пролиферацию мононуклеарных клеток можно также наблюдать в костном мозге, печени и легких. Исследования на добровольцах с использованием меченного ^{131}I агрегированного альбумина показали повышенную фагоцитарную активность ретикулоэндотелиальной системы на 3—5-й день от начала заболевания. На пораженных участках кишечного тракта некроз гиперплазированных пейеровых бляшек, возможно, связан с эрозией кровеносных сосудов, что приводит к небольшой потере крови или массированным кровотечениям. Патологический процесс может распространяться в глубь кишечной стенки и вызывать ее перфорацию обычно в конечной части подвздошной кишки. Характерно, что это осложнение отмечается на поздних стадиях болезни, чаще всего на 3-й неделе лихорадочного периода.

На всем протяжении болезни желчный пузырь и желчные протоки инфицированы. Как правило, инфекция желчных путей протекает бессимптомно, хотя иногда возможно развитие острого холецистита. В период выздоровления у подавляющего большинства больных инфекция желчных протоков прекращается спонтанно в пределах 12 мес, однако примерно у 3 % взрослых лиц она сохраняется и переходит в состояние хронического носительства.

Клинические проявления. Инкубационный период составляет в среднем около 10 дней, однако может варьировать в зависимости от величины инфицирующей дозы от 3 до 10 дней.

Клинические проявления и длительность заболевания неодинаковы у разных больных. При среднетяжелых формах болезни клинические проявления, главным образом лихорадка, могут продолжаться в течение 1 нед, в случае отсутствия лечения заболевание может затянуться до 8 нед или более.

В типичных случаях, если не проводится лечение антибиотиками, заболе-

вание длится около 4 нед, начинаясь постепенно с головной боли, недомогания, потери аппетита и повышения температуры тела. Головная боль ^ - первый симптом заболевания — обычно бывает разлитая и сильная. Часто отмечается познабливание или выраженный озноб. Лихорадка носит послабляющий характер, и по мере развития заболевания температура тела день ото дня ступенеобразно повышается. На ранней стадии болезни часто отмечается нарушение, деятельности желудочно-кишечного тракта — вздутие живота и запоры. Примерно у 60 % больных начинается сухой кашель, причем иногда он бывает настолько выражен, что уводит внимание от системного характера проявлений инфекции. На ранней стадии болезни возможны носовые кровотечения.

В течение 5—7 дней температура тела постепенно повышается, достигает плато в виде постоянной или умеренно послабляющей лихорадки на уровне 39—40°С и может держаться на этих цифрах с небольшими колебаниями в течение 2—3 нед. У 30—40 % больных отмечается относительная брадикардия. Длительная упорная лихорадка изнуряет больных, они слабеют, теряют аппетит. Часто отмечается психическая подавленность, иногда может развиться делирий. Нередко наблюдаются боли в животе и выраженный метеоризм. Запоры на ранней стадии болезни могут позднее смениться жидким стулом.

- Характерная сыпь (розеолы) чаще всего наблюдается на 2-й неделе болезни. Элементы сыпи небольшого размера, 2 -4 мм, в виде эритематозных пятен, локализующихся в небольшом количестве на верхней части живота и передней стенке грудной клетки. Розеолы при надавливании на них бледнеют; исчезают через 2—3 дня. Розеолы встречаются, по одним данным, у 90 % больных, в то время как по другим — лишь у 10 % или менее. Причиной таких резких различий опубликованных данных, вероятно, является быстропреходящий характер сыпи и трудности ее обнаружения у людей .с очень пигментированной кожей.

После 1-й недели заболевания часто отмечается пальпаторно выявляемое увеличение печени и селезенки. Селезенку удается пальпировать примерно у 75 % больных. Печень может быть болезненной, и иногда в области селезенки удается прослушать шум трения.

Нередко отмечаются боли в области живота, и в большинстве случаев живот вздут. При выраженных болях в области живота и признаках перитонита следует думать о возможности перфорации кишечника.

После 3-й недели симптомы болезни постепенно угасают, температура нормализуется в течение нескольких дней.

Редким осложнением брюшного тифа является желтуха вследствие обширной инфильтрации печени мононуклеарными клетками и некроза печеночных клеток. Также редко отмечается острая почечная недостаточность; патогенез этого так называемого брюшнотифозного нефрита выяснен недостаточно. При тяжелом брюшном тифе может развиться диссеминированнре внутрисосудистое свертывание, ведущее к появлению дополнительных клинических признаков в результате тромбозов или геморрагии.

Осложнения. До внедрения в медицинскую практику левомицетина длительная брюшнотифозная лихорадка часто приводила к тяжелой астении, потере массы тела и множественным нарушениям питания. Кишечное кровотечение и перфорация кишечника, самые грозные осложнения инфекции, чаще всего приводили к смерти больного в 12-32 % случаев. Широкое использование эффективной химиотерапии снизило частоту осложнений при б|уошном тифе до 2 %.

Кишечное кровотечение. Эрозия кровеносных сосудов в гипертрофированных и некротизированных пейеровых бляшках или в других местах скопления мононуклеарных клеток в стенке кишечника приводит к кровотечению в просвет кишечника. В течение болезни весьма часто, примерно у 20 % или более больных, в фекалиях обнаруживается скрытая кровь. Явная примесь крови в фекалиях наблюдается примерно у 10 % больных, реже встречается массивное кровотечение. Обильные кровотечения являются обычно поздними осложнениями, которые чаще всего наблюдаются на 2-й или 3-й неделе заболевания. Первым клиническим признаком кровотечения служит внезапное падение кровяного давления или температуры тела.

Перфорация кишечника. Патологический процесс в лимфоидной ткани кишечника может распространиться на мышечный и серозный слои стенки кишки и привести к ее перфорации. До применения левомицетина перфорация

кишечника отмечалась примерно у 3 % больных. Благодаря лечению антимикробными препаратами частота этого осложнения снизилась примерно до 1 %. Обычно перфорация отмечается в области дистального отрезка подвздошной кишки длиной 60 см, причем это происходит чаще всего на 3-й неделе заболевания. Перфорация может начаться совершенно неожиданно на фоне внешне благоприятного процесса выздоровления. Боли в правом нижнем квадранте живота являются самым частым ранним клиническим признаком перфорации, затем очень быстро развиваются признаки локализованного или генерализованного перитонита.

Прочие осложнения. Брюшнотифозные палочки могут локализоваться в любом органе, вызывая местный гнойный процесс. В качестве примеров такого рода возможных иногда осложнений можно рассматривать менингит, хондрит, периостит, остеомиелит, артрит и пиелонефрит. Нередко встречается пневмония, которая, возможно, вызывается самими брюшнотифозными палочками или вторичной бактериальной инфекцией, например, пневмококками. В лихорадочном периоде может отмечаться тяжелый глубокий тромбофлебит. К числу поздних осложнений относятся также периферический неврит, глухота и алопеция. Может наблюдаться гемолитическая анемия, особенно при инфекции у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Рецидивы. Через некоторое время, чаще примерно через 2 нед после выздоровления, все характерные для начальной стадии клинические проявления инфекции могут повториться. Посевы крови, отрицательные в период реконвалесценции, вновь могут стать положительными на наличие возбудителя. Хотя рецидивы инфекции могут быть весьма тяжелыми, по сравнению с началом болезни они протекают в более легкой форме и менее продолжительны. До применения эффективной химиотерапии частота рецидивов составляла примерно 5—10%. Лечение левомицетином не снизило частоту рецидивов; более того, показатель частоты рецидивов у больных, получавших лечение левомицетином, выше, чем у больных, не получавших этого препарата. Назначение антимикробных препаратов свыше 2 нед, по-видимому, не влияет на частоту рецидивов. Не удалось выявить корреляции между вероятностью рецидивов и уровнем титров агглютининов против жгутиковых, соматических, или Vi-антигенов брюшнотифозных палочек.

Хроническое носительство. Хотя в период реконвалесценции у подавляющего большинства больных брюшным тифом происходит искоренение локализованной в желчном пузыре инфекции, примерно у 3 % взрослых этот процесс не завершается до конца, и они становятся хроническими носителями палочек брюшного тифа и выделяют их с фекалиями в течение многих лет, обычно пожизненно. По принятому определению, хроническим носителем является человек, который, по данным лабораторных анализов, выделяет брюшнотифозные палочки с фекалиями в течение по меньшей мере 1 года. В США почти у всех хронических носителей возбудители инфекции локализуются в желчном пузыре, откуда они с желчью попадают в кишечный тракт. Хронические носители могут быть выявлены при контрольном наблюдении за лицами, перенесшими брюшной тиф, однако у многих носителей указаний на заболевание в прошлом нет. Полагают, что у этих лиц первичное заболевание протекало настолько легко, что прошло незаметно или не было диагностировано правильно. Маловероятно, что у лиц, у которых в течение года в фекалиях обнаруживаются брюшнотифозные палочки, очаг инфекции в желчном пузыре ликвидируется спонтанно. У детей состояние хронического носительства встречается редко, но с возрастом частота его увеличивается; при этом оно примерно в 3 раза чаще отмечается у женщин, чем у мужчин. Возможно, что указанные возрастные и половые особенности связаны с тем, что частота заболеваний желчного пузыря у женщин с возрастом повышается, и этот фактор, вероятно, благоприятствует персистенции возбудителей брюшного тифа в желчных протоках.

Как правило, хроническое брюшнотифозное носительство в желчных протоках протекает бессимптомно. Несмотря на то что миллионы брюшнотифозных палочек попадают в кишечник с каждым миллилитром желчи, у пациентов не отмечается системных клинических проявлений. У большой части хронических носителей на холецистограммах можно обнаружить желчные камни и признаки

дисфункции желчного пузыря, причем в некоторых случаях у них развивается клиническая картина острого холецистита.

В эндемичных по мочеполовому шистосомозу районах мира хроническое носительство брюшнотифозных палочек или сальмонелл других серотипов в мочеполовых органах формируется вследствие обструктивных или других патологических изменений в последних в результате шистосомоза. У лиц с такого рода носительством отмечается не только выделение сальмонелл с мочой, но возможны также перемежающиеся эпизоды бактериемии, которые не обязательно сопровождаются повышением температуры тела.

Лабораторные исследования. Характерным признаком лихорадочного периода брюшного тифа является лейкопения с количеством клеток 3,0—4,0 • 10^9/л. При внезапном повышении числа лейкоцитов до 10-10^9/л или выше следует подумать о возможности перфорации кишечника, кишечного кровотечения или гнойных осложнений, однако эти осложнения могут развиться и без повышения количества лейкоцитов. По ходу болезли возможно развитие нормоцитарной нормохромной анемии, которая может усиливаться в результате кровопотерь из пораженных мест кишечника. Со 2-й недели болезни часто отмечается наличие в фекалиях скрытой крови и повышенного количества мононуклеарных лейкоцитов. Анализы мочи обычно нормальные, но во время лихорадочного периода появляется транзиторная альбуминурия.

Самым надежным методом для установления окончательного диагноза брюшного тифа является посев крови. На 1-й неделе болезни возбудители инфекции могут быть обнаружены при посевах крови у 70— 90 % больных. Бактериемия при этой инфекции непрерывная и длительная. Положительные посевы крови обнаруживаются на 3-й неделе заболевания у 30—40 % больных, однако после этого срока частота выявления возбудителя в крови резко снижается. Весьма часто посевы крови бывают положительными во время рецидивов. Недавние исследования показали, что в посевах костного мозга можно обнаружить брюшнотифозные палочки при отрицательных посевах других биологических материалов, особенно после назначения антибиотиков.

На 1-й неделе заболевания только у 10—15% больных посевы фекалий положительные. Однако по мере развития инфекции частота положительных посевов фекалий возрастает, достигая на 3-й или 4-й неделе болезни 75 %. Затем частота положительных результатов начинает снижаться таким образом, что после 8-й недели заболевания положительные посевы фекалий обнаруживаются примерно только у 10 % больных. У большинства этих больных посевы становятся отрицательными в течение последующих нескольких недель или месяцев, однако примерно 3 % взрослых продолжают выделять брюшнотифозные палочки даже спустя год после болезни. Упорное выделение возбудителей инфекции при хроническом носительстве является результатом их локализации в желчном пузыре и желчных протоках.

При брюшном тифе частота положительных посевов мочи заметно варьирует и прямо связана с частотой положительных посевов фекалий. Некоторые положительные посевы являются результатом загрязнения мочи фекалиями, содержащими брюшнотифозные палочки.

По мере развития заболевания у большинства, но, разумеется, не у всех больных отмечается 4-кратное или более увеличение уровня сывороточных агглютининов против соматических, или О-антигенрв брюшнотифозных палочек. Более чувствительным методом может оказаться обнаружение Vi-, D- или d-антигенов возбудителя инфекции в моче больных с брюшным тифом. В отсутствие свежей иммунизации увеличение сывороточных титров в 4 раза или больше сопоставимо с наличием брюшнотифозной инфекции, однако ни в коем случае не является строго специфичным. Все относящиеся к группе D бактерии, в том числе и брюшнотифозная палочка, равно как и представители групп А и В, имеют ряд общих антигенов, которые могут вызывать образование антител, реагирующих с О-антигенами, используемыми в реакции Видаля. Встречаются также агглютинины против жгутиковых или Н-антигенов, причем часто в более высоких титрах, чем агглютинины против О-антигенов. Однако Н-агглютинины менее специфичны; чем О-агглютинины, и непригодны для диагностики. Агглютинины начинают появляться со 2-й недели заболевания, и пик их концентрации отмечается на 5-й или 6-й неделе. Ранняя антимикробная терапия может уменьшить

иммунный ответ у больных брюшным тифом. Наступление рецидивов не связано с уровнем агглютининов. У многих больных с тифо-паратифозными заболеваниями возможно обнаружение в высоких титрах активности ревматоидного фактора.

Дифференциальная диагностика. Клиническая картина брюшного тифа довольно характерна, вместе с тем ни один из симптомов и признаков инфекции не является патогномоничным. Клинические проявления многих инфекций могут напоминать брюшной тиф; к ним относятся риккетсиозы, брюцеллез, туляремия, лептоспироз, пситтакоз, инфекционный гепатит, инфекционный мононуклеоз, первичная атипичная пневмония, милиарный туберкулез, малярия, лимфома и ревматизм. Брюшной тиф следует заподозрить у каждого больного с лихорадкой неясной этиологии, особенно при наличии сведений о недавних поездках в эндемичные по этой инфекции страны.

Лечение. Антимикробная терапия. Левомицетин — препарат выбора для лечения брюшного тифа, вызванного чувствительными к нему возбудителями. Несмотря на то что ряд антимикробных препаратов обладает высокой активностью против брюшнотифозных палочек, левомицетин. неизменно отличается тем, что он более эффективен в купировании лихорадочного токсического течения болезни у большинства больных в более короткие сроки. Тем не менее клинический эффект при назначении левомицетина проявляется не столь резко или быстро. Самочувствие больных начинает улучшаться в течение 48 ч после начала лечения, однако на протяжении 2—5 дней после начала лечения температура остается еще повышенной. Бактериемия обычно прекращается в течение ближайших часов после начала лечения, однако иногда бактерии могут быть выделены из крови через 24—48 ч. Левомицетин следует назначать внутрь в суточной дозе 50 мг/кг, разделенной на 3—4 равные дозы, с интервалом 6—8 ч. После нормализации температуры суточная доза может быть снижена до 30 мг/кг. Лечение следует продолжать в течение 2 нед. Если нет возможности назначать препарат внутрь, соответствующие дозы его следует вводить парентерально.

Ампициллин парентерально в суточной дозе 80 мк/кг или 6 г для взрослых, разделенной на 4 или 6 доз, или комбинация триметоприма и сульфаметоксазола достаточно эффективны при лечении брюшного тифа, однако по сравнению с левомицетином результаты лечения не столь предсказуемы или быстрые. При наличии противопоказаний к левомицетину рекомендуется проводить лечение ампициллином, амоксициллином или триметопримом — сульфаметоксазолом (бисептол).

В редких случаях у больных с брюшным тифом без гнойных осложнений клиническое улучшение не отмечается даже после 4-го или 5-го дня антимикробной терапии, несмотря на то что посевы крови становятся отрицательными. Такого рода замедленный клинический эффект встречается примерно у 1 % больных при лечении левомицетином по сравнению с 5—10 % больных при лечении ампициллином.

Штаммы, устойчивые к левомицетину, стали регистрироваться с 1972 г. во многих странах мира, преимущественно в Мексике, Юго-Восточной Азии, а также в Индии. Устойчивость обусловлена наличием переносимого R-фактора, кодирующего также устойчивость к сульфаниламидам, тетрациклину и стрептомицину. У небольшого числа больных были выделены брюшнотифозные палочки, устойчивые как к левомицетину, так и к ампициллину, йаряду с этим сообщалось о приобретении устойчивости к левомицетину и сульфаниламидам — триметоприму у больных при лечении этими препаратами. Если наблюдается устойчивость к левомицетину, лечение следует проводить ампициллином, амоксициллином или триметопримом — сульфаметоксазолом.

Стероидные препараты. Лихорадка с тяжелыми токсическими проявлениями может быть купирована у некоторых больных в течение нескольких часов при назначении дексаметазона, преднизолона или других стероидных препаратов с аналогичным действием. Поскольку клиническое улучшение при лечении антимикробными препаратами наступает не сразу, больным с угрожающей жизни токсемией, гипотонией или с помраченным сознанием следует наряду с левомицетином назначать короткий курс кортикостероидов. В то время как хороший эффект отмечается уже при назначении 300 мг кортизона (или

60 мг преднизона), при введении более высоких доз дексаметазона (3 мг-/кг), по имеющимся данным, удается снизить летальность при очень тяжелом течении брюшного тифа. В любом случае курс лечения стероидами в снижающихся дозах проводят в течение 24—48 ч. В ряде случаев в ближайшие часы после начала лечения стероидами отмечаются гипотермия и гипотензия.

Поддерживающая терапия. Весьма важно обеспечить больным необходимый уход и питание. Несмотря на нарушение деятельности кишечного тракта (запор), следует избегать назначение больным слабительных и клизм, ввиду угрозы развития кровотечения или перфорации. Не следует применять салицилаты, поскольку наряду с их влиянием на тромбоциты и раздражающим действием на кишечник эти препараты могут вызывать резкие колебания температуры с очень неприятными для больного ознобом и потоотделением. После назначения салицилатов у некоторых больных отмечаются гипотермия и гипотония.

Кровотечение и перфорация. Для своевременного выявления этих осложнений больные должны находиться под тщательным наблюдением. Непосредственно после установления диагноза брюшного тифа следует определить группу крови больного и подобрать соответствующую донорскую кровь, так как при наличии значительного кровотечения показана гемотрансфузия. Хирургическое "вмешательство у больных брюшным тифом связано с большим риском. При подозрении на перфорацию особое внимание следует уделить профилактике шока и декомпрессии кишечника. Для борьбы с перитонитом целесообразно назначить дополнительные антимикробные препараты. При наличии мелких локализованных перфораций лечение следует проводить без хирургического вмешательства. Однако, если нет признаков локализованности патологического процесса, может потребоваться срочная операция.

Рецидивы. При рецидивах лечение проводится так же, как и при первичных проявлениях инфекции.

Хроническое носительство. Хронических носителей необходимо обследовать на наличие конкрементов в желчном пузыре или нефункционирующего желчного пузыря. Носители, у которых при холецистографии или при ультразвуковом исследовании не обнаружено признаков желчнокаменной болезни или холецистита, могут быть излечены путем длительного приема ампициллина. Один из вариантов эффективной программы лечения состоит в назначении внутрь ампициллина в суточной дозе 6 г, разделенных на 4 равные дозы, ежедневно в сочетании с пробенецидом. При наличии конкрементов или нефункционирующего желчного пузыря маловероятно, что лечение антимикробными препаратами прекратит состояние носительства. В этих случаях следует провести холецистэктомию, которая способствует излечению хронического носительства примерно у 85% больных. Лечение ампициллином может быть проведено в комплексе с холецистэктомией. Прием ампициллина при этом следует начать за несколько дней до операции и продолжать в течение 2—3 нед. По данным одного исследования, хроническое носительство сальмонелл было успешно излечено при назначении сульфаметоксазола — триметоприма и рифампицина.

Профилактика. Борьба с брюшным тифом включает мероприятия по улучшению санитарного состояния, удалению сточных вод, водоснабжению, а также выявлению и лечению хронических носителей или контролю за ними. Хотя иммунизация брюшнотифозной вакциной обеспечивает существенную защиту против заболевания, степень иммунитета при этом не столь велика, и он может быть легко прерван при заражении большой дозой возбудителя. Тем не менее иммунизацию рекомендуется проводить лицам, проживающим или путешествующим в эндемичных по брюшному тифу районах, равно как и лицам, работающим с возбудителями инфекции в лабораториях. Взрослым вакцину следует вводить дважды по 0,5 мл с интервалом 1-2 нед. Для поддержания иммунитета следует через каждые 3 года проводить ревакцинацию. Иммунизация брюшнотифозной вакциной вызывает транзиторное повышение в течение нескольких месяцев титров агглютининов против брюшнотифозного О-антигена и длительное повышение— против Н-антигена. Разрабатывается живая аттенуированная вакцина, первые полевые испытания которой дали обнадеживающие результаты.

Информацию о каждом больном с брюшным тифом следует направлять в местные органы здравоохранения, в период реконвалесценции следует прове-

рять посевы фекалий. Получение трех последовательных с недельным интервалом отрицательных посевов фекалий свидетельствует о полном, без формирования носительства, излечении больного.

Следует соблюдать меры предосторожности по предупреждению распространения инфекции от больных или носителей. Не следует допускать к работе с пищевыми продуктами хронических носителей или реконвалесцентов до тех пор, пока не будут представлены три отрицательных посева фекалий на брюшнотифозные палочки. Носителей следует предупредить о соблюдении ими элементарных правил гигиены.

Прогноз. До применения левомицетина летальность при брюшном тифе достигала примерно 12 %. Смерть наступала в результате токсемии, истощения, пневмонии, перфорации кишечника и кишечного кровотечения. В настоящее время летальность все еще составляет около 2 %; смертельные исходы наблюдаются главным образом у детей, у пожилых или у лиц с недостаточностью питания или другими фоновыми заболеваниями, а также с несвоевременно установленным диагнозом.

Прочие сальмонеллезы

Определение. Сальмонеллы могут вызывать бессимптомную инфекцию кишечного тракта у людей или несколько различных клинических синдромов, включая острый гастроэнтерит (или энтероколит), бактериемию, паратиф или очаговые формы инфекции, начиная от остеомиелита и кончая эндокардитом. Четкая дифференцировка клинических синдромов, вызванных сальмонеллами, затрудняется тем, что иногда они накладываются один на другой.

В настоящее время в США сальмонеллезы входят в число наиболее распространенных и известных инфекционных болезней, вызываемых бактериями. В подавляющем числе случаев эти инфекции передаются человеку от животных и реже от человека человеку, причем при заражении нормальных хозяев заболевание протекает обычно легко, быстро и самокупируется.

Эпидемиология. Сальмонеллы могут быть выделены из кишечного тракта человека и многих видов низших животных. Распространенность бессимптомного носительства сальмонелл среди населения в целом составляет примерно 0,2 % (для США это, вероятно, более 2 млн случаев в год), однако важнейшим резервуаром сальмонелл служат домашние и дикие животные, среди которых показатели зараженности варьируют от 1 до 20 % и более. Неполный перечень животных, у которых были обнаружены сальмонеллы, включает кур, индеек, уток, свиней, коров, собак, кошек, крыс, длиннохвостых попугаев, а также определенные виды холоднокровных животных и насекомых. Животные, которых продают в качестве домашних, особенно цыплята, утята и черепахи, также могут быть инфицированы сальмонеллами и служить источниками инфекции.

Заражение сальмонеллезом происходит пероральным путем, обычно при употреблении контаминированной пищи или напитков. Редкими исключениями являются случаи заражения сальмонеллезом при внутривенном переливании тромбоцитов или при использовании контаминированных фиброскопов. Любой пищевой продукт можно рассматривать как потенциальную причину заражения человека. Источником заражения пищевых продуктов или напитков могут быть бессимптомные носители среди людей или лица с клиническими проявлениями инфекции, однако в США важнейшим исключительным источником заражения людей является огромный резервуар сальмонелл у низших животных. Высокая частота инфицированности домашних животных, используемых в «качестве источников продовольствия, и существующие методы обработки большого количества продовольствия и пищевых продуктов приводят к тому, что к потребителям поступают пищевые продукты, возможность заражения которых сальмонеллами потенциально высока. Например, значительная часть, до 50 % и более, сырого мяса, купленного в розничной продаже, инфицировано сальмонеллами. Мясо инфицируется различными путями, однако самыми частым» из них являются в естественных условиях заражение животных, используемых в качестве источника мяса, и контаминация на бойнях во время разделки туш. Яйца или продукты из яиц, включая яичный порошок или замороженные яйца, также являются

частым источником заражения сальмонеллами. Среди различных видов животных домашняя птица, включая кур, индеек, уток, равно как и яйца и продукты из яиц, представляют один из крупнейших резервуаров инфекции, из которого чаще всего происходит заражение людей. Адекватная кулинарная обработка пищи перед ее употреблением способствует уменьшению возможности заражения. Однако сальмонеллы могут выживать, если обработка проводится при недостаточно высокой температуре, или пища может быть снова инфицирована после приготовления от кухонного оборудования или от персонала. Все большее значение придается сырому или недостаточно пастеризованному молоку в качестве потенциального фактора передачи сальмонеллезной инфекции, особенно S. dublin, которая может вызывать более тяжелые или бактериемические формы заболеваний.

Источниками контаминации пищевых продуктов или напитков могут быть также крысы, мыши, насекомые или другие вредители, зараженные сальмонеллами. Иногда аэрогенным путем происходит перекрестное заражение, источником которого служат высушенные продукты, например, яичный белок, или пыль, содержащая жизнеспособный возбудитель. Описаны также случаи контаминации сальмонеллами большого числа различных пищевых полуфабрикатов. Некоторые из этих продуктов содержат ингредиенты животного происхождения, такие как яйца, в то время как другие — контаминированные продукты растительного происхождения, например, кокосы или дрожжи. Имеются данные о том, что причиной заражения людей сальмонеллезом могут быть различные фармацевтические продукты животного происхождения; к числу этих продуктов относятся карминовый краситель, панкреатин, желчные соли, а также экстракты из различных органов, таких как щитовидная железа, надпочечники и желудок.

Комнатные черепахи являются важным источником сальмонеллезной инфекции для людей, особенно для детей, причем в определенных районах сальмонеллез такого рода отмечается, возможно, в 10—20 % случаев. Черепахи инфицируются на фермах но их размножению и продолжают выделять сальмонеллы с фекалиями в резервуары с водой в течение длительного времени. Хотя пути передачи инфекции человеку выяснены не полностью, вероятно, фекалии черепах или содержащая сальмонелл вода резервуаров загрязняют руки работников, откуда возбудители попадают в рот или в пищу и напитки.

Сальмонеллы могут также передаваться непосредственно или через битовые предметы от человека человеку ИЛИ ОТ ЖИВОТНЫХ ЛЮДЯМ без употребления контаминированных пищевых продуктов или напитков, однако этот способ передачи встречается редко. Тем не менее перекрестная инфекция такого типа, как было установлено, послужила причиной ряда вспышек сальмонеллеза в яслях и больницах. Внутрибольничный сальмонеллез представляет особую опасность для новорожденных, больных с иммуносупрессией, больных в ожоговых центрах и больных, получающих несколько антибиотиков широкого спектра действия, — все они могут заболеть при попадании минимального количества возбудителя. При внутрибол-ьничных инфекциях часто обнаруживают сальмонелл с множественной лекарственной устойчивостью. Описаны вспышки инфекции в яслях, источником которых были новорожденные, матери которых недавно болели сальмонеллезом.

Рыбная мука, мясная мука, костная мука и другие сопутствующие продукты мясоперерабатывающей промышленности часто бывают контаминированы сальмонеллами. Эти продукты включают в корма для животных и птиц, и, вероятно, они играют важную роль в распространении инфекции среди домашних животных, которые могут служить источником заражения людей.

Весьма трудно определить, истинные показатели заболеваемости сальмонеллезом. В США, согласно данным официальной регистрации, частота выделения сальмонелл у людей составляет примерно 10 случаев на 100 000 жителей в год. Однако зарегистрированные случаи представляют лишь небольшую часть действительного количества, так как бактериологические исследования обычно проводятся только у больных с тяжелыми или затяжными формами диарейных болезней, а обследование многих вспышек не проводится вообще. В США по оценке возникает ежегодно, вероятно, более 2 млн случаев сальмонеллеза, пораженность населения при этом приближается к 1 %. Хотя случаи заболеваемости сальмонеллезом встречаются на протяжении всего года, согласно данным

Отдела по эпидемиологическому надзору за сальмонеллезами Национального центра по инфекционным болезням, в США отмечается определенная сезонность этой инфекции, когда наибольшее число случаев выделения сальмонелл отмечается ежегодно с июля по ноябрь.

В каждом географическом районе существует тесная связь между серотипами сальмонелл, чаще всего вызывающими заболевания у людей, и возбудителями, выделенными у животных. Эта связь свидетельствует о важной роли, которую играют в эпидемиологии сальмонеллеза у людей резервуары возбудителя этой инфекции среди животных.

Патогенез. Развитие инфекционного процесса при проникновении сальмонелл в желудочно-кишечный тракт определяется дозой, серотипом и вирулентностью, инвазивным потенциалом возбудителя, равно как и сопротивляемостью организма хозяина. "Различные серотипы сальмонелл значительно отличаются по вирулентности и патогенности для человека. Например, S. anatum, как правило, вызывает бессимптомную инфекцию кишечника и редко проникает в кровоток. И напротив, S. cholerae-suis, самый вирулентный серотип, часто приводит к развитию бактериемии и метастатической инфекции. Проникновение возбудителей в кровь может иметь место как осложнение гастроэнтерита, однако обычно это происходит на фоне отсутствия симптомов предшествующего поражения кишечника. Бактериемия, вызванная любым серотипом возбудителя, может иметь транзиторный или затяжной характер, и может сопровождаться рецидивирующими ознобами и повышениями температуры или клинической картиной паратифозного заболевания. Находящиеся в крови сальмонеллы могут быть занесены в любое место и вызвать гнойные процессы в костях, суставах, мозговых оболочках, плевре или в других тканях.

Размножение попавших в кишечник сальмонелл вызывает симптомы гастроэнтерита. Раздражение и воспаление кишечника является результатом действительного инфекционного процесса в глубоких слоях слизистой оболочки, о чем свидетельствует частое обнаружение полиморфно-ядерных лейкоцитов в жидких испражнениях больных. Однако опыты на животных показали, что одним только поражением слизистой оболочки нельзя полностью объяснить развитие диареи при экспериментальной инфекции. Секреторный эффект определенных штаммов S. typhimurium может быть купирован у животных назначением индометацина, при этом не нарушается ход инфекционного процесса. Этот факт лег в основу гипотезы о возможном нарушении транспорта жидкости в верхних отделах кишечника в результате действия фактора, сходного с энтеротоксином. Действие этого фактора отмечалось также при исследовании фильтрата культуры сальмонелл на животных и на моделях культуры тканей, используемых при изучении кишечной палочки и холерных энтеротоксинов.

Как показали исследования на добровольцах, чтобы вызвать клинически выраженное заболевание, необходимо ввести большое количество жизнеспособных возбудителей. Однако состояние кратковременного носительства может быть достигнуто введением дозы возбудителя в 10 или в 100 раз меньше той, которая требуется для развития клинических проявлений инфекции. Минимальная инфицирующая доза значительно варьирует у разных серотипов сальмонелл.

Частота и выраженность сальмонеллезов зависят от многих факторов, связанных с хозяином. Минимальная инфицирующая доза значительно варьирует у разных лиц и, как показали эксперименты на животных, может быть уменьшена при назначении антацидных препаратов и уменьшающих перистальтику средств или антимикробных агентов. Имеются сообщения о том, что гастроэнтерит легкого течения после лечения препаратами антиперистальтического действия осложнялся тяжелыми системными проявлениями.

Большое влияние на дальнейшую судьбу сальмонелл оказывает бактериальная флора кишечника. Все большее количество эпидемиологических и экспериментальных данных свидетельствует о том, что антибиотики увеличивают восприимчивость к заражению сальмонеллами. Во время вспышек сальмонеллеза клинически выраженные формы инфекции часто бывают связаны с недавним употреблением антибиотиков. Введение мышам внутрь определенных антибиотиков приводит к 10 000-кратному увеличению восприимчивости к заражению S. enteritidis. При экспериментальном брюшном тифе у добровольцев доза брюшнотифозной палочки, необходимая для возникновения инфекционного про-

цесса, при введении ее внутрь может быть также резко уменьшена путем назначения определенных антибиотиков внутрь перед заражением. Эпидемиологические исследования свидетельствуют также о том, что предшествующее лечение антибиотиками нарушает способность кишечного тракта человека освобождаться от приобретенной в естественных условиях сальмонеллезной инфекции. Указанное влияние антибиотиков может быть отнесено за счет выраженного уменьшения количества бактероидов или других микроорганизмов, продуцирующих такие вещества, как жирные кислоты с короткими цепями, подавляющие рост сальмонелл. Как полагают, нарушения кишечной флоры являются также одним из механизмов повышенной восприимчивости к кишечной форме сальмонеллеза у больных с предшествующей обширной операцией на желудке, особенно гастроэктомией и гастроэнтеростомией. Вместе с тем пониженная кислотность или ускоренное время эвакуации в результате операции на желудке могут также играть роль в увеличении количества жизнеспособных сальмонелл, попадающих в тонкую кишку.

Механизмы клеточного иммунитета также имеют большое значение в защите хозяина от развития сальмонеллезной инфекции. Примерно у 30 % госпитализированных по поводу сальмонеллеза больных отмечается то или иное фоновое заболевание, в частности, лейкоз, лимфома, системная красная волчанка или апластическая анемия. Имеется несколько сообщений о том, что у больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) отмечается повышенная частота случаев персистирующих или рецидивирующих форм сальмонеллеза. Существует ряд других болезней, при которых отмечается особая предрасположенность к заражению сальмонеллезами, превышающая восприимчивость к другим бактериальным инфекциям. Для больных с серповидно-клеточной анемией и другими гемолитическими синдромами характерна необычно высокая восприимчивость к бактериемическим формам сальмонеллезной инфекции. У лиц с серповидно-клеточными гемоглобинопатиями наблюдается выраженная тенденция к локализации инфекции в костях, причем у этих больных самой частой причиной остеомиелита являются именно сальмонеллы, а не стафилококки. Сальмонеллезная бактериемия является также весьма частым осложнением острой гемолитической стадии бар^онеллеза (см. гл. **116).**

По сравнению со взрослыми дети более восприимчивы к сальмонеллезам и более длительно выделяют возбудителей в период реконвалесценцни. Летальность при сальмонеллезах также выше у детей и у пожилых, чем у лиц молодого возраста.

Клинические проявления. Гастроэнтерит. Хотя гастроэнтерит часто встречается в виде крупных вспышек среди лиц, употреблявших одну и ту же контаминированную пищу, еще более часто он отмечается в виде семейных вспышек и спорадических случаев. Заболевание начинается остро, после инкубационного периода продолжительностью 8 -48 ч, со схваткообразных болей в. области живота и жидкого водянистого стула, иногда с примесью слизи и крови. Как правило, наблюдаются тошнота и рвота, но они редко бывают очень интенсивными или затяжными. Температура тела повышается до 38—39 °С, лихорадка, озноб. При пальпации живота обычно отмечается легкая и умеренной степени болезненность, однако у некоторых больных болезненность может быть весьма резкой и отмечаются признаки раздражения брюшины. Перистальтика обычно повышена. У некоторых больных наличие выраженных абдоминальных симптомов может привести к ошибочному диагнозу острых хирургических заболеваний живота, таких как острый аппендицит или острый холецистит. Возможны симптомы **и** признаки поражения толстой кишки — тенезмы, отек слизистой оболочки и формирование абсцессов в криптах. Симптомы обычно быстро регрессируют в течение 2—5 дней, выздоровление проходит без осложнений. Однако иногда заболевание затягивается, при этом диарея и невысокая температура тела продолжаются в течение 10-14 дней. Частота смертельных исходов среди заболевших редко превышает 1 %, причем они почти полностью приходятся на лиц детского и пожилого возраста и резко ослабленных больных.

Сальмонеллы часто можно выделить из подозреваемых пищевых продуктов, а также из фекалий в остром периоде заболевания. Посевы фекалий становятся отрицательными обычно в течение 1—4 нед, однако некоторые больные продолжают выделять сальмонеллы на протяжении месяцев. У младенцев и де-

тей младшего возраста отмечается тенденция к более длительному выделению возбудителя, чем у детей старшего возраста и взрослых. Количество лейкоцитов крови обычно в норме. Посевы крови отрицательные.

Паратиф. Определенные виды сальмонелл могут вызывать заболевание, клинически неотличимое от брюшного тифа, с затяжной лихорадкой, розеолезной сыпью, спленомегалией, лейкопенией, симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, а также положительными посевами крови и фекалий. Чаще всего такое заболевание вызывают S. cholerae-suis и S. enteritidis, серотипы паратифа А и паратифа В. Иногда через несколько дней после типичной картины пищевой токсикоинфекций развиваются клинические проявления паратифа. В целом паратиф протекает менее тяжело по сравнению с брюшным тифом, однако провести между ними дифференциальный диагноз у конкретного больного по клиническим данным не представляется возможным. После выздоровления в течение нескольких месяцев может отмечаться выделение возбудителя с фекалиями, однако состояние хронического носительства формируется реже, чем при брюшном тифе.

Бактериемия. Сальмонеллы могут вызывать заболевание, которое характеризуется главным образом длительной лихорадкой и положительными посевами крови. Хотя бактериемии могут предшествовать симптомы гастроэнтерита, последние обычно отсутствуют, и большинство случаев возникает спорадически. Во многих случаях единственным проявлением инфекции является затяжной лихорадочный синдром, причем повышение температуры тела обычно сопровождается повторными ознобами, усилением потоотделения, ломотой, анорексией и потерей массы тела. При этом отсутствуют характерные признаки брюшного тифа и паратифа, такие как розеолезная сыпь, персистирующая лейкопения и типичная температурная кривая. Посевы фекалий обычно отрицательны. В отличие от постоянной бактериемии при брюшном тифе выход сальмонелл в кровь происходит с перерывами, поэтому для их обнаружения могут потребоваться повторные посевы крови. Примерно в 25 % случаев на той или иной стадии заболевания могут возникнуть признаки очаговой инфекции. При этом относительно часто отмечаются легочная инфекция в виде бронхопневмонии или абсцесса, плеврит, эмпиема, перикардит, эндокардит, пиелонефрит, менингит, остеомиелит и артрит. Количество лейкоцитов крови обычно в норме, однако при развитии очаговых поражений отмечается нейтрофильный лейкоцитоз до $20\text{-}25\text{-}10^9$/л. Бактериемия, вызываемая сальмонеллами, может представлять значительные диагностические трудности, особенно до формирования очаговых поражений, поэтому о ней следует думать при обследовании больных с лихорадкой неясной этиологии.

У больных с гепатоспленической формой кишечного шистосомоза в Бразилии и других эндемичных странах описаны затяжные лихорадочные заболевания, продолжающиеся в течение ряда недель или месяцев и характеризующиеся потерей веса, выраженной анемией, гепатоспленомегалией и сальмонеллезной бактериемией. У больных с мочеполовым шистосомозом, у которых, кроме того, имеется носительство сальмонелл в мочевыводящей системе, отмечается также перемежающаяся сальмонеллезная бактериемия.

Очаговая гнойная инфекция. Сальмонеллы могут вызвать формирование абсцессов почти в любой анатомической области, причем это может произойти независимо от наличия предшествующих симптомов гастроэнтерита или другого системного заболевания либо как осложнение при бактериемии. Гнойные поражения не имеют каких-либо характерных признаков, в связи с чем правильный этиологический диагноз весьма редко устанавливается только на основании клинических данных. Для сальмонелл характерна выраженная склонность к локализации в тканях, измененных в результате предшествующего патологического процесса. Описаны случаи локализации очагов в аневризмах, прилежащих к аневризмам аорты костях, гематомах, во многих различных опухолях, включая гипернефрому, кисту яичника и феохромоцитому. У новорожденных и детей раннего возраста очаги инфекции часто отмечаются в мозговых оболочках, причем иногда небольшие вспышки сальмонеллезов в яслях состоят почти полностью из случаев менингита. Наряду с гнойным поражением суставов описаны случаи хронического асептического полиартрита.

Диагностика. Протекающий с лихорадкой сальмонеллезный гастроэнтерит

достаточно сложно отдифференцировать от гастроэнтеритов, вызываемых вирусами, кампилобактером или шигеллами. Как правило, это возможно только с помощью соответствующих посевов фекалий, особенно при диагностике спорадических случаев. Полиморфно-ядерные лейкоциты часто обнаруживают в фекалиях при сальмонеллезном гастроэнтерите и при бациллярной дизентерии (шигеллезе), но не встречаются при гастроэнтеритах, вызываемых вирусами, лямблиями или энтеротоксинами. Стафилококковые пищевые токсикоинфекции обычно протекают без повышения температуры и с выраженной рвотой, что нехарактерно для большей части случаев сальмонеллеза. Системные проявления обычно намного меньше выражены у больных с гастроэнтеритами, вызванными энтеротоксигенной кишечной палочкой и Clostridium perfringens. Большое число разных токсичных веществ и препаратов могут вызвать диарею, тошноту и боли в животе, однако при этом редко отмечается повышение температуры и диагноз устанавливается на основании анамнестических данных. Распознавание паратифа или сальмонеллезнои бактериемии зависит от выделения возбудителя. Использование в обычных лабораториях реакции агглютинации при исследовании сывороток больных и реконвалесцентов не дает надежных результатов. При тяжелых формах сальмонеллеза следует думать о возможном наличии у каждого больного фонового заболевания.

Лечение. При сальмонеллезном гастроэнтерите проводится поддерживающая терапия. Для коррекции обезвоживания следует парентерально вводить жидкости и электролиты. Интенсивность кишечных колик и диареи часто намного уменьшается, если больному ничего не дают внутрь в течение 8—12 ч. Антимикробные препараты не сокращают продолжительности клинического течения сальмонеллезного гастроэнтерита, но фактически удлиняют период выделения возбудителей с фекалиями и могут увеличить частоту клинических рецидивов. При неосложненном сальмонеллезном гастроэнтерите назначение антибиотиков не показано, если нет точных данных о бактериемии или затяжной лихорадке, свидетельствующих о возможном наличии паратифа. Больным в возрасте старше 50 лет, особенно тем, у кого имеются атеросклеротические аневризмы артерий, протезы сосудов или клапанов или фоновое заболевание клапанов или коронарных сосудов, и у кого развивается сальмонеллезный энтерит с лихорадкой и возможна бактериемия, показано раннее назначение антимикробных препаратов ввиду того, что при бактериемии сальмонеллы обладают склонностью колонизировать поврежденные участки сосудистой системы. Разумеется, эффективную антибактериальную терапию следует проводить больным с доказанной бактериемией или тем, у кого возникают рецидивы при наличии уже существующих или возможных внутрисосудистых очагов инфекции.

За последние годы у выделенных от человека штаммов сальмонелл отмечается стойкое увеличение частоты случаев устойчивости к антимикробным препаратам ввиду наличия передаваемых факторов устойчивости. Частично это может быть связано с широким применением антибиотиков в животноводстве и медицине.

Левомицетин в суточной дозе 3 г для взрослых является препаратом выбора при лечении системных форм сальмонеллезной инфекции, включая бактериемию, метастатические очаги и паратиф. Характерно, что клинический эффект при назначении этого препарата наступает медленно, температура тела редко нормализуется ранее 3—4-го дня после начала лечения. Препарат следует принимать по меньшей мере в течение 2 нед, однако при некоторых формах инфекции, таких как остеомиелит или менингит, длительность курса лечения может быть увеличена. Поскольку устойчивость ко многим противомикробным средствам возрастает, при наличии бактериемии, метастатических очагов инфекции и паратифа следует определять чувствительность возбудителя к антибиотикам.

Ввиду гематологической токсичности левомицетина некоторые врачи предпочитают назначать ампициллин для лечения системных форм инфекции, вызванных чувствительными к нему штаммами сальмонелл, причем ампициллину отдают предпочтение перед левомицетином при подозрении на наличие упомянутых выше сосудистых поражений. Вместе с тем значительная часть шхаммов сальмонелл высокоустойчива к ампициллину in vitro. Поэтому этот препарат не следует использовать при лечении тяжелых форм инфекции, если-не установлено, что возбудитель чувствителен к нему. Как и в случае с брюшным тифом, для

лечения сальмонеллезов можно использовать комбинацию триметоприма и сульфаметоксазола, если возбудитель устойчив к левомицетину и ампициллину. Иногда положительный эффект отмечали при назначении препаратов тетрациклинового ряда, однако стрептомицин, полимиксин, неомицин, канамицин, а также сульфаниламиды в целом неэффективны.

Антимикробные препараты обычно не следует назначать реконвалесцентам или бессимптомным транзиторным носителям сальмонелл. У подавляющего большинства лиц состояние носительства прекращается спонтанно в течение 1—3 мес.

Хроническое носительство с локализацией очага инфекции в желчном пузыре и выделением возбудителя с фекалиями в течение срока, превышающего 1 год, редко встречается при сальмонеллезах, кроме случаев, вызываемых возбудителями брюшного тифа и паратифа А и В. Лечение таких форм инфекции описано выше. Гнойные очаги инфекции следует дренировать хирургическим путем.

Профилактика. Постоянный эпидемиологический надзор и тщательный учет всех изолятов сальмонелл дают более полное представление о новых штаммах, распространенных источниках, устойчивости к антибиотикам и случаях носительства. Ввиду большого количества различных серотипов эпидемиологический надзор и серотипирование иногда вскрывают широкое распространение относительно редких серотипов, связанных с одними и теми же источниками. Правильная кулинарная обработка мясных и яичных продуктов и тщательный эпидемиологический контроль за продуктами птицеводства и работниками пищевых предприятий дают лишь небольшой результат в борьбе с сальмонеллезами. Вероятно, самым важным фактором наряду с контролем за пищевыми продуктами является личная гигиена, включая мытье рук. Транзи.торные или постоянные носители должны помнить об этом и стараться в максимальной степени избегать участия в приготовлении пищи. Сокращение до минимума времени хранения пищевых продуктов при комнатной температуре (после извлечения из холодильника и до кулинарной обработки) будет способствовать уменьшению возможности роста количества сальмонелл до опасного для заражения человека уровня.

При поступлении женщины в родильное отделение следует всегда тщательно выяснить, нет ли у нее каких-либо болезней, сопровождающихся диареей, причем если последние обнаружены у матери и младенца, их следует изолировать до получения результатов посевов на сальмонеллы и решения вопроса о носительстве. И, наконец, ввиду роста числа случаев устойчивости сальмонелл к антибиотикам следует избегать безразборчивого назначения ненужных или «профилактических» антимикробных препаратов.

Список литературы

Alvarez-Elcoro S. et al. *Salmonella* bacteremia in patients with prostetic heart valves. — Amer. J. Med., 1984, 77, 61.

Baine W. B. et al. Institutional salmonellosis. — J. infect. Dis., 1973, 128, 357.

Blaser M. J. et al. *Salmonella typhi:* The laboratory as a reservoir of infection. — J. infect. Dis., 1980, 142, 934.

Butler T. et al. Typhoid fever: Studies of blood coagulation, bactererhia and endotoxemia. — Arch, intern. Med., 1978, 138, 407.

Cohen P. S. et al. The risk of endothelial infection in adults with *Salmonella* bacteremia.- Ann. intern. Med., 1978, 89, 931.

Freerksen E. et al. Treatment of chronic salmonella carriers. — Chemotherapy, 1977, 23, 192.

Hoffman S. L. et al. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone.— New Engl. J. Med., 1981, 310, 82.

Holmberg S. D. et al. Drug-resistant *Salmonella* from animals fed antimicrobials. — New Engl. J. Med., 1984, 311, 617.

Hook E. W. Typhoid fever today. — New Engl. J. Med., 1981, 310, 82.

Hornick R. B., Griesman S. On the patogenesis of typhoid fever. — Arch, intern. Med., 1978, 138, 357.

Human *Salmonella* isolates — United States, 1980, Morb. Mort. Week. Rep., 1981, 30, 377.

Jacobs I. L. et al. *Salmonella* intections in patients'with the acquired immunodeficiency syndrome. — Ann. intern. Med., 1985, 102, 186.
Kaye D. et al. Treatment of chronic enteric carriers of *Salmonella typhosa* with ampicillin. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1967, 145, 429.
Levy S. B. Playing antibiotic pool: Time totally the score. — New Engl. J. Med., 1984, 311. 617.
Manual B. K. Typhoid and paratyphoid fever. — Clin. Gastroent., 1979, 8, 715.
Potter M. E. et al. Unpasteurized milk. The hazard of a health fetish. — J. A. M. A., 1984, 252, 2048.
Que J. U., Hentges D. J. Effect of streptomycin administration on colonization resistance to *Salmonella typhimurium* in mice. — Infect. Immun., 1985, 48, 169.
Ryder R. W. et al. Increase in antibiotic resistance among isolates of *Salmonella* in the U. S. — J. infect. Dis., 1980, 142, 485.
Tauxe R. V. et al. Turtle-associated salmonellosis in Purto rico.— J. A. M. A., 1985, 254, 237.
Taylor D. N. et al. Typhoid in the United States and the risk to the international traveler. — J. infect. Dis., 1983, 148, 599.
Turnbull P. C. B. Food poisoning with special reference to *Salmonella* — Its epidemiology, pathogenesis and control. — Clin. Gastroent., 1979, 8, 663.

ГЛАВА 108

ШИГЕЛЛЕЗЫ

Ричард Д. Пирсон, Ричард Л. Гуэррант
(Richard D. Pearson, Richard L. Guerrant)

Определение. Шигеллезом называют острую бактериальную инфекцию кишечника, вызываемую одним из четырех видов шигелл. Спектр клинических форм инфекции включает и легкую, водянистую диарею, и тяжелую дизентерию, для которой характерны схваткообразные боли в области живота, тенезмы, лихорадка и признаки общей интоксикации.

Этиология. Род Shigella семейства Enterobacteriaceae состоит из группы тесно связанных видов бактерий — неподвижных, неинкапсулированных, не образующих споры, грамотрицательных палочек. Это аэробы или факультативные анаэробы; оптимальные условия культивирования — температура 37 °С. Виды шигелл различаются между собой по их способности расщеплять углеводы. Все штаммы вызывают образование кислоты, но не газа из глюкозы и либо не способны расщеплять лактозу, либо делают это медленно. В целом четыре вида разделяются далее примерно на 40 серотипов. По характеристикам основных соматических (О) антигенов и биохимическим свойствам выделяют следующие четыре вида или группы: S. dysenteriae (группа А), S. flexneri (группа В), S. boydii (группа С) и S. sonnei (группа D). В развивающихся странах чаще всего встречаются S. dysenteriae тип I и S. flexneri. Они же были преобладающими видами в США и Европе до 1940 г., однако в последующие годы более часто стала встречаться S. sonnei.

Шигеллы имеют липополисахаридный эндотоксин, который по химическим и биохимическим свойствам подобен эндотоксинам других Enterobacteriaceae. Кроме того, S. dysenteriae тип I (палочка Шита) вырабатывает экзотоксин. С момента открытия последнего было установлено, что он обладает активностью энтеротоксина и может вызывать кишечную секрецию, равно как и оказывать цитотоксическое действие, направленное против клеток кишечного эпителия. Возможно также, что он оказывает нейротоксическое действие, которое отмечается у детей, больных шигеллезом. Аналогичный экзотоксин, хотя и в меньших количествах, вырабатывают S. flexneri и S. sonnei.

Эпидемиология. Шигеллезы распространены повсеместно и представляют серьезную проблему в странах с низким санитарным уровнем и большой частотой случаев недостаточного питания. В США в 1983 г. было зарегистрировано примерно 15 000 случаев шигеллеза; 66% из них были вызваны S. sonnei.

Бо́льшая часть случаев приходилась на детей в возрасте младше 10 лет. В США шигеллезы особенно часто отмечаются у детей, посещающих ясли и сады, а также среди гомосексуалистов. Среди населения развивающихся государств самыми частыми возбудителями шигеллезов остаются S. flexneri и S. dysenteriae тип I.

Человек и другие приматы являются единственным известным резервуаром шигелл. Входными воротами инфекции служит желудочно-кишечный тракт. Шигеллез — это одна из самых заразных бактериальных диарейных болезней; опыты на здоровых добровольцах показали, что заболевание может быть вызвано введением менее 100 микроорганизмов. Распространение шигелл происходит главным образом через загрязненные руки или предметы либо при употреблении загрязненных пищевых продуктов или воды. В развивающихся странах распространению инфекции благоприятствуют низкий санитарный уровень, несоблюдение правил личной гигиены, перенаселенность и большая доля детей среди населения. В США вспышки шигеллеза чаще встречаются в закрытых коллективах на фоне низкого уровня санитарии и гигиены, например, в детских яслях и садах, на туристических судах, в резервациях для индейцев, психиатрических клиниках, гериатрических палатах или приютах для инвалидов. В индустриальных странах вторичная передача инфекции часто имеет место при заражении детей шигеллезом в детских яслях и садах. В настоящее время все чаще выявляются случаи передачи шигеллеза среди гомосексуалистов фекалыю-оральным путем. Шигеллы были причиной диареи путешественников и туристов, выезжавших в СССР и другие страны мира. Хорошо известны также случаи заражения шигеллезом в лабораториях.

Причиной групповых заболеваний можно рассматривать употребление пищевых продуктов, загрязненных по халатности торговых работников, являющихся носителями шигелл. Встречаются вспышки, связанные с употреблением питьевой воды, к заражению приводило также плавание в загрязненных водоемах. Вместе с тем пищевод и водный путь передачи играют, по-видимому, меньшую роль в распространении шигеллезов по сравнению с холерой и брюшным тифом, при которых для заражения человека обычно требуются большие дозы возбудителей.

В развивающихся странах, где распространение болезни происходит преимущественно от человека человеку, носители могут быть важным резервуаром возбудителя инфекции. У больных, не принимавших антибактериальных препаратов, выделение шигелл с фекалиями обычно продолжается в течение 1—4 нед, однако в небольшой части случаев продолжается значительно дольше. Затяжное носительство, по-видимому, чаще встречается у лиц с недостаточным питанием.

Патогенез и патологические изменения. Полагают, что после заглатывания шигеллы колонизируют верхние отделы тонкой кишки и размножаются там, возможно, вызывая повышенную секрецию на ранней стадии инфекция. Вскоре основным местом патологических изменений становится толстая кишка. Шигеллы проникают в эпителиальные клетки, размножаются в них и распространяются на соседние, вызывая гибель клеток. При этом на фоне воспалительного процесса образуются поверхностные микроязвы.

Вирулентность шигелл обусловлена многими факторами, находящимися под полигенным контролем. Между инвазивностью и вирулентностью шигелл имеется тесная взаимосвязь. Вирулентные шигеллы вырабатывают экзотоксин, имеющий цитотоксические, энтеротоксические и нейротоксические свойства. Он состоит из активных и связывающих субъединиц, связывается с гликопротеиновыми мембранными рецепторами на эпителиальных клетках, транспортируется в клетку посредством энергозависимого механизма и подавляет синтез протеинов путем каталитической инактивации рибосомальной субъеднницы 60S. Полагают, что энтеротоксическая активность шигелл вызывает повышенную секрецию, цитотоксическая активность — повреждение клеток, нейротоксическая активность обусловливает неврологические проявления шигеллезов, но все это требует дополнительных исследований. Наличие плазмид 120—140 Meal, кодирующих морфологию прозрачных колоний, гладкие липополисахариды и антигенные пептиды, необходимо, но недостаточно для обеспечения инвазивности. Необходимые хромосомные признаки включают те, которые контролируют соматические анти-

гены, выживаемость в кишечнике, инвазивность (оцениваемую тестом Сереньи) и, возможно, продукцию экзотоксина.

Недостаточно изучены врожденные и приобретенные механизмы защиты хозяина против шигелл. Кислотность желудочного сока и желчь, по-видимому, не являются эффективной преградой для них. Во время инфекции повышенная моторика кишечника, возможно, способствует очищению от возбудителей. Нормальная кишечная флора может препятствовать размножению шигелл. Полагают, что гуморальные механизмы имеют важное значение в приобретенном иммунитете против шигелл, при этом основную защитную роль выполняют копроантитела (IgA). При заражении в естественных условиях серотипоспецифические антитела и энтеротоксиннейтрализующие антитела обнаруживаются в сыворотке через 1--2 нед. Установлена также эффективность серотипоспецифической вакцины. Защитное влияние у новорожденных имеет, по-видимому, грудное вскармливание. Возможно, что оно опосредовано материнскими антителами против шигелл или неспецифическими факторами. Недостаточно изучены механизмы клеточного иммунитета во время и после шигеллеза у человека, вместе с тем исследования in vitro указывают на то, что лимфоциты, несущие Fc-рецепторы, моноциты и гранулоциты способны вызывать гибель возбудителя при наличии антисыворотки против шигелл.

Клинические проявления. Спектр клинических проявлений шигеллезов весьма широк — от легкой диареи до тяжелой дизентерии со схваткообразными болями в области живота, тенезмами, лихорадкой и общей интоксикацией. Заболевание обычно начинается остро через 1—7 дней после заражения. Вначале у больных отмечаются водянистый стул, лихорадка (до 41 °С), разлитые боли в области живота, тошнота и рвота. Наряду с этим больные жалуются на миалгии, ознобы, боли в пояснице и головную боль. В ближайшие дни от начала заболевания появляются признаки дизентерии -тенезмы, частый, скудный, кровянисто-слизистый стул. Температура тела постепенно снижается, боли могут локализоваться в нижних квадрантах живота. Интенсивность диареи достигает максимума примерно к концу 1-й недели болезни. Дизентерия с кровянистым стулом встречается чаще и появляется раньше при заболевании, вызванном S. dysenteriae тип I, чем при других формах шигеллезов. Инфекция у новорожденных, будучи редким заболеванием даже в эндемичных странах, может проявляться потерей массы тела, плохим аппетитом, диареей и иногда желтухой.

При физикальном обследовании нарушений в легких случаях не выявляется, либо отмечаются признаки выраженного обезвоживания. Часто имеют место диффузные или локализованные внизу живота боли, однако симптомы раздражения брюшины встречаются редко. Кишечные шумы обычно усилены. При ректороманоскопии наблюдают диффузный отек слизистой оболочки, гиперемию и поверхностные изъязвления.

Шигеллезы являются самоограничивающими болезнями, однако у некоторых больных, в частности у детей и стариков, потери жидкости и электролитов, анорексия и лихорадка могут привести к развитию осложнений — тяжелому обезвоживанию и даже дистрофии. Лихорадка обычно купируется через 3—4 дня,, однако диарея и кишечные колики могут продолжаться в течение 1—2 нед. В США общий показатель летальности при шигеллезах не превышает 0,1 %, однако у детей и стариков заболевание протекает намного тяжелее и прогноз его серьезнее. Заболевание, вызываемое S. dysenteriae тип I, протекает значительно тяжелее, чем другие формы шигеллезов, при этом в развивающихся странах показатели летальности во время эпидемий бывают весьма высокими, особенно у детей с дистрофией.

Внекишечные осложнения при шигеллезах встречаются редко. Наряду с головными болями могут отмечаться признаки менингита и судорожные припадки. Последние чаще всего встречаются у детей моложе 5 лет и не всегда сопровождаются выраженными подъемами температуры. Спинномозговая жидкость обычно в норме. При инфекции, вызванной S. dysenteriae тип I, описаны случаи периферической нейропатии, а во время вспышки гастроэнтерита, вызванного S. boydii, встречались случаи синдрома Гийена — Барре. Шигелл редко обнаруживают в крови, возможно, ввиду того, что они подвержены лизису, обусловленному наличием в сыворотке комплемента. За исключением детей, страдаю-

щих дистрофией, гематогенная диссеминация возбудителя встречается относительно редко, описаны также случаи шигеллезных абсцессов и менингитов. Редко встречаются респираторные симптомы. Возможно появление кашля, болей в области грудной клетки, инфильтратов в легких и плеврального выпота, однако в мокроте шигеллы обнаруживаются весьма редко. Как и при других формах колитов, при шигеллезе возможно развитие синдрома Рейтера с артритом, стерильным конъюнктивитом и уретритом, обычно это встречается через 1—4 нед от начала диареи у больных, имеющих антигены гистосовместимости HLA — B27 (см. гл. 268). Некоторые изоляты шигелл имеют антигены, вступающие в перекрестные иммунологические реакции с локусом B27. В результате шигеллезов могут также возникнуть изолированные негнойные поражения по типу моносуставных или олигосуставных артритов. Последние обычно самокупируются и проходят в течение нескольких месяцев, не оставляя деформаций. Встречаются, но редко случаи инфекции шигеллами мочевых путей. У детей шигеллезы сопровождаются гемолитико-уремическим синдромом, часто в сочетании с лейкозоподобными реакциями, тяжелым колитом и циркуляцией эндотоксина, однако при этом обычно бактериемию не выявляют. Весьма редко встречается гнойный кератоконъюнктивит, вызванный шигеллами, попавшими в глаза в результате самозаражения загрязненными пальцами.

Диагностика и лабораторные исследования. Шигеллезы следует подозревать в случае любого лихорадочного заболевания, сопровождающегося диареей. Обычно для этой инфекции характерен водянистый стул с примесью различного количества слизи, крови или гноя. При шигеллезах не отмечается существенных изменений числа лейкоцитов в периферической крови. Редко встречаются лейкозоподобные реакции с числом полиморфно-ядерных лейкоцитов 50-10?/л или больше. Часто отмечается увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов. Анемия наблюдается редко. Рвота и диарея вызывают нарушения электролитного состава крови.

Обнаружение в свежих пробах фекалий лейкоцитов и эритроцитов свидетельствует о воспалительных изменениях в кишечнике. Окончательный диагноз устанавливается при обнаружении шигелл в посевах фекалий. Возбудители относительно прихотливы и легко разрушаются в пробах фекалий, при длительном хранении или подсыхании последних. Посевы следует делать из свежевыделенных фекалий или с использованием ректальных тампонов; при отсутствии подходящих условий материал необходимо поместить в среду для транспортировки. Для этого следует использовать кишечный агар (среда Мак-Конки или Шигелла-Сальмонелла, ШС), умеренно селективный агар (ксилоза-лизиндезоксихолат, КЛД) и питательный бульон (грамотрицательный или селенитовый бульон). При остром шигеллезе посевы фекалий обычно бывают положительными. В подострой стадии для выделения возбудителя могут понадобиться повторные посевы. У большинства больных с положительными посевами в сыворотке крови образуются антитела, обнаруживаемые однако лишь после выздоровления больного. У больных в острой стадии инфекции не имеет смысла применять серологические реакции, хотя последние могут быть использованы при идентификации эндемических серотипов или расследовании эпидемий.

При дифференциальном диагнозе колитов, протекающих с лихорадкой, макроскопической или микроскопической примесью крови и лейкоцитов в стуле, следует думать об инфекциях, вызываемых шигеллами, кампилобактером, сальмонеллами, энтероинвазивной кишечной палочкой, иерсиниями, Vibrio parahemolyticus, цитотоксигенной Clostridium difficile, а также дизентерийной амебой (см. гл. 89). По клиническим данным, невозможно достоверно установить, какой из перечисленных возбудителей вызвал заболевание. По сравнению с шигеллезами амебный колит зачастую начинается постепенно, понос менее интенсивный, лейкоциты в фекалиях пикнотичны или отсутствуют. При вирусных гастроэнтеритах лихорадка встречается редко и в испражнениях обычно отсутствует примесь крови или гноя. Только с помощью микробиологических исследований можно провести точный дифференциальный диагноз между различными формами бактериальных колитов. Иногда шигеллезы вызывают более длительную, перемежающуюся диарею, которая напоминает нарушения стула при неспецифическом язвенном колите. Начальные проявления внекишечных форм шигеллеза могут вызвать подозрение на острый менингит, инфекционный артрит или другие болезни.

Лечение. Основа лечения — восполнение потерь жидкостей и электролитов, которое может быть проведено путем введения внутрь глюкозо-электролитного раствора и достаточного количества жидкостей, что возможно, если больной не находится в тяжелом состоянии, у него сохранена способность принимать жидкость и отсутствует рвота. В противном случае может потребоваться внутривенное введение жидкостей. Необходимо следить за степенью выраженности клинических признаков обезвоживания, причем особенно тщательно — у детей и стариков. При появлении аппетита следует возобновить нормальное питание или грудное вскармливание детей, чтобы возместить острые потери белков и калорий.

Хотя шигеллез является самоограничивающей болезнью, применение химиотерапии способствует сокращению длительности лихорадки и укорочению периода носительства шигелл. Посевы фекалий становятся отрицательными в течение 48 ч после начала лечения антибиотиками при наличии чувствительных к ним штаммов возбудителей, причем клинические рецидивы после такого лечения встречаются редко. За последние годы во всех странах мира одной из важных проблем стало появление у возбудителей устойчивости к антибиотикам. Устойчивость обычно опосредуется через R-факторы. В США 90 % изолятов шигелл устойчивы к сульфаниламидам, и в настоящее время встречается много устойчивых к ампициллину возбудителей.

При лечении шигеллезов, когда не известна чувствительность возбудителя или установлена устойчивость его к ампициллину/тетрациклину, препаратом выбора является триметоприм — сульфаметоксазол [бисептол (триметоприм 160 мг плюс сульфаметоксазол 800 **мг)]** через каждые 12 ч внутрь в течение 5-6 дней. При наличии чувствительных штаммов препаратом выбора является ампициллин в суточной дозе 50 мг/кг, разделенной на 4 равные части, внутрь в течение 5-6 дней. Лечение амоксициллином не всегда дает хороший клинический эффект, поэтому его применять не следует. У некоторых взрослых больных с успехом применялся тетрациклин при однократном приеме в дозе 2,5 г внутрь. Тетрациклин не следует назначать детям младше 10 лет, поскольку он накапливается в растущих зубах и костях. Другие антибиотики, проявляющие активность против шигелл in vitro, оказались неэффективными in vivo. К ним относятся цефамандол, цефалексин, цефаклор и канамицин. Наблюдения во многих странах свидетельствуют о появлении за последние годы у шигелл устойчивости к триметоприму — сульфаметоксазолу. Возможно, при лечении инфекций, вызванных такого рода штаммами, необходимо использовать более новые препараты, такие как бикозамицин Bicozamycin или соединения хинолина, включая налидиксовую кислоту или ципрофлоксацин (Cyprofloxacin). Противопоказано назначение препаратов антиперистальтического действия, таких как парегорик (Paregoric), лоперамид (Loperamidi). а также дифеноксилата гидрохлорид с атропином (ломотил (Lomotil)], поскольку они могут ухудшить клиническое течение болезни и удлинить период выделения шигелл.

Профилактика. Профилактические мероприятия должны охватывать как отдельных лиц, так и коллективы. Весьма важно тщательно соблюдать правила личной гигиены, в частности мытье рук после дефекации. Инфицированные лица не должны принимать участие в приготовлении пищи, следует проводить соответствующую дезинфекцию туалетов. В будущем возможно использование иммунологических методов контроля шигеллезов в отношении сравнительно ограниченного числа серотипов возбудителей. Установлено, что оральная аттенуированная шигеллезная вакцина обеспечивает серотипоспецифическое действие у человека, однако в настоящее время нет совершенно стабильных неревертирующих вакцинных штаммов, способных вызывать длительный иммунитет.

К мероприятиям по коллективной профилактике относятся устройство адекватной канализационной системы и безопасного водоснабжения. Для госпитализированных больных должен быть предусмотрен специально оборудованный туалет, они не должны контактировать с другими лицами, и их постельное и нательное белье следует собирать отдельно. Обслуживающий персонал должен мыть руки и инструменты после контакта с больными. После перенесенного шигеллеза больные не должны принимать участие в приготовлении пищи до тех пор, пока посевы фекалий не станут отрицательными.

Список литературы

Barrett-Connor £., *Connor J. D.* Extraintestinal manifestations of shigellosis. — Amer. J. Gastroent., 1970, 53, 234.

Dritz S. K. et al. Patterns of sexually transmitted enteric diseases in a city. — Lancet, 1977, 2, 3.

Dupont H. C. Shigella species (bacillary dysentery). ~- In: Principles and Practice of Infectious Diseases 2/Eds. G. L. Mandell et al. New York: Wiley, 1985, 1269-1273.

Keusch G. T. The epidemiology and pathophysiology of invasive bacterial diarrheas with o note on biological considerations in control strategies. — In: Diarrhea and Malnutrition: Interactions, Mechanisms and Interventions/Eds. L. C. Chen, N. S. Scrimshaw. New York: Plenum, 1983, 45—72.

Pickering L. K. et al. Diarrhea caused by *Shigella,* rotavirus, agd *Giardia* in day-care centers: Prospective study. — J. Pediatr., 1981, 99, 51.

Sansonetti P. J. et al. Genetics of virulence in enteroinvasive Escherichia coli. — In: Microbiology — 1985/Eds. L. Leive et al. Am, Soc. Microbiol., 1985, 74—77.

Shigellosis — United States, 1983. — Morb. Mort. Week. Rep., 1984, 33, 616.

Struelens M. J. et al. *Shigella* septicemia: Prevalence, presentation, risk factors, and outcome. — J. infect. Dis., 1985, 152, 784.

Tackett C. O., Cohen M. L. Shigellosis in day care centers: Use of plasmid analysis to assess control measures. — Pediatr. infect. Dis., 1983, 2, 172.

ГЛАВА 109

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ГЕМОФИЛЮСАМИ. КОКЛЮШ

Ральф Д. Фейгин, Фредерик М. Мерфи
(Ralph D. Feigin, Frederick M. Murphy)

Палочка инфлюэнцы (Haemophilus influenzae) была выделена Пфейффером в 1892 г. из мокроты людей, заболевших во время пандемии гриппа. Название ее связано с тем, что для ее роста in vitro требуется добавление крови в питательную среду, а также с тем, что ее подозревали в качестве причины проходившей тогда пандемии. С тех пор на основании морфологических и физиологических данных в род Haemophilus были включены и другие виды бактерий: мелкие, плеоморфные, аэробные или факультативно анаэробные, неподвижные, неспорообразующие, грамотрицательные палочки, для размножения которых необходимы среды, содержащие кровь или имеющиеся в ней определенные преформиргжанные факторы роста.

К роду гемофилюсов относится 16 видов бактерий. Самым важным из них является H. influenzae. Другие патогенные виды, имеющие важное значение, — это H. aegypticus, H. ducreyi, H. parainfluenzae, H. aphrophilus и H. paraphrophilus. Ранее в род гемофилюсов включали Н.. vaginalis и H. pertussis. Однако ни один из них не требует для своего размножения обязательного наличия фактора роста X или V; вследствие этого они были исключены из этого рода. В настоящее время H. vaginalis классифицируется как Gardnerella vaginalis, она рассматривается отдельно в гл. 143. В эту главу включено описание H. pertussis, которая теперь классифицируется как Bordetella pertussis.

Haemophilus influenzae. Этиология. Палочка инфлюэнцы для своего роста требует наличия содержащихся в эритроцитах термолабильного фактора V и термостабильного фактора X, при этом во время размножения она теряет способность вызывать гемолиз эритроцитов. Фактор V может быть заметен коэнзимом I (ДРН), коэнзимом II (ТРН), или никотинамиднуклеозидом, а фактор X —

[1] Редакторы выражают благодарность Дэвиду Х. Смиту, доктору медицины. Именно его материал в X издании «Внутренних болезней» лег в основу данной главы.

гематином. Для анаэробного роста фактор X не требуется. Результаты ферментативных реакций и тестов на активность других метаболитов весьма вариабельны и не пригодны для идентификации возбудителя, но могут способствовать биотипированию отдельных изолятов. На основе данных о продукции индола и активности декарбоксилазы орнитина и уреазы описано семь биотипов (I—VII) возбудителя.

Оптимальный рост палочки инфлюэнцы происходит в средах, содержащих разрушенные с целью высвобождения факторов роста эритроциты, например, шоколадный агар или среда Левинталя. Часто для идентификации палочки инфлюэнцы используется феномен «сателлизма» — рост ее вокруг колоний золотистого стафилококка, выделяющего факторы роста. Некоторые штаммы лучше всего растут в атмосфере, содержащей 5 -10 % двуокиси углерода; поэтому во многих лабораториях при подозрении на наличие палочки инфлюэнцы пробы инкубируют в банке со свечой или в инкубаторе, обработанном двуокисью углерода. Поскольку жизнеспособность этой бактерии быстро нарушается при высушивании или нагревании, посев клинического материала следует проводить без задержек.

Имеются формы возбудителя с нолисахаридной капсулой или без нее. Колонии из неинкапсулированных изолятов имеют диаметр 0,5—1,5 мм и выглядят зернистыми после инкубации в течение ночи на твердом агаре; колонии из капсулированных изолятов имеют диаметр 3—4 мм, слизистые или блестящие. Выросшие на обогащенных средах палочки инфлюэнцы при микроскопии имеют вид относительно одинаковых, мелких коккобацилл (1 -0,3 цм); при менее благоприятных условиях роста часто встречаются формы в виде длинных нитей или коротких цепочек. Поскольку морфология палочек инфлюэнцы в клинических пробах весьма изменчива и они не всегда окрашиваются сафранином, их часто неправильно определяют при исследовании окрашенного по Граму инфицированного материала.

Наружная мембрана палочки инфлюэнцы, как и других грамотрицательных бактерий, состоит из клеточной стенки, содержащей липополисахариды (эндотоксин), и некоторых белков, часть которых являются общими для всех изолятов. Определение состава белков наружной мембраны палочек инфлюэнцы используется в эпидемиологических исследованиях. Степень антигенной активности эндотоксина палочки инфлюэнцы и белков ее наружной мембраны не установлена. Лишь небольшая часть выделенных со слизистой дыхательных путей изолятов имеют капсулы. Известно наличие шести антигенно различающихся капсульных типов, обозначаемых от а до F. Каждый из них является комплексом углеводов. Капсулы типов а, b и с имеют общие антигенные детерминанты с таковыми определенных видов пневмококков. Кроме того, капсула типа Ь, полирибозы рибитолфосфат (ПРФ), перекрестно реагирует с капсулами или клеточными стенками нескольких видов грамположительных бактерий и кишечных бацилл.

Из инкапсулированных штаммов спонтанно возникают штаммы с уменьшенным содержанием капсульного антигена или без последнего. Эти изменения происходят от М (полностью инкапсулированные формы)-»-S (частично инкапсулированные) »• R (бескапсульные). Остается неизученной генетическая основа этих изменений и возможность их конверсии в естественных условиях, т. е. R-»-S-*M. Очищенная ДНК из штамма М может трансформировать штамм R в серотип донорского штамма М. Трансформация палочки инфлюэнцы в организме хозяина не изучена, однако демонстрация трансформации пневмококков у экспериментально зараженных мышей свидетельствует о том, что такой феномен возможен. Трансформация между H. aegypticus и H. influenzae и между H. influenzae и H. parainfluenzae указывает на тесное генетическое родство этих видов.

Физиологическое высвобождение палочкой инфлюэнцы b капсульного антигена (ПРФ) в период роста in vitro и в организме хозяина лежит в основе используемых в клинике диагностических реакций, например, встречного иммуноэлектрофореза или агглютинации частиц латекса, на которые абсорбируются антитела.

Ранее отмечалась чувствительность палочки инфлюэнцы ко многим антибиотикам, однако в настоящее время значительное количество штаммов устойчиво к ампициллину, возрастает устойчивость и к тетрациклину. Ампициллин-

устойчивые штаммы имеют широкое, но неравномерное распространение, при этом они в той же мере патогенны, как и штаммы, чувствительные к актибиотикам. У 25 % выделенных штаммов H. influenzae типа b регистрируется опосредованная плазмидами устойчивость к ампициллину, отмечались и более высокие показатели резистентности. Все чаще выделяются штаммы, устойчивые к левомицетину, штаммы со множественной устойчивостью (к левомицетину, тетрациклину и/или ампициллину).

Эпидемиология. Палочка инфлюэнцы инфицирует только людей и локализуется прежде всего в верхних дыхательных путях. Ее можно выделить из носоглотки здоровых людей с частотой до 90 %, причем показатель частоты обратно пропорционален возрасту. Показатель колонизации возбудителями типа b составляет в среднем 5 %. Бессимптомная инфекция носоглотки длится от нескольких дней до нескольких месяцев, причем наличие системных антител не способствует ее ликвидации, кроме того, ее часто не удается купировать назначением антибиотиков в дозах, достаточных для излечения менингита типа Ь.

Заболевания, вызываемые палочкой инфлюэнцы, встречаются повсеместно, причем во многих странах они эндемичны. Системные заболевания, вызываемые палочкой инфлюэнцы, имеют заметную возрастную приуроченность: наиболее восприимчивы к ним дети в возрасте 6—48 мес; реже эти заболевания встречаются у новорожденных, детей старшего возраста и взрослых. Показатели заболеваемости системными формами инфекции типа b до 6000 раз выше у детей восприимчивых возрастов, находившихся в тесном контакте с первичными больными, и у лиц с определенными видами патологии, повышающими их восприимчивость к этой инфекции, например, серповидно-клеточной анемией, агаммаглобулинемией, после перенесенной спленэктомии, а также получавших лечение по поводу болезни Ходжкина. Взрослые люди, страдающие алкоголизмом, по-видимому, несколько больше подвержены риску заболевания пневмонией, вызываемой палочкой инфлюэнцы. Повышенный риск отмечается также среди негроидной популяции, малообеспеченного населения и членов многодетных семей. В странах умеренного климата системные формы инфекции, чаще всего встречаются в конце зимы и весной.

За последние 30—45 лет заболеваемость системными формами инфекции, вызываемой палочкой инфлюэнцы типа Ь, увеличилась в 4 раза, причем чаще стали распознаваться случаи поражения у взрослых. Причины указанного повышения заболеваемости не ясны, однако имеются предположения о том, что, возможно, в этом сыграло роль улучшение работы диагностических лабораторий и снижение уровня типоспецифического иммунитета вследствие излишне широкого применения антибиотиков. Возможно также, что некоторое значение в этом имели изменения антигенного состава и/или вирулентности возбудителя и степени распространенности перекрестно реагирующих антител.

Патогенность. Относительно широко распространенная бессимптомная инфекция носоглотки иногда переходит в выраженный процесс, способный распространяться по прилегающим тканям в синусы, среднее ухо или бронхи, либо вызывать очаговые поражения в виде эпиглоттита, пневмонии или перикардита. При частой бактериемии на фоне очаговых поражений могут возникнуть метастатические заболевания, такие как лицевой целлюлит, менингит или септический артрит. Неинкапсулированные штаммы вызывают поражение слизистой оболочки, в то время как системные заболевания вызываются почти исключительно инкапсулированными формами палочки инфлюэнцы, 95 % которых относятся к типу Ь.

Патогенность инвазивных штаммов прямо зависит от подавления фагоцитоза капсулой возбудителя. В настоящее время исследуются причины различий вирулентности штаммов Ь, равно как и роль белков и других компонентов наружной мембраны. Эксперименты на животных свидетельствуют о том, что в отличие от других бактерий ворсинчатые штаммы не имеют каких-либо видимых преимуществ по сравнению с неворсинчатыми палочками инфлюэнцы по способности к колонизации или инвазии. Результаты клинических и экспериментальных исследований указывают на наличие синергизма между палочкой инфлюэнцы и определенными респираторными вирусами.

Иммунитет. Имеется обратная корреляция между восприимчивостью к палочке инфлюэнцы и возрастом и титром антикапсульных антител. Антитела

к ПРФ капсулы палочки инфлюэнцы типа b усиливают фагоцитоз и бактериолиз in vitro, защищают животных от летальных концентраций палочки инфлюэнцы типа b и обеспечивают эффективность антисыворотки H. influenzae типа Ь, применявшейся в доантибиотическую эру. Происхождение антител против ПРФ в естественных условиях не известно, однако они могут возникнуть в результате носительства в носоглотке палочки инфлюэнцы типа Ь, либо при заражении перекрестно реагирующими бактериями, такими как E. coli K 100, которые также имеют состоящую из ПРФ капсулу. Антитела к штаммоспецифическим, некапсульным белковым антигенам также защищают животных при введении летальных доз H. influenzae типа Ь, увеличивают скорость очищения крови от введенных внутривенно бактерий и могут играть протективную роль у людей. Иммунитет возможно является результатом общего действия антикапсульных и антисоматических антител, равно как и клеточных механизмов.

При обследовании реконвалесцентов после системной инфекции, вызванной палочкой инфлюэнцы типа Ь, и лиц, иммунизированных ПРФ, выявлено, что у детей младшего возраста иммунный ответ отмечается нечасто и выражен слабо. У детей среднего возраста иммунные реакции выражены умеренно, в то время как у подростков и взрослых развивается выраженный иммунитет, не требующий ревакцинации. У небольшого числа детей после системного заболевания антитела против ПРФ не вырабатываются (по данным радиоиммунного метода) и они затем заболевают вторично клинически выраженной формой инфекции типа Ь. Хотя эти дети считаются в течение нескольких месяцев «иммунологически не реагирующими», у них в последующем отмечается повышенный уровень антител против ПРФ. Эти данные указывают на необходимость дальнейшего изучения детей, выздоравливающих от инвазивных форм инфекции H. influenzae типа Ь, и тщательного наблюдения за ними. Точно так же у лиц после интенсивной терапии по поводу болезни Ходжкина — химиотерапии, спленэктомии и/или облучения — отмечается транзиторный, как у детей, антительный ответ против ПРФ, даже после заболевании системными формами инфекции, вызываемой палочками инфлюэнцы типа Ь.

Клинические проявления. Палочка инфлюэнцы может вызывать местные поражения дыхательных путей или инвазивные заболевания. Обследования госпитализированных детей свидетельствуют о том, что палочку инфлюэнцы типа b в настоящее время можно рассматривать как наиболее частую причину бактериемии и что примерно у 50 % детей с этой инфекцией отмечается менингит, у 17 % — пневмония и примерно у 10 % - бактериемия без первичного очага, лицевой целлюлит или эпиглоттит и у 1 % - гнойный артрит. У взрослых палочка инфлюэнцы может вызвать бактериемию, менингит и, реже, эпиглоттит; однако более часто встречаются бронхиты, вызываемые бескамсульными штаммами, и пневмонии.

В целом заболевания, вызываемые палочкой инфлюэнцы, протекают остро с симптомами, характерными для гнойного процесса; однако клиническое течение некоторых из них может быть поразительно долгим.

Менингит. У детей главным образом в возрасте от 9 мес до 4 лет палочка инфлюэнцы является самой частой причиной бактериального менингита. Симптомы и признаки при этом зависят от возраста больного и длительности заболевания к моменту обращения за медицинской помощью. У детей младшего возраста на ранней стадии болезни обычно отмечается неспецифическая клиническая картина: вначале симптомы поражения дыхательных путей, лихорадка, анорексия, вялость, рвота; и головная боль у детей старшего возраста и взрослых. У больных можно обнаружить ригидность шеи или спины. При дальнейшем развитии и нарастании тяжести заболевания отмечаются спутанность сознания, парез черепных нервов, кома, судороги, опистотонус и шок. Клинические данные при этом идентичны таковым при других бактериальных менингитах. Учитывая возраст больного и наличие определенных сопутствующих болезней, например, целлюлит, гнойный артрит или эпиглоттит, следует заподозрить палочку инфлюэнцы в качестве причины болезни, однако окончательный диагноз устанавливается на основании результатов бактериологических исследований. Обнаружение в спинномозговой жидкости ПРФ посредством реакций латекс-агглютинации или ВИЭФ (встречного иммуноэлектрофореза) позволяет ускорить постановку диагноза.

Пневмония. Палочка инфлюэнцы может вызывать как очаговую, так и долевую (крупозную) пневмонию. До 75 % случаев, долевой пневмонии у детей сопровождается эмпиемой. Примерно в 5 % случаев может развиться гнойный перикардит. Возбудитель инфекции часто вызывает сопутствующее воспаление среднего уха. При этой инфекции крупозную пневмонию, особенно с поражением плевры, часто ошибочно связывают этиологически с пневмококками или золотистым стафилококком, однако течение ее может быть довольно длительным и вызвать подозрение на туберкулез. Все чаще случаи инфекции палочкой инфлюэнцы отмечаются у пожилых лиц, особенно имеющих первичное заболевание легких.

Бактериемия без очагового заболевания. У детей, особенно в возрасте 6—24 мес, может развиться бактериемия без признаков очагового заболевания. Это состояние чаще всего можно заподозрить у ребенка в случае повышения температуры тела выше 39 °С и увеличения количества нейтрофилов в периферической крови. Под повышенным риском развития бактериемии без очагового заболевания находятся лица, страдающие серповидно-клеточной анемией, перенесшие спленэктомию или получающие химиотерапию по поводу болезни Ходжкина. Хотя чаще всего этот синдром вызывается пневмококками, вторым по частоте этиологическим фактором является палочка инфлюэнцы. Важнейшими клиническими проявлениями этого заболевания являются лихорадка, озноб, беспокойство и вялость. У лиц с повышенной восприимчивостью болезнь может закончиться шоком и летальным исходом в течение нескольких часов.

Целлюлит. Палочка инфлюэнцы вызывает целлюлит, особенно часто у детей в возрасте 6—24 мес. Поражение чаще локализуется в области щеки на одной стороне лица или, реже, вокруг глазницы и выглядит в виде приподнятого теплого, болезненного участка с характерным красновато-голубым оттенком. У ребенка отмечаются умеренная лихорадка и интоксикация, а в анамнезе имеются указания на предшествующую ринорею, лихорадку и иногда воспаление среднего уха на стороне поражения. Целлюлит возникает и распространяется в течение нескольких часов. Весьма редко, и как правило, у детей более старшего возраста процесс локализуется на верхних или нижних конечностях. Характерный цвет поражения, его локализация и клиническое течение наводят на мысль о его этиологии. При этом почти всегда отмечается бактериемия и в 10 % случаев — вторичный очаг поражения.

Эпиглоттит. Палочка инфлюэнцы является ведущей причиной этого потенциально смертельного заболевания. Средний возраст больных — 4 года, причем отмечается значительное преобладание лиц мужского пола. Заболевание чаще встречается у лиц с белой кожей. В 90 % случаев обнаруживается бактериемия, однако очаги поражении за пределами надгортанника встречаются редко. Заболевание характеризуется быстрым подъемом температуры тела, дисфагией, интоксикацией, беспокойством, стридором, втягиванием межреберных мышц и слюнотечением. Больной занимает типичное положение, сидит, наклонясь вперед, выдвинув нижнюю челюсть и запрокинув голову, чтобы максимально увеличить диаметр дыхательных путей. Критическое состояние больного обычно требует проведения прямой ларингоскопии и при обнаружении эпиглоттита эндотрахеальной интубации. Все это должно выполняться в таких условиях, чтобы имелась возможность проведения экстренной трахеостомии, когда не удается попытка интубации. Если состояние больного стабильное и диагноз остается не ясным, полезным может быть боковой рентгеновский снимок шеи. Исследование ротоглотки с использованием депрессора языка может вызвать полную непроходимость дыхательных путей и остановку дыхания, поэтому проводить его вероятно, не следует.

Острый эпиглоттит у взрослых чаще всего бывает вирусной этиологии и протекает с менее выраженной дисфагией и болями в горле, при этом реже требуется проведение интубации или трахеостомии. Если причиной его является палочка инфлюэнцы, клиническая картина напоминает таковую у детей, но течение бывает менее тяжелым.

Гнойный артрит. Поражение суставов палочкой инфлюэнцы типа b встречается обычно у детей в возрасте младше 2 лет при септической форме инфекции в сочетании с другими системными проявлениями или без них. Обычно

поражаются исключительно крупные, несущие нагрузку суставы, при этом примерно в 22 % случаев отмечается сопутствующий остеомиелит. Системное назначение антибиотиков без хирургического вмешательства весьма быстро приводит к излечению, однако у значительного числа детей в отдаленном периоде обнаруживается некоторая дисфункция суставов.

Перикардит. Палочка инфлюэнцы типа b вызывает перикардит обычно в сочетании с пневмонией. Клинические признаки и симптомы в целом сходны с теми, которые встречаются при перикардитах, вызванных другими гноеродными бактериями, однако течение заболевания часто бывает более длительным.

Другие заболевания дыхательных путей. Палочка инфлюэнцы является второй по частоте ведущей причиной воспаления среднего уха у детей и часто вызывает синуситы. Почти все патогенные штаммы — бескапсульные. Указанные формы инфекции на основании клинических данных нельзя отдифференцировать от болезней, вызываемых другими микробными агентами, равно как и нельзя клинически различить заболевания, вызываемые инкапсулированными или неинкапсулированными штаммами палочки инфлюэнцы. Сопровождаются они, как правило, такими симптомами и признаками, как лихорадка, локальные боли, раздражительность, а при синуситах — зловонное дыхание, носоглоточные выделения и кашель. Хронический бронхит, особенно у взрослых и у лиц с агаммаглобулинемией, часто вызывается неинкапсулированными штаммами палочки инфлюэнцы или смешанной бактериальной флорой, в которой преобладают палочки инфлюэнцы. На первый план в клинической картине выступают кашель с гнойной мокротой, экспираторная одышка и анорексия, причем курение и.загрязненный воздух усугубляют тяжесть заболевания.

Прочие заболевания. Палочка инфлюэнцы может вызывать эндокардит и абсцессы мозга, однако такие случаи встречаются редко и возникают обычно на фоне первичного фонового заболевания. Описаны вызванные палочкой инфлюэнцы случаи эндофтальмита, пиелонефрита и остеомиелита. Весьма редко палочка инфлюэнцы вызывает фарингит и не играет этиологической роли при бронхиолитах.

Диагноз. На основании анамнестических и клинических данных можно заподозрить многие заболевания, вызываемые палочкой инфлюэнцы, особенно лицевой целлюлит и эпиглоттит. Результаты лабораторных анализов патологических выделений характерны для любого гнойного воспалительного процесса. Как правило, отмечается лейкоцитоз, а у детей — значительная анемия. В 70 % случаев существует корреляция между результатами посевов и исследований окрашенных по Граму материалов от больных. В остальных случаях положительных посевов у 15 % отмечаются отрицательные результаты исследований мазков, в то время как у оставшихся 15 % — данные микроскопии интерпретируются неправильно. Окрашивание таких образцов метиленовым синим, как правило, не повышает эффективность микроскопических исследований. Еще менее точны результаты реакции Квелунга.

У 95 % больных с менингитом в сыворотке, спинномозговой жидкости (СМЖ) или концентрированной моче можно обнаружить ПРФ посредством реакций встречного иммуноэлектрофореза (ВИЭФ), латекс-агглютинации или коагглютинации, иммуноферментного метода (ELISA). Проведено несколько исследований по сравнительной эффективности этих реакций. Из них ВИЭФ оказалась наименее чувствительной, а постановка Elisa требует слишком много времени, что значительно снижает ее клиническую ценность. Несмотря на известное широкое распространение в природе бактерий с иммунологически перекрестно реагирующими антигенами, ложноположительные результаты реакций встречаются редко. ПРФ обнаруживается, как правило, в инфицированном перикардиальюм выпоте или в суставной жидкости, однако в сыворотке детей с эпиглоттитом его находят реже, вероятно, вследствие молниеносного течения этого заболевания и необходимости определенного периода для освобождения антигена из инвазивных бактерий. Обнаружение антигена в поверхностном слое посевов на жидкие среды может ускорить лабораторную диагностику. Поскольку антиген часто длительно сохраняется после лечения антибиотиками, обнаружение его используется для диагностики системных заболеваний, вызываемых палочкой инфлюэнцы, у больных, получавших антибиотики.

Получение положительных посевов из ротоглотки не имеет диагностиче-

ского значения ввиду широкого распространения носительства палочки инфлюэнцы среди здоровой популяции. Пункционная биопсия из края пораженных целлюлитом участков или воспалительных очагов в легких заметно повышает частоту выделения возбудителя инфекции, поэтому этот метод рекомендуется для практического использования, особенно у больных с тяжелым или осложненным течением болезни. Диагностическую ценность имеют положительные результаты посевов выпота в плевральную полость, перикардиальной и суставной жидкости, а также материала с надгортанника. До назначения антибиотиков положительные посевы крови у больных с вызванными палочкой инфлюэнцы септическим артритом, лицевым целлюлитом, эпиглоттитом и менингитом отмечаются с частотой до 80 %. Посевы крови рекомендуется делать даже после начала лечения антибиотиками, поскольку частота выделения возбудителя при этом остается достаточно высокой. Полагают, что вызванная палочкой инфлюэнцы пневмония, при которой у 30 % лиц отмечаются положительные посевы крови, нередко не диагностируется. Заслуживает дальнейшей оценки значение обнаружения ПРФ для диагностики этого заболевания.

Лечение. Вызванные палочкой инфлюэнцы системные заболевания, в частности менингит и эпиглоттит, в большинстве, если не во всех случаях, без лечения заканчиваются смертью больного. Лечение левомицетином обеспечивает высокий (по сравнению с сывороткой) уровень концентрации антибиотика в суставной и спинномозговой жидкостях и дает отличные клинические результаты. Однако ввиду потенциальной токсичности левомицетина и высокой эффективности ампициллина, последний в течение многих лет является препаратом выбора при лечении заболеваний, вызванных палочкой инфлюэнцы. Тем не менее в связи с широким распространением в настоящее время устойчивых к ампициллину штаммов для лечения всех системных заболеваний, возможно вызванных палочкой инфлюэнцы, следует использовать левомицетин в суточной дозе 100 мг/кг у детей и 4 г у взрослых, препарат вводят внутривенно дробно по 1/4 дозы через каждые 6 ч до тех пор, пока не будет установлено, что возбудитель инфекции чувствителен к ампициллину. Некоторые специалисты, в том числе из Американской академии педиатрии, рекомендуют с самого начала курса лечения применять ампициллин в сочетании с левомицетином. Если штамм возбудителя чувствителен, ампициллин вводится внутривенно в суточной дозе 200—400 мг/кг детям и 6 г взрослым, дробно по 1/4 Дозы через каждые 4 ч.

Левомицетин при введении внутрь обеспечивает более высокую концентрацию препарата в сыворотке крови, чем при применении аналогичных доз внутривенно; не рекомендуется внутримышечное введение препарата, поскольку оно дает разные и непредсказуемые концентрации его в крови. При инвазивных формах инфекции все большее значение приобретают обычные тесты на выявление чувствительности палочки инфлюэнцы к антибиотикам, причем возрастающая частота появления устойчивых к ампициллину и левомицетину штаммов послужила стимулом для поисков новых антимикробных препаратов для лечения менингита.

По данным одного очень интересного и перспективного исследования, моксалактам (Moxalactam) оказался таким же эффективным и безопасным препаратом для лечения менингита, как ампициллин или левомицетин. У небольшого числа больных с заболеваниями, вызванными палочкой инфлюэнцы с множественной устойчивостью, были получены хорошие результаты и при лечении другими препаратами, в том числе цефтриаксоном (Ceftriaxone), цефтазидимом (Ceftazidime), цефотаксимом (Cefotaxime) и цефуроксимом (Cefuroxime).

Амоксициллин (Amoxicillin) рекомендуется для амбулаторного лечения заболеваний, вызываемых палочкой инфлюэнцы. При наличии у возбудителя устойчивости к ампициллину или у больного — аллергической реакции на пенициллин назначают альтернативные препараты — цефаклор (Cefaclor), триметоприм—сульфаметоксазол (бисептол), эритромицин — сульфасоксазол, цефаклор и сульфониламид, левомицетин. Хотя левомицетин является эффективным средством, принимаемым перорально, для лечения тяжелых инфекций, вызываемых палочкой инфлюэнцы, рутинное использование его в амбулаторных условиях не рекомендуется ввиду его гематологической токсичности и возможности ускоренного появления устойчивости к нему. У взрослых больных для лечения бронхитов и других респираторных заболеваний, вызванных, чувствительными штаммами, можно использовать тетрациклин.

Продолжительность курса химиотерапии в случае заболевания, вызванного палочкой инфлюэнцы, зависит от характера заболевания и состояния конкретного больного. Все системные заболевания следует лечить путем внутривенного введения препаратов по меньшей мере до того момента, когда посевы материалов с пораженных участков становятся стерильными, у больного нормализуется температура тела и в течение 3—5 дней не отмечается клинических и лабораторных признаков активной инфекции. В связи с этим курс лечения больных с менингитом продолжается, как правило, в течение 10—14 дней. Иногда при лечении ампициллином спинномозговая жидкость (СМЖ) не освобождается от возбудителя, и после прекращения курса лечения возникает рецидив заболевания. Бо́льшая часть случаев неэффективного лечения ампициллином связана с тем, что назначенный курс лечения слишком краткий, используются недостаточно высокие дозы препарата или он вводится не внутривенно; иногда даже после стандартного курса лечения не удается добиться полной ликвидации очаговых форм инфекции. При неэффективности ампициллина лечение следует повторить согласно указанным выше рекомендациям с применением' левомицетина.

Длительность курса лечения больных с эндокардитом или перикардитом должна быть не менее 3—6 нед; препараты следует вводить внутривенно. Ампициллин и левомицетин хорошо проникают в пораженные суставы, поэтому оснований для местного введения антибиотиков нет; Для лечения детей с воспалением среднего уха рекомендуется амоксициллин внутрь в суточной дозе 50 мг/кг (взрослым 2 г в сутки), дробно по '/* Дозы до купирования симптомов болезни и дополнительно в течение 3—4 дней; следовательно, в целом курс лечения занимает 7—10 дней. Лечение синусита длится около 3 нед и дольше; лечение бронхита может потребовать более продолжительные сроки.

Терапия антибиотиками является только одним из компонентов лечения больных с системным заболеванием, вызываемым палочкой инфлюэнцы. Часто решающее значение имеет тщательный осмотр дыхательных путей, назначение кислорода и проведение трансфузионной терапии, интенсивное лечение шока и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, рациональное введение жидкостей, противосудорожная терапия и медикаментозное лечение отека мозга. Может потребоваться повторная аспирация выпота из полости сустава или из плевральной полости, однако введение хирургического дренажа требуется редко. У больных с перикардитом формирование «окошка» в сердечной сорочке для дренирования выпота предпочтительнее, чем повторные аспирации.

Профилактика. По данным организованного Центром по контролю за заболеваниями крупномасштабного проспективного исследования, среди молодых людей, имевших бытовые контакты с больными или носителями, значительно чаще стали отмечаться вторичные случаи инвазивных форм инфекции, вызываемой палочкой инфлюэнцы. Конкретно риск заболевания у лиц, имевших подобные контакты, был следующим: у детей моложе 6 лет — 0,5%, моложе 4 лет — 2,1 % и моложе 1 года — 6%. По данным ряда исследований, среди детей младше 4 лет, имевших контакты в дневных центрах по уходу, заболеваемость колебалась от 0 до 1 %.

В 1978-1984 гг. были рассмотрены несколько схем лечения антибиотиками с целью изучения эффективности их влияния на инфекцию носоглотки, вызываемую палочкой инфлюэнцы типа Ь. Единственным надежным и активным препаратом оказался рифампицин в дозе 20 мг/кг (максимально 600 мг) 1 раз в сутки в течение 4 дней. Этот режим лечения явился эффективным не только при элиминации носительства палочки инфлюэнцы в носоглотке, но также, повидимому, и в целях профилактики вторичных случаев инфекции среди лиц, имевших бытовые контакты.

В настоящее время Американская академия педиатрии рекомендует всем лицам, имевшим бытовые контакты (в том числе взрослым) и проживающим в домовладениях, где имеются дети (кроме индекс-случая) в возрасте младше 4 лет, принимать рифампицин внутрь ежедневно однократно в'течение 4 дней в дозе 20 мг/кг (максимально 600 мг в сутки). Химиопрофилактику среди лиц, имевших контакты, следует начинать как можно быстрее после установления диагноза у индекс-случая. Профилактику среди лиц, имевших контакты в детских садах и школах-санаториях, в настоящее время проводить не рекомендуют, если среди контингента этих учреждений не возникло в течение 60 дней двух или более

случаев инвазивных заболеваний. Важно также обеспечить проведение аналогичного профилактического курса всем детям с инвазивными заболеваниями до выписки из стационара, поскольку, несмотря на соответствующее лечение антибиотиками, они могут быть все еще носителями возбудителя в носоглотке.

В связи с ростом за последние 20 лет заболеваемости детей менингитом, вызванным палочкой инфлюэнцы и достаточно высокой степенью летальности (порядка 5—10%) и неврологических поражений (около 70%) а также распространением устойчивых к ампициллину штаммов предприняты попытки к выпуску вакцины для профилактики инфекций, вызываемых палочкой инфлюэнцы. Учитывая ведущую роль капсульного антигена типа b в реализации патогенных свойств возбудителя и эффективность антикапсульной сыворотки, вначале внимание было сосредоточено на вакцине, содержащей очищенный капсульный ПРФ. Как показали исследования, эта вакцина оказалась нереактогенной и иммуногеннои у детей и у взрослых. Одна доза вакцины защищает детей в возрасте старше 1,5 лет от септических форм инфекции на срок рколо 4 лет; однако у детей младше 1,5 лет эта вакцина не является иммуногеннои или протективнои. Вакцина ПРФ в настоящее время разрешена к применению и ее рекомендуют вводить детям в возрасте от 2 до 5 лет; лицам, находящимся в условиях повышенного риска заражения инвазивными формами инфекции, таким как инуитам на Аляске, индейцам Навахо, больным серповидно-клеточной анемией и детям, посещающим детские сады, начиная с возраста 1,5 лет. Исследована иммуногенность нескольких вакцин, в которых ПРФ был связан с белковыми носителями, такими как коклюшный антиген, столбнячный или дифтерийный анатоксин. У детей такие комплексные вакцины имели повышенную иммуногенность (особенно ПРФ-дифтерийная вакцина), однако для определения степени их эффективности требуются дальнейшие исследования.

Введение внутрь непатогенных видов кишечной палочки, имеющих иммунологически перекрестно реагирующие капсульные антигены, в целом может повысить активность антител против ПРФ. Однако в связи с полученными данными о необычно высокой частоте кишечного носительства таких кишечных палочек среди детей, страдающих менингитом, вызванным палочкой инфлюэнцы типа Ь, дальнейшие исследования в этом направлении были прекращены. Другие исследования ставят своей целью изучение роли белков наружной мембраны палочки инфлюэнцы либо как основы вакцины, либо в качестве носителя полисахаридов, с тем чтобы подобная вакцина могла создать эффективную защиту от заболеваний, вызываемых как бескапсульными, так и инкапсулированными штаммами палочки инфлюэнцы.

Haemophilis aegypticus. Этот возбудитель, известный также как палочка Коха — Уикса, вызывает конъюнктивит у человека. Морфологически и биохимически он сходен с бескапсульными формами палочки инфлюэнцы. Более того, H. aegypticus и палочка инфлюэнцы имеют общие антигены и могут трансформироваться под воздействием ДНК других видов бактерий.

Конъюнктивит, вызываемый H. aegypticus, поражает главным образом детей и встречается повсеместно, часто в форме эпидемических вспышек, в некоторых районах заболевание носит сезонный характер. Его следует отличать от конъюнктивитов, вызываемых хламидиями трахомы, аденовирусами и такими бактериями, как пневмококки, золотистые стафилококки, гонококки. Лечение состоит в местном применении глазных капель или мазей, содержащих противомикробные средства (сульфаниламиды, полимиксин В, гентамицин) 5—6 раз в сутки, а также промывании век специальными лосьонами.

Haemophilus aphrophllus. Это мелкая, неподвижная, грамотрицательная коккобацилла, требующая для своего роста фактор X (но не V) и высокой концентрации двуокиси углерода в газовой фазе (оптимально 5 %). Хотя он и является составной частью нормальной флоры полости рта, за последнее время все чаще диагностируется в качестве причины многих форм инфекционных заболеваний, в частности, бактериемии, эндокардита и абсцесса мозга. К числу других болезней, вызванных H. aphrophilus, относят острые и хронические синуситы, пневмонию, эмпиему, остеомиелит, септический артрит, воспаление среднего уха, перитонит, холецистит, периапикальный зубной абсцесс, менингит, абсцесс глубоких тканей, раневую инфекцию и некротизирующий фасциит.

H. aphrophilus может служить причиной заболевания у практически здоровых

лиц, однако в большинстве случаев патологический процесс возникает на фоне предрасполагающих условий, таких как злокачественные опухоли, иммунодепрессивные состояния, ревматические или врожденные болезни сердца, рецидивирующее воспаление среднего уха, астма.

Большинство штаммов возбудителя чувствительны ко многим широко применяемым антибиотикам, включая пенициллин, цефалоспорины, аминогликозиды, тетрациклин и левомицетин.

Haemophilus ducreyi. H. ducreyi является возбудителем локализованной венерической болезни, мягкого шанкра (см. гл. 110). В США это заболевание встречается редко, однако оно эндемично в некоторых тропических странах, например, в Кении с ним связано около половины язвенных поражений половых органов. Для роста возбудителя необходим фактор X, но не V. В клинических образцах и в колониях, выросших на твердой питательной среде, возбудитель имеет вид мелких овоидной формы палочек, расположенных попарно, группами или параллельными цепочками. Болезнь характеризуется болезненными неуплотненными изъязвлениями на половых органах и увеличенными, часто нагноившимися, регионарными лимфоузлами. Мягкий шанкр следует отличать от первичного сифилиса; нередко оба заболевания отмечаются одновременно. Даже в наиболее оборудованных лабораториях выделить возбудителя на специальных селективных средах удается лишь в 50—70 % случаев. Ввиду увеличения частоты случаев устойчивости возбудителя к сульфаниламидам и тетрациклину, опосредуемой плазмидами, в настоящее время лечение рекомендуется проводить триметопримом — сульфаметоксазолом или эритромицином.

Haemophilus parainfluenzae. В отличие от палочки инфлюэнцы для роста этого возбудителя необходим фактор V, но не X. Тот факт, что в анаэробных условиях палочка инфлюэнцы не требует для своего роста фактора X, может вызвать определенные затруднения при дифференциации этих возбудителей, особенно если проводить ее методом посева уколом в среду. Возможно именно это лежало в основе тех случаев системных форм инфекционных заболеваний, возбудителем которых поначалу считали H. parainfluenzae, но при дальнейшей проверке устанавливали, что им является палочка инфлюэнцы.

Полагают, что H. parainfluenzae вызывает острые респираторные заболевания, воспаление среднего уха и, реже, менингит, пневмонию, а также абсцесс мозга. Менее чем в 1 % случаев этот микроорганизм служит причиной эндокардита, причем выделение его при этом заболевании часто происходит с некоторой задержкой (на 6- -8 дней) ввиду необходимости создания особых условий для роста возбудителя и слепого пересева на шоколадный агар. H. parainfluenzae необходимо дифференцировать от H. aphrophilus, который вызывает клинически идентичный эндокардит и имеет сходные биохимические свойства. Небольшое, но вместе с тем значительное количество H. parainfluenzae являются носителями плазмид, опосредующих продукцию р-лактамазы и устойчивость к ампициллину.

Коклюш. Возбудитель коклюша (Bordetella pertussis) вызывает острое инфекционное заболевание дыхательных путей, весьма тяжело протекающее у детей младшего возраста, и характеризующееся повторными приступами кашля и затяжным свистящим вдохом. Название болезни pertussis означает сильный кашель, и оно предпочтительнее другого ее наименования — whooping cough, поскольку не у всех больных кашель сопровождается судорожным шумным вдохом во время приступа.

Этиология. Подавляющее большинство случаев коклюшного синдрома вызывается B. pertussis; однако возбудителями идентичных заболеваний могут быть B. parapertussis, B. bronchiseptica и ряд аденовирусов.

Возбудитель коклюша - мелкая, неподвижная, неспорообразующая, аэробная, грамотрицательная коккобацилла с весьма жесткими требованиями к условиям роста. Многие компоненты обычных питательных сред подавляют рост этого микроорганизма. Классической для первичного выделения возбудителя коклюша служит среда Борде — Жангу, содержащая кровь и крахмал. Добавление пенициллина подавляет рост других микроорганизмов. Ввиду отсутствия антигенных связей и невозможности в силу этого трансформировать возбудитель коклюша путем воздействия ДНК- палочки инфлюэнцы и наоборот, полагают, что эти виды не являются близкородственными. Для роста коклюшной палочки не требуется присутствия факторов X или Y, поэтому ее нельзя включить в род гемофилюсов.

Вместе с тем возбудитель коклюша весьма близок с B. parapertussis, вызывающей более легкие, сходные с коклюшем заболевания у людей, и с B. bronchiseptica — причиной респираторных заболеваний у животных и редко у человека. Им требуются сходные условия культивирования, они одинаковы по морфологическим признакам и различить их между собой можно лишь посредством специфических реакций агглютинации.

Свежевыделенные изоляты B. pertussis образуют S-форму колоний (фаза I), вирулентны, морфологически однородны, инкапсулированы, имеют пили. При пересевах культуры могут возникнуть невирулентные формы (фазы II, III или IV). Для заражения или производства ёакцины необходимо, чтобы возбудитель коклюша находился в фазе I.

Эпидемиология. Возбудитель коклюша встречается повсеместно и в естественных условиях поражает только людей, хотя в эксперименте удается заразить низших приматов и мышей. Коклюш является одной из самых контагиозных инфекций, поскольку возбудитель передается воздушно-капельным путем. (Недостаточно изученными остаются инфективность слизи из дыхательных путей и контактные способы передачи.) При контактах с больными у восприимчивых людей заболевание развивается с частотой до 90 % (а по данным ряда исследований, до 100 %). Редко встречаются бессимптомные случаи инфекции. Хотя коклюш — эндемическое заболевание, среди восприимчивого населения отмечались эпидемические вспышки этой инфекции. Заболеваемость имеет небольшие сезонные колебания. Женщины болеют чаще, чем мужчины, и эта разница увеличивается с возрастом.

Более 50 % случаев коклюша у детей раннего возраста обусловлены, по-видимому, недостаточностью материнского иммунитета и, возможно, отсутствием трансплацентарной передачи протективных специфических антител. Хотя полагают, что взрослые люди устойчивы к коклюшу, однако ни перенесенное заболевание, ни активная иммунизация не обеспечивают пожизненного иммунитета; в действительности, возбудитель коклюша нередко служит причиной бронхита у взрослых. В настоящее время более 5 % случаев коклюша отмечается у лиц в возрасте старше 15 лет. По данным отчетов о вспышках коклюша, охвативших стационарных больных и больничный персонал, последний также находится под повышенным риском заражения.

В США ежегодно регистрируется около 3000 случаев коклюша, однако многие специалисты считают, что это число значительно занижено вследствие затрудненного бактериологического подтверждения диагноза. Вероятно, зарегистрированные случаи составляют 15—25 % от действительного распространения инфекции. До начала широкого проведения активной иммунизации в 40-х годах коклюш был важной причиной заболеваемости и смертности, причем подавляющее большинство летальных исходов отмечалось у детей, не достигших возраста 1 года. С 1944 г. показатель смертности снизился в 85 раз, вместе с тем с 1974 г. он оставался относительно постоянным. Коклюш представляет очень серьезную проблему здравоохранения в развивающихся странах, особенно в местах с низким уровнем питания и охвата населения иммунизацией. В Великобритании снижение уровня иммунизации детей до 30 % повлекло за собой эпидемический рост заболеваемости коклюшем до показателей, характерных для довакцинальной эры. Клиническую картину, идентичную коклюшу, могут вызвать определенные аденовирусы, однако, несомненно, что в большинстве случаев заболевание вызывается именно возбудителем коклюша.

Патогенез. Попав в дыхательные пути, возбудитель коклюша I фазы с помощью пилей прикрепляется к клеткам мерцательного эпителия, где он размножается на поверхности слизистой оболочки, не проникая в кровоток. Развивается острый воспалительный процесс: угнетается деятельность ресничного аппарата эпителиальных клеток и стимулируется секреция слизи. Затем происходит изъязвление эпителия дыхательных путей и очаговый некроз. Поражаются главным образом бронхи и бронхиолы; патологический процесс, однако, менее выраженный, может распространяться на трахею, гортань и носоглотку. Слизисто-гнойный экссудат резко нарушает функцию дыхательных путей; часто отмечается очаговый ателектаз и эмфизема, а также перибронхиальная инфильтрация воспалительными клетками, в частности лимфоцитами; возможно развитие бронхопневмонии.

В патогенезе коклюша участвуют входящие в состав поверхностного белкового токсина ГСФ (гистаминсенсибилизирующий фактор), ФСЛ (фактор, стимулирующий лимфоцитоз), БАО (белок, активирующий островки), а также характерное для него сходное с р-адреноблокаторами действие, адъювантный эффект и митогенность. На поверхности возбудителя имеется также термостабильный липополисахаридный эндотоксин, однако он, вероятно, не играет значительной роли в патогенезе этой инфекции. Кроме того, имеются другие биологически активные компоненты, включая цитоплазматический термолабильный токсин (ТЛТ), трахеальный цитотоксин • (ТЦТ), внутриклеточную аденилатциклазу, нитевидный гемагглютинин (НГА) поверхности клетки, а также поверхностные агглютиногены. Капсула коклюшной палочки обладает антифагоцитарными свойствами. Антитела к капсульному антигену не обладают протективными свойствами.

Антикоклюшный секреторный IgA является протективным и специфически подавляет прилипание возбудителя к ресничкам мерцательного эпителия. Антитоксические антитела также обладают протективными свойствами, заключающимися в подавлении фиксации токсинов на рецепторных клетках или в нейтрализации токсинов. Роль клеточного иммунитета при коклюше остается неясной.

Клинические проявления. После инкубационного периода продолжительностью 6—20 дней (в среднем 7 дней) появляются чиханье, умеренная лихорадка, ринорея, анорексия и слабый кашель (катаральная стадия), которые сохраняются в течение 1—2 нед, после чего частота и интенсивность кашля начинают усиливаться. В конце приступов кашля отмечается, особенно у детей раннего возраста, затяжное, часто мучительное затруднение вдоха. Кашель, приступы которого повторяются через различные интервалы времени (чаще через каждые несколько минут), длится в течение 2—4 нед (пароксизмальная стадия). У детей раннего возраста болезнь протекает намного тяжелее. Кашель препятствует приему пищи; слизь, выделяющаяся в процессе кашля, при ее проглатывании может вызывать рвоту, что приводит к значительной дегидратации и потере массы тела. Кашель может привести к развитию венозного застоя, кровохарканью, носовому кровотечению и кровотечению из мелких сосудов. Гипоксия возникает значительно чаще и бывает намного глубже, чем это обычно отмечается клинически, что может являться причиной судорожных припадков, гипоксической энцефалопатии или комы. Роль токсина в развитии неврологических осложнений не изучена. У взрослых и детей старшего возраста заболевание протекает менее тяжело и сопровождается признаками выраженного, упорного бронхита. После пароксизмальной стадии наступает стадия выздоровления, которая продолжается от 1 до 6 нед; частота и интенсивность кашля уменьшаются, однако могут отмечаться и тяжелые приступы, особенно при вдыхании дыма и раздражающих веществ.

Самым частым осложнением при коклюше является пневмония, вызванная коклюшной палочкой или вторичными бактериальными агентами, и служащая причиной смерти более 90 % детей в возрасте до 3 лет, погибших от этой инфекции. Закупорка слизью может привести к ателектазу; часто отмечается остановка дыхания. К числу других осложнений относят обострение латентного туберкулеза, средний отит (часто вызываемый пневмококками), субарахноидальное или внутрижелудочковое кровотечение, субдуральные гематомы, разрыв диафрагмы, пупочную или паховую грыжу, выпадение прямой кишки и менингоэнцефалит.

Диагноз. В основе клинического диагноза коклюша лежит наличие в анамнезе указаний на контакт с больным, классический кашель и выраженный абсолютный лимфоцитоз. Диагноз во многом зависит от идентификации коклюшной палочки в отделяемом со слизистой оболочки дыхательных путей. Успешному выделению возбудителя способствует немедленный посев материала из носоглотки в свежеприготовленную селективную среду. Поскольку характерные похожие на зерна жемчуга колонии формируются на 4—6-й день культивирования, к среде добавляют ингибиторы нормальной флоры носоглотки, например метициллин, чтобы не допустить подавления роста коклюшной палочки. Частота выделения возбудителя с помощью метода «кашлевых пластинок» слишком низка, чтобы рекомендовать его для широкого применения. Коклюшную палочку можно выделить в 90 % случаев в период катаральной стадии болезни, но не более чем в 50 % во время ее пароксизмальной стадии. С помощью метода флюоресцирующих антител возбудитель коклюша можно обнаружить в мазках из носоглотки, однако этот метод может дать до 40 % ложноположительных результатов, а также 10—

20 % ложноотрицательных. Серологические исследования в целях диагностики не применяются. Посевы крови бывают стерильными, поэтому делать их не рекомендуют; на рентгенограммах грудной клетки можно увидеть утолщение перибронхиальных тканей, ателектазы или эмфизему, однако эти изменения неспецифичны. Встречаются случаи смешанной инфекции с аденовирусами, однако выделение вирусов не исключает при этом роли коклюшной палочки как основного этиологического фактора.

Иммуноферментный метод (ELISA) может быть использован для обнаружения в сыворотке антител класса igM, **IgA** и IgG, причем он достаточно эффективен для диагностики инфекции у больных с отрицательными результатами посевов. Этот метод можно также использовать для обнаружения IgA против возбудителя коклюша в носоглоточной слизи, начиная со 2—3-й недели заболевания и в течение по меньшей мере 3 мес. Выработка антител этого класса происходит при заражении коклюшем, но не при вакцинации. Коклюш следует дифференцировать от трахеобронхитов, вызванных вирусами, микоплазмами и другими бактериальными агентами, с учетом указаний на контакты с больными, характера и длительности клинических проявлений, а также результатов лабораторных исследований. При этом определяющее значение имеют положительные результаты бактериологических исследований.

Спазматический кашель может быть также связан с бронхиолитом; бактериальной, микоплазменной и вирусной пневмонией; кистозным фиброзом; инородными телами; заболеваниями, вызывающими компрессию дыхательных путей, такими как злокачественные опухоли или хронические обструктивные болезни легких. Указанные состояния можно дифференцировать на основании характерных для них клинических и лабораторных данных, а также их клинического течения.

Лечение. Общее поддерживающее лечение имеет решающее значение: тщательный уход за больным, устранение вызывающих приступы кашля факторов, кислород, отсасывание слизи из дыхательных путей, обеспечение потребностей в калориях и водно-электролитного баланса. Заслуживают внимания данные единственного контролируемого исследования о благоприятных результатах лечения стероидами тяжелых случаев коклюша у детей.

Возбудитель коклюша чувствителен ко многим антибиотикам in vitro. Антибиотики могут ликвидировать возбудителя и при назначении в катаральной стадии болезни предотвратить ее дальнейшее развитие. Поскольку к мяменту появления приступов кашля патологический процесс разворачивается полностью, назначение антибиотиков в этот период не отражается на клиническом течении заболевания. Наиболее целесообразно применение эритромицина, который следует использовать также для предупреждения передачи инфекции. Эффективны также тетрациклин и левомицетин, однако использование их нежелательно ввиду потенциальной токсичности, особенно для детей. Ампициллин, по-видимому, относительно малоэффективен при ликвидации инфекции носоглотки. Лечение антибиотиками может уменьшить частоту и тяжесть вторичных бактериальных инфекций. Не рекомендуется назначение гипериммунной антибактериальной кроличьей сыворотки, поскольку она не влияет на продолжительность выделения бактерий или тяжесть клинических проявлений болезни.

Профилактика. Больных с подозрением на коклюш следует изолировать до тех пор, пока диагноз не будет опровергнут или инфекция не будет ликвидирована с помощью антибиотиков. Лиц, восприимчивых к инфекции и имевших контакты с больными, следует подвергнуть вакцинации (см. ниже) и лечению эритромицином в целях предупреждения развития заболевания и распространения инфекции.

В США до появления вакцины от коклюша погибало столько же детей, сколько от всех других инфекционных болезней вместе взятых. Для профилактики коклюша была разработана вакцина, основу которой составлял химический экстракт из бактериальной клетки. Учитывая высокий риск заражения коклюшем младенцев, было рекомендовано начинать иммунизацию как можно в более раннем возрасте. К сожалению, вакцинация детей в возрасте 7 дней вызывала слабый антительный ответ лишь у небольшого числа детей и приводила к слабому ответу на ревакцинацию в возрасте 12 мес. В настоящее время для удобства применения эту вакцину комбинируют с дифтерийным и столбнячным анатоксинами,

при этом коклюшный компонент усиливает антительный ответ на анатоксины. В течение первых 6 лет жизни вакцину вводят 5 раз; причем первые три вакцинации проводят с интервалами в 2 мес, начиная с двухмесячного возраста ребенка.

Хотя вакцинация успешно предупреждала заболевание в 70—80 % случаев у детей, имевших тесные контакты с больными, тем не менее стали возникать вопросы по ее эффективности и безопасности. Несмотря на получение полного курса профилактических прививок, ребенок может заболеть коклюшем, но заболевание у него будет протекать легче, чем у невакцинированных детей. Далее защищенность после вакцинации носит преходящий характер, и через 10 или более лет после последней прививки у ребенка остается лишь минимальная устойчивость к инфекции. Некоторые специалисты считают, что на самом деле резкое уменьшение заболеваемости коклюшем за последние десятилетия произошло благодаря улучшению жилищных и санитарных условий и питания. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в США с началом вакцинации темпы снижения заболеваемости коклюшем ускорились. В пользу эффективности вакцинации убедительно говорит тот факт, что в Великобритании на фоне уменьшения числа специфических прививок возникла эпидемия коклюша.

Коклюшная вакцина вызывает местные реакции у реципиентов с частотой до 50%; редким, но реальным риском являются неврологические осложнения, включая неконтролируемые приступы плача, судороги и энцефалопатию. Вместе с тем положительный эффект вакцинации намного превышает риск развития серьезных неврологических осложнений. Появление у ребенка после введения вакцины судорог, нарушения сознания, шока, не прекращающейся в течение 3 ч и более плаксивости, пронзительных криков, очаговых неврологических знаков, повышение температуры тела до 40,5 °С и более, а также анафилактических реакций служит противопоказанием для повторного ее введения. Не следует проводить вакцинацию детям, проживающим в США, при наличии у них в анамнезе сведений о судорожных припадках. У таких детей после введения коклюшной вакцины частота судорог может увеличиться. Нет каких-либо убедительных данных о том, что единичные судорожные припадки после вакцинации приводят к стойким поражениям нервной системы, либо усиливают имеющиеся неврологические нарушения. Повышенный риск развития судорог, возможно, имеется у детей с неврологическими нарушениями, связанными с наследственными заболеваниями. Вакцинация таких детей может быть на некоторое время отложена, однако этот вопрос должен решаться с учетом индивидуальных особенностей каждого больного; ситуацию следует оценивать при каждом очередном обращении к врачу.

Полагают, что недоношенность не увеличивает вероятность развития судорог после введения коклюшной вакцины. К группе повышенного риска развития судорог после введения коклюшной вакцины не относят детей с задержкой развития или с церебральным параличом. Поскольку частота токсических реакций увеличивается с возрастом, вакцину редко назначают детям старше 6 лет. Однако лицам старших возрастов с хроническими заболеваниями легких и больничному персоналу, имеющему контакты с больными, по-видимому, может быть рекомендовано введение абсорбированной коклюшной вакцины (в дозе 0,1—0,25 мл).

Список литературы

Haemophilus aphrophilus

Bieger R. C. et al. *Haemophilus aphrophilus:* a microbiologic and clinical review and report of 42 cases. — Medicine, 1978, 57, 345.

Elster S. K. et al. *Haemophilus aphrophilus* endocarditis: A review of 23 cases. — Amer. J. Cardiol., 1975, 35, 72.

Haemophilus influenzae

Band J. D. et al. Prevention of Haemophilus influenzae type b disease. — J.A.M.A., 1984, 251, 2381.

Fleming D. W. et al. Secondary *Haemophilus influenzae* type b in day-care facilities. Risk factors and prevention. — J. A. M. A., 1985, 254, 509.

Kaplan S. L. et al. Prospective comparative trial of moxalactam versus ampicillin

or choramphenicol for treatment of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in children. — J. Pediatr., 1984, 104, 447.
Levin D. C et al. Bacteremic *Haemophilus influenzae* pneumonia in adults: Report of 244 cases and review of the literature. — Amer. J. Med., 1977, 62, 219.
Mustoe T., Strome M. Adult epiglottitis. — Am. J. Otolaryngol., 1983, 4, 393.
Peltda H. et al. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children: A double-blind field study of 100 000 vaccines 3 months to 5 years of age in Finland. — Pediatrics, 1977, 60, 730.
Rotbart H. A., Golde M. P. Haemophilus influenzae type b septic arthritis in children: Report of 23 cases. — Pediatrics, 1985, 75, 254.
Smith A. L. Antibiotic resistance in Haemophilus influenzae. — Pediatr. infect. Dis., 1983, 2, 352.
Smith D. H. et al. Responses of children immunized with the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. — Pediatrics, 1973, 52, 637.
Todd J. K-, Bruhn F. W. Severe *Haemophilus influenzae* infections. — Amer. J. Dis. Child., 1975, 129, 607.
Update: *Haemophilus influenzae* b polysaccharide vaccine. — Morb. Mort. Week. Rep., 1986, 35, 144.
Ward J. I. et al. *Haemophilus influenzae* meningitis: A national study of secondary spread in household contacts.— New Engl. J. Med., 1979, 301, 122.

Haemophilus parainfluenzae

Chunn C. J. et al. *Haemophilus parainfluenzae* infective endocarditis. — Medicine, 1977, 56, 99.
Frazier J. P. Meningitis due to *Haemophilus parainfluenzae:* Report of three cases and review of the literature.— Pediatr. infect. Dis., 1983, 1, 119.

Haemophilus aegipticus

Albritton W. L. Infection due to *Haemophilus* speciés other than H. influenzae. — Ann. Rev. Microbiol., 1982, 36, 199.

Haemophilus ducreyi

Plummer F. A. et al. Antimicrobial therapy of chancroid: Effectiveness of erythromycin. — J. infect. Dis., 1983, 148, 726.

Bordetella pertussis

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Pertussis vaccine. — Pediatrics, 1984, 74, 303.
Bass J. W. et al. Antimicrobial treatment of pertussis. — J. Pediatr., 1969, 75, 768.
Buchanan R. D., Gibbons N. E. (Eds.) Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 9th ed.— Baltimore: Williams and Wilkins, 1984.
Cherry J. D. The epidemiology of pertussis and pertussis inmmunization in the United Kingdom and the United States: A comparative study. — Curr. Probl. Pediatr., 1984, 14(2), 1.
Donaldson P., Whitacker J. Diagnoses of pertussis by fluorescent antibody staining of nasopharyngeal smears. —Amer. J. Dis. Child., 1960, 99, 423.
Kaplan J. P. et al. Pertussis vaccine — An analysis of benefits, risks and costs. — New Engl. J. Med., 1979, 301, 906.
Nelson J. D. The changing epidemiology of pertussis in young infants: The role of adults as reservoirs of infection.— Amer. J. Dis. Child., 1978, 132, 371.

ГЛАВА 110

МЯГКИЙ ШАНКР

Аллан Р. Рональд, Фрэнсис А. Пламмер
(Allan R. Ronald, Francis A. Plummer)

Определение. Мягкий шанкр (венерическая язва) —острая передающаяся половым путем инфекция, характеризующаяся болезненными изъязвлениями половых органов, часто связанными с воспалительной аденопатией паховых лимфатических узлов. Последняя может прогрессировать вплоть до развития нагноения. Диагноз устанавливается на основании выделения возбудителя — Haemophilus ducreyi из очага поражения или нагноившегося лимфатического узла при условии исключения сифилиса, полового герпеса и других специфических возбудителей изъязвления половых органов.

Этиология. Выделение H. ducreyi из очагов поражения доказывает микробную этиологию мягкого шанкра. Часто обнаруживаются также грамположительные кокки и анаэробные грамотрицательные палочки. Однако не существует доказательств того, что именно эти микроорганизмы играют роль независимого возбудителя и требуют специфического лечения; клиническая эффективность антимикробной терапии коррелирует с лекарственной чувствительностью H. ducreyi. В районах, где заболевание мягким шанкром широко распространено, H. ducreyi в 90 % случаев выделяют из язв, клинически подозрительных на это заболевание. Возбудитель представляет собой грамотрицательныи факультативный аэроб, требующий для своего развития гемин (фактор X), но не нуждающийся в присутствии никотинамидадениндинуклеотида (фактор Y); многие штаммы нуждаются также в присутствии сыворотки. Хотя не существует какого-либо универсального биологического или иммунологического признака этого микроорганизма, морфология колоний H. ducreyi весьма характерна: желто-серые колонии возбудителя легко и без повреждений снимаются с поверхности агара. Окрашенные по Граму некоторые штаммы представляют собой типичные стрептобациллярные «цепочки;». Однако этот признак весьма вариабелен и не может использоваться как таксономи. ческий критерий.

Эпидемиология. Истинная частота заболеваемости мягким шанкром неизвестна, что обусловлено неточной диагностикой и неполной информацией. Заболевание широко распространено в юго-восточной Азии и Африке и во многих странах преобладает над сифилисом. В США ежегодно сообщается менее чем о 1000 заболеваний. Однако отмечаются локализованные вспышки: например, в 1981 и 1982 гг. в Южной Калифорнии наблюдались сотни заболеваний, преимущественно среди мигрирующих сезонных рабочих. Соотношение больных мужчин и женщин составляет в США 5:1. Мужчины, не подвергнувшиеся обрезанию, более чувствительны к заражению. Главную роль в распространении заболевания играет проституция, и среди моряков и военнослужащих, имеющих половые контакты преимущественно с проститутками, мягкий шанкр обнаруживается чаще, чем сифилис. Роль цервикального носительства H. ducreyi в распространении инфекции неясна. В то же время известно, что более чем у половины вторичных половых партнеров мужчин, больных мягким шанкром, развиваются клинические проявления болезни. Доказательств бессимптомного носительства возбудителя без клинических проявлений заболевания не существует.

Клинические проявления. После инкубационного периода продолжительностью от 3 до 10 дней на месте внедрения инфекции появляется маленькая воспалительная папула, которая изъязвляется в течение 2—3. дней. Классическая характерная для мягкого шанкра язва (рис. 110-1), как правило, поверхностна, размеры ее варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. Края неровные и подрытые, дно покрыто некротическим экссудатом. Язвы часто бывают множественными и могут сливаться, образуя гигантские, или ползучие, язвы. Иногда очаги поражения остаются пустулезными и напоминают фолликулиты или иногенную инфекцию. В противоположность сифилису язвенные поражения при мягком шанкре у мужчин очень болезненны и не имеют плотной консистенции; наиболее часто язвы локализуются по краю крайней плоти, на ее

Рис. 110-1. Классический мягкий шанкр.

внутренней поверхности и на уздечке. У женщин поражаются половые губы, уздечка половых губ и перианальная область; очаги поражения более поверхностные и менее болезненные.

Почти у 50 % больных развивается острая, болезненная воспалительная аденопатия паховых лимфатических узлов, чаще односторонняя, сопровождающаяся их уплотнением. Если своевременно не начать лечение, вовлеченные в процесс лимфатические узлы сливаются, формируя однофокусный гнойный бубон. Покрывающая его кожа натягивается, становится эритематозной и в конце концов прорывается, формируя глубокую одиночную язву.

Диагностика. Диагностика, основанная на оценке морфологии очагов поражения, расположенных на половых органах, чревата ошибками, и многие очаги, диагностируемые как проявления мягкого шанкра, на самом деле являются генитальными проявлениями герпеса или сифилиса. В одном проведенном в США исследовании из 100 последовательно включенных в него мужчин с "наличием язвы на половом члене у **22** обнаружен генитальный герпес, у 17 —сифилис, у 8 — травматические очаги. Классические для мягкого шанкра язвы были отмечены у 12, но только у 2 из них из язв был выделен возбудитель. В другом исследовании у 2 больных с подозрением на паховую гранулему выделена культура H. ducreyi. Эти поражения были определены как паховая гранулема мягкого шанкра. В противоположность этому в Кении из 97 мужчин с изъязвлением полового члена 60 были инфицированы H. ducreyi, у 11 был диагностирован сифилис и только у 4 — генитальный герпес.

Первичная инфекция половых путей вирусом простого герпеса также вызывает болезненную паховую аденопатию, но может быть распознана по особенностям начала заболевания с везикулярных очагов или по наличию в анамнезе данных о возможном заражении вирусом герпеса и по присутствию системных симптомов, таких как лихорадка и миалгия. Мягкий шанкр системных симптомов, как правило, не вызывает.

Шанкр первичного сифилиса отличается плотной консистенцией, сопровождается двусторонней аденопатией, безболезненный, без нагноения. Для исключения сифилиса у всех больных, имеющих язвы на половых органах, необходимо произвести два последовательных (в разные дни) бактериоскопических исследования в темном поле отделяемого язв, а также троекратное (с интервалами в один месяц) серологическое исследование сыворотки крови на наличие антител к возбудителю сифилиса.

При венерической лимфогранулеме (LGV) в отличие от мягкого шанкра аденопатия развивается после заживления язвы. Она безболезненна, часто имеет двустороннюю локализацию и характеризуется многоочаговыми нагноениями и свищами.

Диагноз мягкого шанкра подтверждается выделением возбудителя H. ducreyi из язв или бубонов. Экссудат следует высевать непосредственно на шоколадный агар, обогащенный 1 % Isovitalex и 5 % сыворотки барана с добавлением 3 мкг/мл ванкомицина. Видимый рост колоний обычно появляется через 48 ч инкубации в атмосфере, содержащей 5 % двуокиси углерода при 100 % влажности, но иногда для появления видимого роста может потребоваться 4—5 сут. Серологических тестов для диагностики мягкого шанкра в распоряжении медицинских работников нет.

Лечение. Без соответствующего лечения язвы мягкого шанкра персистируют длительное время и часто прогрессируют. Малые очаги поражения могут заживать в течение 2—4 нед. Хотя сульфаниламиды и препараты группы тетрациклина считаются активными при лечении мягкого шанкра,- в ряде случаев лечение оказывается неэффективным вследствие множественной лекарственной устойчивости возбудителя. Многие выделенные от больных штаммы H. ducreyi обладают плазмидами, опосредующими устойчивость к сульфаниламидам, тетрациклинам, левомицетину, ампициллину и канамицину. Центр по контролю заболеваний рекомендует применять для лечения мягкого шанкра триметоприм — сульфаметоксазол (320 мг триметоприма и 1600 мг сульфометоксазола ежедневно) или эритромицин в дозе 2 г в сутки в течение недели. Применение триметоприма — сульфаметоксазола не оказывает влияния на результаты проводимых во время лечения исследований по выявлению Treponema pallidum (в темном поле зрения) и на развитие положительных серологических реакций на сифилис. Время, необходимое для заживления очагов поражения, обычно составляет 9 дней с момента начала их лечения. В Кении доказана высокая эффективность применения при мягком шанкре нескольких медикаментозных режимов, состоящих из однократного приема лекарственного препарата, в частности 640 мг триметоприма и 3200 мг сульфометоксазола, 2 г спектомицина внутримышечно и 250 мг цефтриаксона (Ceftriaxone) внутримышечно. При появлении флюктуации бубонов, а также в том случае, если диаметр бубона более 5 см, их содержимое необходимо аспирировать во избежание разрыва. Нагноение лимфатических узлов может прогрессировать, несмотря на то что другие очаги поражения успешно излечиваются.

Половых партнеров лиц, больных мягким шанкром, следует обследовать с целью выявления язв. Рекомендуется лечение контактных лиц. Хотя эпидемиология мягкого шанкра основана на том, что эффективные превентивные меры, направленные на ограниченные специфические контингенты населения (проститутки, установленные половые партнеры), могут остановить распространение болезни, требуются перспективные эпидемиологические исследования.

Список литературы

Blackmore C. A. et al. An outbreak of chancroid in Orange County, California: Descriptive epidemiology and disease-control measures. — J. infect. Dis., 1985, 151, 840.

Chapel T. et al. How reliable is the morphologic diagnosis of penile ulcers? — Sex trans. Dis., 1977, 4, 150.

Fast M. et al. Treatment of chancroid by clavulanic acid with amoxicillin in patients with beta-lactamase-positive *Haemophilus ducreyi* infection. — Lancet, 1982, 2, 509.

Hammond G. W. et al. Comparison of specimen collection and laboratory techniques for isolation of *Haemophilus ducreyi.* — J. clin. Microbiol., 1978, 7, 39.
Hammond G. W. et al. Epidemiologic, clinical, laboratory and therapeutic features of an urban outbreak of chancroid in North America. — Rev. infect. Dis., 1980, 2, 867.
Handsfield H. H. et al. Molecular epidemiology of *Haemophilus ducreyi* infection. — Ann. intern. Med., 1981, 95, 315.
Kraus S. 1. et al. Pseudogranuloma inguinale caused by *Haemophilus ducreyi.* — Arch. Dermatol., 1982, 118, 494.
McNico.1 P. J. et al. The plasmids of Haemophilus ducreyi. — J. antimicrob. Chemother., 1984, 14, 561.
Nsanze H. et al. Genital ulcers in Kenya: A clinical and laboratory study of 97 patients. — Brit. J. vener. Dis., 1981, 57, 378.
Plummer F. A. et al. Short course of single-dose antimicrobial therapy of chancroid in Kenya: Reports of studies with rifampin-trimethoprim and rifampin alone. — Rev. infect. Dis., 1983, 5, 565.
Plummer F. A. et al. Single-dose therapy of chancroid with trimeihoprim-sulfametrole. — New Engl. J. Med., 1983, 309, 67.
Plummer F. A. et al. Epidemiology of chancroid and *Haemophilus ducreyi* in Nairobi. — Lancet, 1983,2, 1293.
Ronald A. R. et al. Chancroid and *Haemophilus ducreyi.* — In: Sexually Transmitted Diseases/Eds. K. K. Holmes et al. New York: McGraw-Hill, 1984.
Ronald A. R., Plummer F. A. Chancroid and *Haemophilus ducreyi.* — Ann. intern. Med., 1985, 102, 705.

ГЛАВА 111

ДОНОВАНОЗ (ВЕНЕРИЧЕСКАЯ ГРАНУЛЕМА)

Кинг К. Холмс (King K. Holmes)

Определение. Донованоз (венерическая гранулема) - это слабоконтагиозное, хроническое, вялопрогрессирующее язвенное заболевание, поражающее кожные покровы и лимфатические узлы генитальной и перианальной области. Заболевание передается половым путем и обусловлено присутствием в клетках пораженных тканей микроорганизмов, которые морфологически самоидентифицируются как тельца Донована. Возможно самозаражение.

Этиология. Донованоз был описан McLeod в Индии в 1882 г., а в 1905 г. Донова н- выделил внутриклеточные тельца, которые считаются причиной болезни. Инкапсулированные бактерии, напоминающие тельца Донована, были выделены из очагов поражения и псевдобубонов паховой гранулемы путем введения их содержимого в желточный мешок куриных эмбрионов или при посеве на яично-агаровую среду. Эти бактерии, известные как Calymmatobacterium granulomatis, размером 1,5х 0,7 мкм, по составу своих антигенов приближаются к клебсиеллам, однако при внутрикожном введении их человеку воспроизвести заболевание не удается. Точно не известно, являются ли эти микроорганизмы возбудителем данного заболевания. Электронно-микроскопические исследования телец Донована подтверждают их морфологическое сходство с грамотрицательными бактериями.

Эпидемиология. Донованоз — эндемическая тропическая болезнь, особенно широко распространенная в Новой Гвинее, среди индусов в Индии, в странах Карибского бассейна и в Африке. В США встречается редко. Большинство случаев донованоза наблюдается в юго-восточных штатах и преимущественно у гомосексуалистов. Среди описанных случаев соотношение частоты заболеваний среди мужчин и женщин соответствует 10:1. У кавказских народов заболевание встречается редко. Известная частота донованоза в супружеских парах хронических больных колеблется от 1 до 64 %. Доказательства распространения заболевания половым путем основаны на следующих факторах: возрастная специфичность, соответствующая таковой при других передающихся половым путем инфекциях; частое сочетание с сифилисом; склонность к поражению половых органов у гете-

росексуалистов и к инфекции в аноректальной области у активных гомосексуалистов.

Клинические проявления. Инкубационный период колеблется от 8 до 12 нед, но большинство очагов появляется в течение 30 дней после полового контакта с больным.

Болезнь начинается с появления папулы, которая затем изъязвляется и превращается в безболезненную несколько приподнятую над окружающими тканями очищенную зону рыхлой грануляционной ткани мясисто-красного цвета. Края язвы имеют неправильную форму; рост язвы осуществляется per continuitatem, часто в результате аутоинфекции в процесс вовлекаются прилежащие участки кожных покровов. Присоединяющаяся вторичная анаэробная инфекция вызывает болезненные ощущения и выделение зловонного экссудата. Реже наблюдаются осложнения в виде глубоких изъязвлений, хронического рубцевания очагов, фимоза, лимфатического отека, избыточной пролиферации эпителия, напоминающей карциному. У мужчин очаги поражения обычно локализуются на головке или теле (рис. 111-1а) полового члена, на крайней плоти или в перианальной области, тогда как для женщин наиболее характерно поражение половых губ. У женщин очаг поражения часто возникает в районе заднего соединения половых губ (уздечки) и затем прогрессирует в переднем направлении вдоль половой щели. Вторичные очаги поражения могут обнаруживаться на лице, шее, в ротовой полости, на других участках тела. Хроническое течение заболевания имеет важное диагностическое значение, так как часто проходит несколько месяцев, прежде чем больной получает лечение. Распространение процесса на паховую область при самозаражении, по продолжению или по лимфатическим путям, приводит к возникновению внутрикожных и подкожных очагов припухлости или нагноения, известных как «псевдобубоны», так как вовлечение в процесс прилежащих лимфатических узлов обычно бывает минимальным.. Локальные деструктивные поражения или вторичная инфекция могут вызвать тяжелое заболевание или смерть. Описаны фатальные диссеминированные формы донованоза с вовлечением в патологический процесс костей, суставов или печени, развившиеся в результате длительной (иногда многолетней) хронической локальной инфекции. Взаимоотношения между донованозом и последующим развитием карциномы гениталий точно не установлено.

Диагностика. Ранние проявления донованоза могут быть ошибочно диагностированы как первичный шанкр или широкая сифилитическая кондилома. Напоминающая карциному пролиферация эпителия в области гениталий или перианальной зоне (особенно у молодых людей) должна всегда вызывать подозрение на донованоз. При этом, если нет необходимости, следует по возможности избегать хирургических Вмешательств. Хронические язвенные или рубцовые изменения могут напоминать венерическую гранулему.

Очаги поражения мужского полового члена, напоминающие донованоз, могут быть вызваны амебиазом. В США из очагов, похожих на донованозные, нередко выделяются Haemophilus ducreyi. Гистологические исследования при донованозе выявили выраженный акантоз и псевдоэпителиоматозную гиперплазию. В дерме обнаруживаются воспалительные инфильтраты, состоящие главным образом из плазматических клеток и гистиоцитов. Так как тельца Донована редко выявляются в срезах тканей, окрашенных гематоксилином и эозином, эти изменения могут привести к ошибочному диагнозу карциномы и к ненужному хирургическому вмешательству. Несмотря на то что метод импрегнации серебром позволяет эффективно выявлять тельца Донована в срезах, диагноз лучше всего удается установить при исследовании мазков-отпечатков, приготовленных из материала, полученного при пункционной биопсии грануляционной ткани с периферии очага. Небольшие кусочки биоптата растирают между двумя стеклами, высушивают на воздухе, фиксируют в метиловом спирте и окрашивают красителем Райта — Гимзы. Тельца Донована выявляются при этом в виде округлых коккобацилл размером 1X2 мкм, располагающихся в кистевидных полостях цитоплазмы больших мононуклеарных клеток (рис. 111-2). Капсула окрашивается как плотная ацидофильная зона, окружающая бактерию, которая благодаря биполярному скоплению хроматина напоминает закрытую английскую булавку. Патогномоничная мононуклеарная клетка имеет 25—90 мкм в диаметре и содержит в цитоплазме многочисленные кистозные полости с тельцами Донована.

Рис. 111-1. Обширная паховая гранулема, распространяющаяся вдоль мошонки и вовлекающая паховомошоночные складки с приподнятой, очищенной, разросшейся грануляционной тканью,
а — до лечения; б — после лечения (с любезного согласия A. Brathwaite).

Перианальныи донованоз напоминает широкую кондилому вторичного сифилиса. Донованозу часто сопутствуют другие венерические заболевания, в частности сифилис. В связи с этим перед началом лечения необходимо проводить повторные исследования в темном поле очагов поражения, а также серологические реакции на сифилис. В этом случае, если предполагаемая широкая кондилома не излечивается после соответствующего применения пенициллина по поводу сифилиса, следует вполне обоснованно предположить наличие донованоза. Это заключение особенно актуально для стран, где донованоз является эндемической болезнью.

Лечение. Наиболее эффективен тетрациклин в дозе 2 г ежедневно на протяжении по крайней мере 10 дней. Риск рецидива снижается, если лечение продолжается до полного выздоровления. Излечение обычно наступает в течение 3 нед, патологические очаги бледнеют, по краям их появляются признаки реэпителизации (см. рис. 111-16). Тельца Донована исчезают из очагов поражения через несколько дней после начала лечения. Если по каким-либо причинам тетрациклин не может быть применен, рекомендуется использовать стрептомицин внутримы-

Рис. 111-2. Биопсия из язвы паховой гранулемы. Показаны мононуклсарные клетки, содержащие тельца Донована. Окраска по Райту — Гимзе.

шечно в дозе I г каждые 12 ч в течение 10—15 дней. В Новой Гвинее при подозрении на наличие устойчивости возбудителя к тетрациклину применяется левомицетин пероралыо по 500 мл через 8 ч или гентамицин в дозе 1 мг/кг дважды в сутки. Сообщают также об эффективности ко-тримоксазола (триметоприм 160 мг, сульфаметоксазол 800 мг) дважды в сутки в течение 10 дней. Беременным женщинам с успехом рекомендуют эритромицин в дозе 500 мг через каждые 6 ч. Более детально лечение рассматривается в главе, написанной Hart (1984).

Список литературы

Davis C. M. Granuloma inguinale. A clinical, histological, and ultrastructural study. - J. A. M. A., 1970, 211, 632.

Dodson R. F. et al. Donovanosis: A morphologic study. — J. invest. Dermatol., 1974, 62, 611.

Garg B. R. et al. Efficacy of cotrimoxazole in donovanosis. — Brit. J. vener. Dis., 1978, 54, 348.

Hart G. Chancroid, donovanosis, lymphogranuloma venerum. — US Department of Health, Education, and Welfare Publication (CDC), 1975, 75, 8302.

Hart G. Donovanosis. — In: Sexually Transmitted Diseases/Eds. K. K. Holmes et al. New York: McGraw-Hill, 1984, 393—397.

Jofre M. E. et al. Granuloma inguinale simulating advanced pelvic cancer. —"Med. J. Aust., 1976, 2, 869.

Kraus S. J. et al. Pseudogranuloma inguinale caused by Haemophilus ducreyi. — Arch. Dermatol., 1982, 118, 494.

Kuberski T. Granuloma inguinale (donovanosis). — Sex. trans. Dis., 1980, 7, 29.

Kuberski T. et al. Ultrastructure of Calymmatobacterium granulomatis in lesions of granuloma inguinale. — J. infect. Dis., 1980, 42, 744.

Lai S., Nicholas C. Epidemiological and clinical features in 165 cases of granuloma inguinale. — Brit. J. vener. Dis., 1970, 46,'461:

Sowmini C N. Donovanosis. — In: International Perspectives on Neglected Sexually Transmitted Diseases: Impact on Venerology, Infertility and Infant Health/ Eds. K- K. Holmes, P. A. Mardh. Washington: DC, Hemisphere Publishing, 1982, 205—217.

ГЛАВА 112

БРУЦЕЛЛЕЗ

Дональд Кайе, Роберт Г. Петерсдорф
(Donald Kaye, Robert G. Petersdorf)

Определение. Бруцеллез (ундулирующая лихорадка, мальтийская лихорадка, средиземноморская лихорадка) — инфекционная болезнь, вызываемая микроорганизмами рода Brucella, передающимися людям от домашних животных. Характеризуется лихорадкой, повышенным потоотделением, генерализованной слабостью, недомоганием и потерей массы тела, часто при отсутствии очаговых изменений.

• **Этиология.** Бруцеллез у человека вызывает один из четырех видов возбудителя: B. melitensis (патогенные для мелкого рогатого скота), B. suis (патогенные для свиней), B. abortus (патогенные для крупного рогатого скота) и B. canis (патогенные для собак). Зарегистрировано относительно мало случаев инфекции, вызываемой B. canis, однако распространена она, вероятно, намного больше, чем ее диагностируют.

Хотя циркуляция указанных видов возбудителей происходит главным образом между их специфическими хозяевами, возможны случаи инфицирования свиней B. abortus или крупного рогатого скота B. suis, кроме того, случаи бруцеллеза зарегистрированы и у животных других видов. Дифференциация видов бруцелл основана на биохимических и серологических реакциях. Бруцеллы — мелкие, неподвижные, неспорообразующие, грамотрицательные коккобациллы, растущие лучше всего при температуре 37 °С в триптиказном соевом бульоне или в триптозном фосфатном бульоне при pH от 6,6 до 6,8 и повышенном содержании двуокиси углерода.

Эпидемиология. Естественным резервуаром бруцеллеза являются домашние животные, в частности крупный и мелкий рогатый скот, свиньи. Бруцеллез у естественных хозяев — весьма контагиозная инфекция. Вместе с тем она может поражать и вторичных хозяев, таких как человек. Передача инфекции от человека человеку происходит редко. От животного к животному инфекция передается половым путем или при употреблении инфицированных кормов или молока. Заражение людей чаще всего происходит при употреблении инфицированных молока, продуктов животного происхождения или непосредственно через поврежденную кожу.

В США ежегодно регистрируется в среднем около 200 случаев бруцеллеза, что по имеющимся оценкам составляет только примерно 4 % всех случаев. В целом распространенность болезни тесно коррелирует с уровнем пораженности животных в том или ином регионе. В ряде стран Европы, где бруцеллез почти полностью ликвидирован, заболеваемость животных также находится на очень низком уровне. В США более высокий уровень заболеваемости бруцеллезом отмечается в районах, специализирующихся на животноводстве.

Бруцеллезом чаще всего заражаются лица, имеющие контакт с инфицированным бруцеллами сырьем, молоком или молочными продуктами — работники мясокомбинатов (боен), мясники, фермеры, животноводы, ветеринарные врачи, а также лица, употребляющие непастеризованные- молочные продукты. В большинстве случаев, когда заражение бруцеллезом произошло в результате употребления непастеризованных молочных продуктов, последние были приобретены в зарубежных (по отношению к США — *перев.)* странах, особенно Средиземноморского бассейна. Дальнего Востока, Южной Америки и в Мексике. В США бруцеллез распространен главным образом среди мужчин трудоспособного возраста, большую часть которых составляют работники мясокомбинатов (боен). К счастью, при охлаждении мяса содержащиеся в нем бруцеллы частично погибают, однако большая частота случайных порезов и контактов с кровью и лимфой только что убитых животных обусловливают особенно высокий риск заражения бруцеллезом работников скотобоен. На Аляске отмечались случаи передачи бруцеллеза при употреблении сырого мяса оленей карибу и американских лосей.

В США бруцеллез чаще всего вызывает B. abortus, затем B. suis, реже — B. melitensis и B. canis. Примерно 2—3 % случаев заражения бруцеллезом в

США происходит в лабораториях, часто среди ветеринарных врачей, которые инфицируются (через загрязненные иглы, путем попадания возбудителя на конъюнктиву или аэрогенным путем) живой вакциной. Заболевание, вызванное вакцинами, обычно протекает легко.

Патогенез и патологические изменения. Бруцеллы попадают в организм хозяина через поврежденную кожу и реже через ротоглотку, конъюнктиву или дыхательные пути. Они взаимодействуют с сегментоядерными лейкоцитами (СЯЛ) и тканевыми макрофагами. Часть микроорганизмов фагоцитируются, однако если инфицирующая доза достаточно велика, они проникают но лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы, чаще в подмышечные, шейные и надключичные. При дальнейшем распространении бруцеллы с током крови попадают в содержащие ретикулоэндотелиальные элементы органы л ткани, такие как костный мозг, печень и селезенка, а также в почки, кости, яички и эндокард. Бруцеллы могут размножаться в СЯЛ, тканевых макрофагах, а также в клетках ретикулоэндотелиальной системы и разрушать их. Благодаря внутриклеточной локализации бруцеллы защищены от воздействия антител и противомикробных препаратов.

Характерная, но не специфическая реакция тканей на присутствие бруцелл — это появление эпителиоидных клеток, гигантских клеток чужеродных тел и клеток Лангханса, а также лимфоцитов и плазмоцитов с формированием гранулем. Хотя значительная часть бруцелл уничтожается сегментоядерными лейкоцитами, основными клетками, вызывающими гибель возбудителя, являются макрофаги. B. abortus вызывает легко протекающее заболевание с формированием в печени и других ретикулоэндотелиальных органах гранулем без казеозного некроза. B. suis вызывает более тяжелые процессы с очаговыми гнойными осложнениями и гранулемами, которые могут подвергаться казеозному некрозу. Наиболее тяжелые формы бруцеллеза, способные привести к инвалидизации больного, вызывает B. melitensis. Инфекция B. canis, как и B. abortus, носит достаточно легкую форму. Заживление гранулем при бруцеллезе происходит с формированием на их месте фиброзной ткани и кальцификации.

Хотя бруцеллез служит частой причиной абортов у крупного рогатого скота, свиней и коз, нет данных о том, что аборты у женщин при этой инфекции происходят чаще, чем при других бактериемиях.

Клинические проявления. Бруцеллез может, протекать бессимптомно и выявляться только по положительным результатам серологических реакций. Выраженные формы инфекции можно разделить на три группы — острый, локализованный и хронический бруцеллез.

Острый бруцеллез. Инкубационный период при этой форме инфекции обычно колеблется от 7 до 21 дня, но иногда продолжается и несколько месяцев. Начало может быть острым с выраженными явлениями интоксикации, особенно в случае инфекции, вызванной B. melitensis. Однако чаще болезнь развивается постепенно с небольшим подъемом температуры тела. Больные жалуются на недомогание, утомляемость, головную боль, слабость, повышенное потоотделение, озноб, боли в области поясницы, кашель, артралгии и миалгии при отсутствии признаков локальных поражений; возможна анорексия и потеря массы тела.

Типичным является обилие жалоб при немногочисленности объективных данных. Из числа последних наиболее выраженными можно считать спленомегалию (у 10—20% больных), лимфаденопатию (у 15% больных) и гепатомегалию (менее чем у 10%).

Локализованный бруцеллез. Патологический процесс может локализоваться почти в любой анатомической области, однако наиболее часто отмечаются следующие формы заболевания — остеомиелит, абсцесс селезенки, поражение мочеполовых органов, изменения в легких, эндокардит. Остеомиелит, как правило, поражает позвоночник, чаще пояснично-крестцовый отдел, с вовлечением в патологический процесс межпозвоночных дисков и прилежащих к ним позвонков. Ранние изменения в костях выявляются сканированием, в дальнейшем при рентгенографии обнаруживаются признаки остеопороза, эрозия передней пластинки позвонка и формирование остеофитов в виде «клюва попугая». Значительно реже наблюдаются артриты, в основном поражающие коленные суставы. В селезенке возможно развитие абсцессов, на месте которых впоследствии форми-

руются участки обызвествления. Бруцеллы могут вызывать эмидидимоорхиты и реже клинически выраженные поражения предстательной железы или почек. К неврологическим осложнениям бруцеллеза относят менингоэнцефалит, миелит, радикулит или невропатию. Редкими клиническими проявлениями бруцеллеза являются экссудативный плеврит и* пневмония.

Наиболее частая причина смерти больных при бруцеллезе — бактериальный эндокардит. Регистрируется он главным образом у мужчин, характеризуется вялым течением, часто сопровождается недостаточностью кровообращения и артериальной эмболией. Для полного излечения этой формы бруцеллеза требуется как хирургическая замена пораженных клапанов, так и терапия противомикробными средствами.

Хронический бруцеллез. К данной форме инфекции относят случаи заболевания, длящиеся более года после заражения. В эту группу включают больных с рецидивирующим течением болезни без признаков очаговой инфекции, в случае локализации инфекционного процесса в одном или нескольких органах, а также больных, у которых не наблюдается объективных признаков болезни (например, отсутствует лихорадка) и нет указаний на активный бруцеллез (согласно результатам, серологических реакций и посевов на наличие бруцелл). Весьма вероятно, что у лиц, относящихся к этой группе, в основе жалоб на утомляемость и общую слабость лежат психоневротические нарушения, а не активный бруцеллез.

У ветеринарных врачей, занимающихся удалением плаценты у инфицированных животных, встречается необычное проявление инфекции • появление на кистях рук эритематозных, папулезных или пустулезных высыпаний, происхождение которых, возможно, связано с реакциями повышенной чувствительности к антигенам бруцелл.

Диагноз. Бруцеллез — относительно редкое заболевание, и имеется ряд болезней, имеющих сходные с ним клинические признаки: например, грипп, инфекционный мононуклеоз, токсоплазмоз, вирусный гепатит, генерализованная гонококковая инфекция, ревматизм, системная красная волчанка, туберкулез, лептоспироз и брюшной тиф. При наличии соответствующей клинической картины есть больше оснований предположить инфицированность бруцеллами у фермеров, работников скотобоен, а также у других лиц, имеющих контакты с контаминированным сырьем и продуктами животного происхождения.

Основное доказательство наличия бруцеллезной инфекции заключается в выделении возбудителя: Следует помнить о том, что проведение посевов инфицированного материала может представлять опасность для персонала лабораторий. Весь посевной материал должен быть четко маркирован «возможен бруцеллез», и все манипуляции с ним должны проводиться в стерильных условиях в специальном вытяжном шкафу, соответствующем требованиям для работы с инфекционными агентами III класса. В лабораториях, не имеющих указанных условий, выделение и культивирование бруцелл проводить не рекомендуется.

Культивирование бруцелл. Примерно в 50 % случаев при посевах крови, взятой на ранних стадиях болезни от не получавших антибиотики больных, в триптиказный соевый бульон и культивировании их в присутствии 5—10 % двуокиси углерода через 1-3 нед удается получить чистую культуру бруцелл. Однако во многих лабораториях посевы крови уничтожаются после 10-дневной инкубации. Поэтому лечащий врач должен сообщить в лабораторию о подозрении на бруцеллез и убедить врача-лаборанта наблюдать за подобными посевами не менее 4 нед. При остром течении болезни в ряде случаев при посевах крови получают отрицательный результат, а при посевах костного мозга — положительный. На более поздних стадиях болезни бактериемия отмечается реже, и в этом случае возбудитель может быть выделен из инфицированных лимфатических узлов или из гранулем в селезенке, печени и костной ткани. В целом диагноз бруцеллеза подтверждается результатами посевов только в 15—20% случаев. При установлении диагноза локализованных форм инфекции может возникнуть необходимость в проведении биопсии для выделения возбудителя. В большинстве случаев заболевания диагноз ставят на основании результатов серологических исследований.

Серологические исследования. Повышение титров антител начинается в течение 1-й недели болезни, достигая пика к 3-му месяцу, и затем в течение нескольких месяцев снижаются. Иммуноглобулины этого класса способны сохраняться в организме сроком до нескольких лет. Антитела IgG появляются на 2—3-й неделе от начала заболевания, титры их достигают максимума примерно через 8 нед и сохраняются весь период активной инфекции, благодаря чему они свидетельствуют о продолжающемся активном инфекционном процессе. На фоне проводимого лечения титры антител IgG быстро снижаются и в течение года приближаются к нулю. В случае рецидивов уровни антител IgM и IgG повышаются. Самым надежным серологическим тестом является реакция агглютинации (РА) с бруцеллами в пробирке, посредством которой определяют уровень антител, реагирующих главным образом с липополисахаридными антигенами бруцелл. Увеличение титров антител в 4 и более раз в пробах сыворотки крови, полученных с интервалом 1 —4 нед, свидетельствует о недавнем контакте с антигенами бруцелл или сходных с ними микроорганизмов. Реакции должны проводиться с обеими пробами одновременно в одной и той же лаборатории при одинаковых условиях. По данным реакции агглютинации, у большинства больных повышение титров специфических антител отмечается на 1—2-й неделе заболевания, а на 3-й неделе фактически у всех происходит сероконверсия. Причиной ложноположительных результатов могут служить проведение кожной пробы на бруцеллез, вакцинация против холеры, а также инфекции, вызванные холерным вибрионом, Francisella tularensis или Yersinia enterocolitica. Причины указанных перекрестных реакций обычно легко выявляются.

Значение результатов серологических исследований. Повышение титров антител в РА до 1 : 160 и выше свидетельствует о контакте с антигенами бруцелл или перекрестно реагирующих с ними возбудителей в прошлом или настоящем времени. При достаточно обоснованном подозрении на бруцеллез реакцию следует ставить сывороткой, разведенной до 1:1280, поскольку при наличии блокирующих антител в титрах 1 :640 отмечаются ложноотрицательные результаты. Фактически все больные с бруцеллезом имеют положительные результаты в РА в титре ^1:160. Более низкие титры не имеют диагностического значения.

Агглютинирующие антитела IgG можно определить в РА путем экстрагирования с 2-меркаптоэтанолом (2-МЭ). При этом агглютинирующие антитела IgM разрушаются, что позволяет определить активность только агглютинирующих антител IgG. Наличие однократного повышения титра (Js 1:160) в РА с бруцеллами с использованием 2-МЭ является надежным объективным указанием на текущую или имевшую недавно место инфекцию и необходимость проведения лечения. В большинстве случаев даже после предполагаемого полного излечения в течение нескольких лет сохраняется повышенный уровень агглютинирующих антител IgM. Благодаря этому РА с бруцеллами с использованием 2-МЭ, позволяющая определять уровень только антител IgG, является самым надежным индикатором излечения больного.

Другие серологические реакции не имеют каких-либо преимуществ. Кожная проба на бруцеллез имеет не большее значение, чем положительный туберкулиновый тест у больных с подозрением на туберкулез. Более того, она может повлиять на интерпретацию результатов серологических реакций, повышая их титр. Поэтому постановка кожной пробы нецелесообразна.

При проведении реакции агглютинации на бруцеллез используются антигены B. abortus. Антитела к B. melitensis и B. suis перекрестно реагируют с B. abortus, но не с B. cam's. Для обнаружения антител к B. canis следует использовать антигены, приготовленные из возбудителя этого вида, коммерческий выпуск которых не налажен.

Другие лабораторные исследования. Иногда у больных отмечается анемия. Количество лейкоцитов в пределах нормы или понижено, СОЭ в пределах нормы или повышена.

Лечение. Наиболее эффективной схемой лечения, приводящей к излечению больного, считают комбинированное применение тетрациклина по 500 мг внутрь 4 раза в день в течение 3—6 нед и стрептомицина по 1 г внутримышечно 2 раза в сутки в течение первых 2 нед болезни. При таком режиме медикаментозной терапии рецидивы возникают реже, чем при использовании одного тетрациклина

(примерно только у 2 % больных), причем в подобных случаях хорошие результаты дает повторный курс лечения. Тетрациклин не следует назначать беременным женщинам или детям младше 8 лет ввиду опасности прокрашивания растущих зубов. Стрептомицин может вызвать токсическое поражение слуховых нервов, в связи с чем доза его у лиц, страдающих почечной недостаточностью, должна быть уменьшена.

Предпринимались попытки заменить стрептомицин гентамицином, а тетрациклин — доксициклином, но ни один из них не имел явных преимуществ над комбинацией тетрациклина и стрептомицина. При невозможности использовать тетрациклин и стрептомицин с успехом применяют триметоприм — сульфаметоксазол (480 мг триметоприма и 2400 мг сульфаметоксазола в сутки) в течение 4 нед. Дополнительное назначение рифампицина (900 мг/сутки) к основному курсу лечения тетрациклином — стрептомицином или триметоприм — сульфаметоксазолом может повысить эффективность лечения у больных, трудно поддающихся терапии. Роль цефалоспоринов третьего поколения при лечении бруцеллеза требует дальнейшего изучения.

Абсцессы при необходимости следует дренировать. Некоторым больным со спленомегалией и множественными рецидивами осуществляли спленэктомию, которая, очевидно, была эффективной в плане предупреждения дальнейших рецидивов.

Лихорадящим больным с острым или подострим бруцеллезом при наличии анорексии, депрессии и общей астенизации можно рекомендовать короткий курс лечения стероидами. Хороший результат дает терапия преднизоном внутрь по 60 мг в сутки; при этом дозу препарата следует быстро уменьшать и полностью отменить в течение 5—7 дней. Однако лечение большинства больных можно проводить, не прибегая к стероидам.

Терапевтическая эффективность бруцеллезной вакцины подвергается сомнению, поэтому ее использование с этой целью не рекомендуется. При головных болях, болях в области спины, генерализованных болях и ломоте следует назначать анальгетики.

Прогноз. Еще до начала применения антимикробных препаратов летальность при бруцеллезе была невысокой, и выздоровление 85 % больных наступало в течение 3 мес. С внедрением химиотерапии затяжные случаи инфекции стали встречаться еще реже, равно как и ее осложнения. Если длительность болезни превышает 1—2 мес, есть основание подозревать наличие другого, ранее не распознанного, фонового заболевания или осложнения. Смертность при остром бруцеллезе не превышает 2 %.

Хронический бруцеллез, затяжной активный бруцеллез или осложнения бруцеллеза можно точнее всего диагностировать при обнаружении в реакции агглютинации с использованием 2-МЭ положительных титров порядка 1:160 и выше. Если результат этой реакции меньше 1:40, крайне сомнительно, что затяжное заболевание или рецидив связаны с бруцеллезом.

Большинству больных, заразившихся бруцеллезом во время работы, может быть разрешено вернуться к прежнему месту работы. В большинстве случаев после первого заражения бруцеллезом, по-видимому, развивается иммунитет к повторному заражению, однако случаи реинфекции полностью не исключаются.

Профилактика. С целью профилактики бруцеллеза у крупного рогатого скота используют живую аттенуированную бруцеллезную вакцину. В США коммерческие вакцины для профилактики бруцеллеза у людей не выпускают. Риск заражения бруцеллезом может быть снижен путем ограничения контактов с тканями убитых животных и употребления пастеризованного молока и пастеризованных молочных продуктов. Чтобы уменьшить риск заражения, работники скотобоен, ветеринарно-санитарные инспекторы, ветеринарные врачи и другие лица, вынужденные контактировать с крупным рогатым скотом и свиньями, должны носить защитные очки и стараться избегать порезов кожных покровов на кистях рук, поскольку места таких повреждений могут служить входными воротами инфекции. Бруцеллез у людей не будет элиминирован до тех пор, пока эта болезнь не будет ликвидирована у животных.

Список литературы

Buchanan T. M. et al. Brucellosis in the United States, 1960—1972: An abattoir-associated disease: 1. Clinical features and therapy; II. Diagnostic aspects; II. Epidemiologic evidence for acquired immunity. — Medicine, 1974, 53, 403, 415, 427.

Buchanan T. M., Faber L. C. 2-Mercaptoethanol *Brucella* agglutination test: Usefulness for predicting recovery from brucellosis. — J. clin. Microbiol., 1980, 11, 691.

Cervantes F. et al. Liver disease in brucellosis: A clinical and patological study of 40 cases. — Postgrad, med. J., 1982, 58, 346.

Cohen P. S. et al. Infective endocarditis caused by gram-negative bacteria.— Prog, cardiovasc. Dis., 1980, 22, 205.

Heibig J. et al. *Brucella* aortic endocarditis corrected by prosthetic valve repllacement. •- Amer. Heart J., 1983, 106, 594.

Hewitt W.G., Payne D. J. Estimation of IgG and IgM *Brucella* antibodies in infected and non-infected persons by a radioimmune technique. — J. clin. Pathol., 1984, 37, 692.

Larbrisseau A. et al. The neurological complications of brucellosis. — Canad. J. Neurol. Sci., 1978, 5, 369.

Llorens-Terol J., Busquets R. M. Brucellosis treated with rifampicin. — Arch. Dis. Child., 1980, 55(6), 486.

Poll S. S. et al. Human brucellosis caused by *Brucella canis:* Clinical features and immune response. - Ann. intern. Med., 1982, 99, 717.

Spink W. W. The nature of Brucellosis. — Minneapolis: University of Minnesota Press, 1956.

Young E. J. Human brucellosis.— Rev. infect. Dis., 1983, 5, 821.

ГЛАВА 113

ТУЛЯРЕМИЯ

Дональд Кайе (Donate Kaye)

Определение. Туляремия (кроличья лихорадка, лихорадка от укуса оленьей мухи) — инфекция, вызываемая FranciseHa tularensis. Возбудитель болезни обнаруживается у многих животных и передается от них человеку при прямом контакте или через насекомых — переносчиков инфекции. Болезнь характеризуется язвенным поражением в месте внедрения возбудителя с регионарной лимфаденопатией, пневмонией или лихорадкой без местных проявлений.

Этиология. F. tularensis — маленькая, неподвижная, плеоморфная, грамотрицательная аэробная коккобактерия. Она плохо растет на большинстве питательных сред и требует для своего роста обогащенных сред (глюкозо-цистеиновый кровяной агар, тиогликолатиый бульон и другие среды, богатые цистеином). Распространена только в северном полушарии. Существуют два типа возбудителя туляремии. Тип А Jellison встречается только в Северной Америке; патогенен для человека и кроликов; продуцирует цитруллинуреидазу и ферментирует глицерин. Тип В обнаруживается в Северной Америке, Европе и Азии; не патогенен для человека и кроликов или вызывает стертые формы заболевания; не продуцирует цитруллинуреидазу и не ферментирует глицерин. В серологических реакциях F. tularensis перекрестно реагирует с Brucella spp. и Yersinia pestis. Обладает эндотоксином, аналогичным эндотоксинам других грамотрицательных бактерий.

Эпидемиология. F. tularensis была обнаружена у многих млекопитающих, включая кроликов, белок, ондатр, бобров, оленей, крупный рогатый скот и овец, птиц, амфибий и рыб. К заболеванию может привести кожный контакт с любым из этих видов животных; оно может передаваться при укусе кошки. Распространение возбудителя осуществляется клешами, оленьими мухами и москитами. Клещи передают F. tularensis своему потомству трансовариально. В США болезнь может передаваться различными видами клетей: Dermacentor andersoni (лесной клещ Скалистых гор), Dermacentor variabilis (американский собачий клещ), Derma-

centor occidentalis (собачий клещ тихоокеанского побережья) и Amblyomma americanum (клещ Lone Star). Возбудитель обнаруживается также в водных источниках.

В США большинство случаев туляремии является результатом заражения при кожных контактах с больными дикими кроликами (особенно американскими кроликами) или результатом укуса клещей или оленьих мух. Иногда инфекция развивается в результате употребления в пищу или ингаляции инфицированных материалов. К группам наибольшего риска относятся охотники и звероловы. В связи с этим туляремия считается болезнью преимущественно взрослых мужчин. Передача инфекции от человека к человеку если и имеет место, то очень редко.

Случаи заболевания туляремией зарегистрированы во всех частях США, но наибольшее число их отмечается в штатах Арканзас, Миссури, Оклахома и Юта. Ежегодно в США регистрируется около 300 случаев. Заболевания, вызванные укусами членистоногих, наблюдаются преимущественно весной и летом, контактом с кроликами.... главным образом зимой.

Патогенез **и** патологические **изменения.** У человека входными воротами инфекции наиболее часто являются кожные покровы и слизистые оболочки. Это может быть прямое внедрение возбудителя через невидимые невооруженным глазом повреждения или через укусы клещей и других членистоногих. Вдыхание или заглатывание возбудителя также может привести к заболеванию. Для развития инфекции при внедрении возбудителя в кожный дефект или ингаляционным путем достаточно менее 50 жизнеспособных микроорганизмов, в то же время при пероральном заражении для развития инфекции требуется более 10^8 микробных тел.

В коже возбудитель размножается в месте внедрения и через 2—5 дней (иногда от 1 до 10 дней) вызывает образование эритематозной болезненной или зудящей папулы. Последняя быстро увеличивается в размерах и образует язву с черным основанием. Бактерии распространяются в регионарные лимфатические узлы, вызывая лимфаденопатию; дальнейшее их распространение может привести к развитию бактериемии. В этом случае микроорганизмы фагоцитируются клетками ретикулоэндотелиальной системы (главным образом в печени и селезенке) и в течение длительного периода времени могут переживать внутриклеточно.

В пораженных органах (печень, селезенка, лимфатические узлы) развиваются участки фокального некроза, первоначально окруженные главным образом полиморфно-ядерными лейкоцитами. В последующем гранулемы формируются из эпителиоидных клеток и лимфоцитов, а иногда и из многоядерных гигантских клеток, окружающих участки некроза, которые могут напоминать очаги казеозного некроза. Соединение гранулем может вести к формированию абсцессов. Иногда в лимфатических узлах появляется флюктуация, возможен их разрыв. Заживление сопровождается фиброзированием и кальцификацией гранулем.

Попадание инфекции на конъюнктиву вызывает заболевание глаз с увеличением регионарных лимфатических узлов. Вдыхание распыленного в воздухе возбудителя приводит к развитию пневмонии. Последняя возникает также в случае гематогенного распространения инфекции. При этом развивается воспалительная реакция с фокусами альвеолярного некроза и первоначальной полиморфно-ядерной лейкоцитарной, а позднее мононуклеарной клеточной инфильтрацией, завершающейся формированием гранулем. На рентгенограммах обычно выявляются двусторонние пятнистые инфильтраты, реже — обширные участки уплотненной ткани. Одновременно может выявляться регионарная лимфаденопатия медиастинальной или иной локализации.

При алиментарном пути заражения и попадании большой дозы возбудителя в желудочно-кишечный тракт может развиться фарингит с лимфаденопатией шейных лимфоузлов или желудочно-кишечная форма туляремии с мезентериальной лимфаденопатией. При необычной форме заболевания — тифоидной туляремии — входные ворота инфекции не известны; ими могут быть кожные покровы, легкие или желудочно-кишечный тракт. При этой форме заболевания наблюдается лихорадка без каких-либо местных симптомов.

Клинические проявления. Инкубационный период при туляремии составляет от 2 до 5 дней, после чего развивается один из свойственных этой болезни синдромов (см. ниже); причем все они сопровождаются лихорадкой и ознобами. Часто наблюдаются также головные и мышечные боли, недомогание. Обычно выявляют

также гепатоспленомегалию, которая в ряде случаев сопровождается болезненностью. Примерно у 20 % больных развивается генерализованная макуло-папулезная сыпь, иногда способная приобретать пустулезный характер.

Язвенно-железистая туляремия. У большинства больных туляремией (75—85 %) заболевание развивается в результате внедрения возбудителя в кожу. При заражении от кроликов входные ворота инфекции обычно располагаются на пальце или На кисти руки. При заражении от укусов клещей место заражения чаще всего располагается на нижних конечностях, в паховых или подмышечных областях, на коже головы, живота или груди.

Во время начала заболевания обычно выявляется болезненная или зудящая эритематозная папула или же язва выявляется уже в момент первичных проявлений заболевания в участке внедрения возбудителя. Если имеется папула, она в течение нескольких дней превращается в язву с четко очерченными краями и желтым экссудатом. Основание язвы постепенно приобретает темный оттенок. Одновременно развивается очень болезненная обширная регионарная лимфаденопатия (обычно подмышечная или эпитрохлеарная в локтевой ямке при заражении от кроликов и паховая или бедренная лимфаденопатия при заражении от клещей). Лимфатические узлы размягчаются и флюктуируют и могут спонтанно дренироваться. В 5—10% случаев туляремии кожные очаги могут быть незаметными и единственным объективным данным при физикальном обследовании больного является лимфаденопатия. Такая форма получила название «железистой туляремии».

Глазо-бубонная туляремия. У небольшого числа больных (около 1 %) входными воротами для возбудителя служит конъюнктива. Развивается гнойный конъюнктивит с регионарной лимфаденопатией, распространяющейся на лимфатические узлы, расположенные впереди ушной раковины, под нижней челюстью или на шее. Возможна перфорация роговицы.

Орофарингеальная туляремия. Это редкая форма туляремии (менее 1 %), которая может развиваться после заглатывания возбудителя и наблюдается при употреблении в пищу недостаточно обработанного мяса. При этой форме развивается острый экссудативный или мембранозный фарингит в сочетании с шейной лимфаденопатией.

Желудочно-кишечная туляремия. Иногда после попадания возбудителя в желудочно-кишечный тракт в кишечнике могут образоваться язвенные очаги, сочетающиеся с мезентериальной лимфаденопатией. В этом случае лихорадка сопровождается развитием диареи, появляются боли в области живота, тошнота и рвота, желудочно-кишечные кровотечения.

Легочная туляремия. Вовлечение в процесс легких может быть результатом вдыхания возбудителя или одним из проявлений бактериемии, обусловленной туляремией иной локализации. Ингаляционные поражения легких развиваются наиболее часто у лабораторных работников и представляют тяжелую форму инфекции с высоким уровнем летальности. Вовлечение в процесс легких наблюдается у 10—15 % больных язвенно-железистой туляремией и почти у половины больных с тифоидной туляремией. Легочная форма заболевания сопровождается кашлем, обычно непродуктивным, одышкой или плевральными болями. Физикальное исследование, как правило, не выявляет патологических изменений. На рентгенограммах органов грудной клетки обнаруживаются двусторонние пятнистые инфильтраты, известные как «овоидные затемнения». Могут наблюдаться долевая пневмония, плевральные выпоты.

Тифоидная туляремия. Примерно у 10 % больных туляремией отмечается лихорадка без видимых кожных очагов или лимфаденопатии. При отсутствии в анамнезе сведений о возможном контакте с переносчиками инфекции диагностика заболевания чрезвычайно трудна.

Другие проявления. Известны такие проявления туляремийной инфекции, как менингит, перикардит, перитонит, эндокардит и остеомиелит. Менингит сопровождается лимфоцитарной реакцией в цереброспинальной жидкости.

Диагностика. Дифференциальный диагноз. У больных с лихорадкой и обширной болезненной лимфаденопатией наличие туляремии следует считать весьма вероятным и поэтому следует обращать особое внимание на установление по анамнестическим данным возможности контактов с соответствующими животными или насекомыми - переносчиками туляремии. Подозрение на туля-

ремию особенно обоснованно у охотников, звероловов, ветеринарных врачей и лабораторных работников. Однако примерно у 40 % больных не удается получить сведения об эпидемиологическом контакте с переносчиками инфекции.

Язвенно-железистая туляремия часто настолько характерна, что не представляет никаких затруднений для диагностики, и лишь иногда ее приходится дифференцировать от других заболеваний. Кожные поражения могут напоминать подобные очаги при споротрихозе, сифилисе, сибирской язве, при лихорадке от укусов крысы, вызываемой Spirillum minor, при риккетсиозной японской речной лихорадке, а также кожные поражения, вызываемые коагулаэоположительными стафилококками или стрептококками группы А, Mycobacterium marinum. Однако ни при одном из этих заболеваний аденопатия не бывает столь сильно выражена, как при туляремии.

Лимфаденопатию при туляремии следует дифференцировать от таковой при чуме (гл. 114), венерической лимфогранулеме (гл. 150) и лихорадке от кошачьих царапин (гл. 118). Однако эти инфекции не вызывают образования местных очагов, напоминающих туляремийную язву.

Тифоидная туляремия может напоминать тифоидную лихорадку, бактериемии, вызванные сальмонеллами, риккетсиозы (лихорадка Скалистых гор), бруцеллез, инфекционный мононуклеоз-, токсоплазмоз, милиарный туберкулез, саркоидоз или гематологические злокачественные заболевания. Пневмония, обусловленная туляремией, может напоминать пневмонии, вызванные другими бактериями, а также вирусами или микоплазмами.

Лабораторные исследования. Диагноз туляремии обычно устанавливается серологически с помощью агглютинационных методов. Диагностическим считается значительное повышение титра (в 4 раза и выше) в парных пробах сыворотки, полученных в начале заболевания и на 2—3-й неделе болезни. Агглютинирующие антитела появляются после 1—2 нед болезни. У 50 % больных антитела появляются на 2-й неделе заболевания, у остальных — позднее. Наивысший титр выявляется на 4—8-й неделях и может оставаться повышенным в. течение нескольких лет. Однократно полученный в реакции агглютинации титр, равный 1 :160 и выше, у больного, который болен не менее 2 нед, весьма подозрителен на наличие туляремии, но в то же время может быть отражением ранее перенесенной инфекции. Антитела к F. tularensis могут перекрестно реагировать с Brucella, но титры антител к Brucella обычно значительно ниже, чем к F. tularensis.

При окраске по Граму материала кожных очагов поражения, мокроты или аспирата из лимфатических узлов F. tularensis редко выявляют бактериоскопически. Несмотря на то что посевы этих материалов, а также крови на соответствующие питательные среды могут дать положительные результаты, эти исследования не практикуются широко, так как представляют большой риск для персонала лабораторий. Культуральные исследования на наличие возбудителя туляремии следует производить только в соответствующим образом оснащенных лабораториях с квалифицированным персоналом.

Выделить возбудитель туляремии можно при внутрибрюшинном заражении морских свинок, которые погибают в течение 10 дней, а также при прямом посеве инфекционного материала на глюкозо-цистеиновый кровяной агар. Для подавления роста других микроорганизмов, которые могут содержаться в исследуемом материале и затруднить рост F. tularensis, в питательные среды часто добавляют циклогексимид (Cyclohexiмide), полимиксин В и пенициллин.

Для выявления чувствительности замедленного типа используется аналогичная туберкулиновой кожная проба с антигеном F. tularensis или цельными убитыми клетками возбудителя. Она етановится положительыюй в течение 1-й недели болезни, еще до появления агглютинирующих антител и сохраняется годами. Положительные результаты кожной пробы способствуют ранней диагностике, но антиген для кожных проб не производится коммерческими методами. Постановка кожной пробы способствует также повышению титра агглютинирующих антител.

Других лабораторных тестов для диагностики туляремии не существует. Показатели белой крови обычно находятся в пределах нормы так же, как и СОЭ.

Лечение. Препаратом выбора в лечении туляремии считается стрептомицин в дозе 7,5—10 мг/кг внутримышечно каждые 12 ч. При тяжелой форме инфекции первые 48—72 ч можно использовать стрептомицин в дозе 15 мг/кг с интервалом

12 ч. Продолжительность лечения 7--10 дней. Эффективен также гентамицин внутримышечно или внутривенно в дозе 1,7 мг/кг через каждые 8 ч. Фактически все штаммы возбудителя являются чувствительными к стрептомицину и гентамицину. Температура тела снижается после двух первых дней лечения, но заживление кожных очагов и лимфоузлов требует лечения в течение I—2 нед. Если лечение не начато на протяжении нескольких недель развития заболевания, может произойти самопроизвольное снижение температуры тела. При лечении стрептомицином рецидивы заболевания наблюдаются редко.

Для лечения туляремии применяются также тетрациклин или левомицетин в дозе 30 мг/кг, разделенной на 4 приема в сутки. Продолжительность курса лечения составляет 14 дней. Несмотря на то что заболевание хорошо поддается лечению этими препаратами, частота рецидивов при этом режиме достигает 20 %.

При наличии флюктуации лимфатических узлов необходима аспирация их содержимого или дренирование, однако во избежание заражения медицинского персонала распыляющимся в воздухе инфекционным материалом перед проведением вышеуказанных процедур необходимо по крайней мере в течение нескольких дней проводить антибиотикотерапию.

Профилактика. Профилактика туляремии основана на мерах, направленных на предотвращение контакта с инфицирующим агентом, и на вакцинации лиц, подверженных высокому риску заболевания. Тщательное соблюдение мер профилактики при снятии шкурок диких млекопитающих, особенно кроликов, снижает частоту передачи инфекции. Этому же способствует обязательное применение перчаток при обработке кроличьих тушек. Использование инсектицидных средств и постоянные меры по удалению клещей помогают предотвратить трансмиссию инфекции клещами в районах, изобилующих ими.

Приготовленная из живых ослабленных микроорганизмов и имеющаяся в распоряжении Центра по борьбе с заболеваниями в Атланте (штат Джорджия) вакцина, вводимая внутрикожно методом множественных уколов, эффективно снижает частоту заражения и тяжесть заболевания, но полностью предотвратить его не в состоянии. Протективное действие продолжительное. Вакцина индуцирует образование в организме агглютининов к F. tularensis и развитие кожной реактивности. Она стимулирует клеточный иммунитет, тогда как циркулирующие антитела, по всей вероятности, не несут защитной функции.

Иммунизация показана ветеринарным врачам, охотникам, звероловам и другим лицам, контактирующим с потенциально инфицированными млекопитающими. Также должны быть иммунизированы лабораторные работники, имеющие дело с материалами, содержащими возбудитель болезни.

У больных, инфицированных F. tularensis, профилактическое лечение стрептомицином предупреждает развитие клинически выраженного заболевания.

Прогноз. Если не проводится лечение, симптомы туляремии обычно проявляются от 1 до 4 нед, но могут сохраняться в течение месяцев. Смертность при тяжелых нелеченных формах туляремии (включая все формы пневмонии) может достигать 30 %. Однако общая смертность от нелеченой туляремии не превышает 8,%. При проведении соответствующего лечения смертельные исходы наблюдаются редко. Развивающийся после переболевания иммунитет пожизненный.

Список литературы

Buchanan T. M. et al. The tularemia skin test. 325 skin tests in 210 persons: Serologic correlation and review of the literature. — Ann. intern. Med., 1971, 74, 336.

Koskela P., Herva E. Cell-mediated and humoral immunity induced by a live *Francisella tularensis* vaccine. — Infect. Immunol., 1982, 36, 983.

Mason W. L. et al. Treatment of tularemia, including pulmonary tularemia, with gentamicin. — Amer. Rev. resp. Dis., 1980, 121, 39.

Sandstrom G. et al. Antigen from *Francisella tularensis:* Nonidentity between determinants participating in cell-mediated and humoral reactions. — Infect. Immunol., 1984, 45, 101.

Sanford J. P. Landmark perspective: Tularemia. — J. A. M. A., 1983, 250, 3225.

Schmid G. P. Clinically mind tularemia associated with tick-borne *Francisella tularensis.* — *J.* infect. Dis., 1983, 148, 63.
Tularemia. — Morb. Mort. Week. Rep., 1982, 31, 39.
Young L. S. et al. Tularemia epidemic: Vermont 1968. Forty-seven cases linked to contact with muskrats:— New Engl. J. Med., 1969, 280, 1253.

ГЛАВА 114

ЧУМА И ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ИЕРСИНИЯМИ

Дарвин Л. Пальмер (Darwin L. Palmer)

Определение. Чума — острое инфекционное заболеваяие человека, диких грызунов и их эктопаразитов, которое вызывается грамотрицательной бактерией Yersinia pestis. Болезнь персистирует из-за стойкого сохранения ее в экосистемах, объединяющих грызунов и блох. Эти системы широко распространены во всем мире. Контакт с диким грызуном приводит к спорадическим заболеваниям человека. Исторически зарегистрированные вспышки городских эпидемий чумы возникали в связи с распространением болезни среди крыс. Бубонная форма чумы возникает у человека в результате укуса блох грызунов. Через несколько дней развиваются болезненная локальная аденопатия (бубон) и сепсис, в процесс вовлекаются другие органы, наступает смерть. Первичная чумная пневмония распространяется среди людей аэрогенным путем за счет образующихся при кашле воздушно-капельных аэрозолей. Она имеет молниеносное течение и без соответствующего лечения почти всегда приводит к смертельному исходу.

Эпидемиология. Чума поражает более 200 видов диких грызунов и концентрируется в юго-западных районах США, южных районах Советского Союза, Индии, Индокитае и Южной Африке. В США потенциальными носителями возбудителя являются земляные белки, мыши, полевки, сурки, лесные крысы, степные собаки и бурундуки. Болезнь грызунов характеризуется вспышками в весенне-летний период, вариациями в активности в разные годы, постоянным вовлечением людей, медленным региональным распространением и редкостью географической регрессии. В некоторых циклических системах болезнь вызывает вымирание больших популяций, оставляя в живых только резистентные особи и инфицированных блох, которые разыскивают другого хозяина. Болезнь может персистировать также в естественных очагах в связи с наличием латентной инфекции у животных, находящихся в состоянии зимней спячки, при продолжительном переживании возбудителя в почве в норах грызунов, переживании инфицированных блох и персистенции инфекции в организме относительно резистентных грызунов. Хищники, уничтожающие грызунов, также могут распространять чуму. Животные из семейства кошачьих, такие как домашние кошки, при заражении Y. pestis обычно погибают. Между тем такие животные, как лисы, койоты и собаки часто выздоравливают и могут служить серологическим критерием болезни диких грызунов. Заражение человека может произойти от домашних животных, которые ловят мигрирующих в человеческое жилье из полевых очагов грызунов или на которых поселяются инфицированные возбудителем чумы блохи. Иногда, особенно в сезон зимней охоты, источниками заболеваний человека являются зайцы и кролики.

Блохи грызунов играют чрезвычайно важную роль в естественном цикле распространения чумы и принимают участие приблизительно в 85 % заболеваний человека. После заражения у блох развивается обструкция верхних отделов пищеварительного тракта, где размножаются чумные бактерии. Во время следующего укуса блоха срыгивает содержимое желудка с большим количеством находящихся в нем чумных палочек. Особенно активными переносчиками чумы являются крысиные блохи Xenopsylla cheopsis, переносящие инфекцию как среди крыс, так и среди других грызунов и людей. Перенос инфекции без участия блох может осуществляться при употреблении в пищу зараженного мяса, при контакте с инфицированными животными через открытые раневые поверхности или при ингаляции инфицированных аэрозолей. Человеческие вши и клещи также могут передавать инфекцию от человека человеку.

На протяжении трех последних десятилетий на западе Соединенных Штатов Америки отмечался подъем заболеваемости людей спорадическими формами чумы, смертность при которых достигала 15 %. Столь высокая частота, вдвое превышающая таковую при больших эпидемиях, отражает недостаточную эффективность диагностики или неправильную терапию в связи с перемещением заразившегося человека во время инкубационного периода за пределы эндемичных районов или же в связи с тем, что врачу не удалось установить наличие в анамнезе сведений о контактах с животными. Спорадические случаи заболевания чумой людей наиболее часто отмечаются весной и летом, особенно среди детей, молодых людей в возрасте до 20 лет и взрослых мужчин, что отражает наличие у этого контингента более высокого риска контакта с дикими грызунами. Тогда как вызванные инфекцией крыс вспышки чумы в городах в настоящее время наблюдаются редко, угроза их все же сохраняется: совсем недавно, в 1983 г., в Лос-Анжелесе была зарегистрирована передача инфекции от лесных грызунов городским крысам. Первичная чумная пневмония развивается как вторичная инфекция при бубонно-септицемической форме заболевания с последующей передачей от человека человеку аэрогенным путем через инфекционные аэрозоли. В тесных помещениях инфекция распространяется чрезвычайно быстро. Вспышка первичной пневмонической формы чумы была зарегистрирована в США в 1919 г., когда из 13 заболевших у 12 (включая двух врачей и одну медсестру) смерть наступила прежде, чем. удалось распознать болезнь и остановить ее распространение с помощью изоляции больных. Случаи заболевания первичной чумной пневмонией наблюдались также при заражении от домашних кошек, погибших от пневмонической формы Чумы.

Этиология. Yersinia pestis — представитель семейства энтеробактерий. Это плеоморфная, грамотрицательная, неподвижная аэробная палочка, оптимум роста которой наблюдается при 28 °С. Микроорганизм растет хорошо, но медленно на обычных питательных средах, поэтому посевы не следует удалять ранее чем через 72 ч культивирования. Будучи слабо грамотрицательной, Y. pestis лучше всего окрашивается красителями Гимзы и Вейсона, имеет рельефную биполярную структуру, напоминающую английскую булавку. Возбудитель является факультативным внутриклеточным паразитом, вирулентность которого опосредуется V- и W-антигенами, обеспечивающими резистентность микроорганизма внутриклеточному фагоцитарному киллингу. В то же время продуцируемая микробом фракции I (капсульный антиген) частично защищает его от фагоцитоза полиморфно-ядерными лейкоцитами. К другим факторам вирулентности относятся пестицин, фибринолизин, коагулаза и липополисахаридный эндотоксин. Продукция V- и W-антигенов опосредована плазмидами, зависит от наличия кальция и может отражать ответную реакцию Y. pestis на часто наблюдающуюся внутриклеточную локализацию. У возбудителя не установлено отдельных серотипов, но биотипы antigua, orientalis и mediaevalis имеют определенное географическое распространение, которое предположительно отражает их участие в предшествующих эпидемических вспышках. Микроб относительно устойчив к высыханию и может в течение многих месяцев сохранять жизнеспособность в холодных сырых условиях, в таких как почва звериных нор. Устойчивость к антибиотикам может быть индуцирована в лабораторных условиях. Из клинического материала были выделены стрептомицино- и тетрациклиноустойчивые штаммы.

Патогенез. Возбудитель внедряется в кожу при укусе блохи, мигрирует в регионарные лимфатические узлы, где захватывается (но не умерщвляется) мононуклеарными клетками. Внутриклеточное размножение возбудителя приводит к развитию инкапсулированных образований, содержащих фракцию 1 протеина; вырабатываются и другие токсины. Острая ответная воспалительная реакция развивается в лимфатическом узле в течение 2—6 дней. На этой стадии микроорганизмы относительно резистентны к фагоцитозу полиморфно-ядерными лейкоцитами за счет защитного эффекта капсулы, содержащей фракцию 1 (капсульный антиген), и из-за недостатка специфических антител опсонинов. Характерно, что затем развивается геморрагический некроз лимфоузлов, при котором большое количество бактерий получает возможность выделяться в кровоток и внедряться в другие органы. Распространение инфекции по лимфатической системе приводит к вовлечению в процесс как поверхностных лимфатических узлов в месте внедрения инфекционного агента и селезенки, так и лимфатических узлов брюшной полости,

средостения или прикорневой зоны. Легкие поражаются вторично в 10—20 % наблюдений. Обычно в них развивается быстропрогрессирующая распространенная пневмония, часто сопровождающаяся образованием плеврального выпота. Ранняя острая воспалительная реакция сопровождается долевым уплотнением и геморрагическим некрозом, и, если не наступает смерть, прогрессирование процесса может привести к формированию абсцесса. В сосудах легких, в гломерулах и в сосудах кожи и других органов могут формироваться обширные фибриновые тромбы. Как вторичное проявление может развиться острый респираторный дистресс-синдром взрослых или резкое повышение давления в легочной артерии. Часто наблюдаются перикардиты с небольшим количеством серозно-гнойного экссудата, а в поздних стадиях нелеченой бактериемической чумы может развиться менингит. У 5—15 % больных на ранних стадиях болезни отмечается поражение кожи (преимущественно в области конечностей), проявляющееся образованием петехий и геморрагии, обусловленных тромбоцитопенией и васкулитами. На поздних стадиях болезни в бубонах выявляется флюктуация, а иногда развивается суперинфекция другими бактериями. Во время чумного сепсиса может проявиться эндотоксинемия, в результате которой развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) или эндотоксиновый шок.

Клинические проявления. Инкубационный период при бубонной чуме с момента укуса блохи до начала болезни составляет от 2 до 7 дней. Хотя многие больные не помнят о контакте с насекомым, на месте укуса может быть обнаружен маленький струп. Больные обращаются за медицинской помощью в связи с появлением болезненного бубона и повышением температуры тела, сопровождающихся головной болью, прострацией, болями в брюшной полости. Бубон, болезненный, увеличенный лимфатический узел или конгломерат из нескольких узлов, имеет диаметр от 1 до 10 см и у 70 % больных локализуется в паховой области. Кроме того, бубоны могут развиваться в области подмышечных или шейных лимфоузлов или поражать лимфоузлы нескольких локализаций одновременно. Бубоны обычно чрезвычайно болезненны, не спаяны с кожей или подлежащими тканями, а покрывающая их кожа часто бывает эритематозной. Лихорадка и ознобы являются важными симптомами заболевания, иногда они на 1—3 дня опережают появление бубонов. Более чем у половины больных отмечаются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся болями в области живота, нередко исходящими из пахового бубона и сопровождающимися анорексией, тошнотой, рвотой и диареей, иногда с кровью. Кожные петехий и кровоизлияния отмечаются у 5—50 % больных, и на поздних этапах' болезни они могут быть обширными. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание в субклинической форме отмечается в 86 % случаев. В том числе у 5- 10 % из них этот синдром сопровождается выраженными клиническими проявлениями в виде гангрены кожи, пальцев конечностей, мужского полового члена. Нелеченая бубонная форма чумы может привести (без вовлечения в процесс других органов и систем) к генерализованному сепсису, прострации, гипотензии и смерти в течение 2— 10 последующих дней. У некоторых больных имеются выраженные признаки сепсиса без выявляемого бубона. Это особая форма бубонной чумы, при которой вовлечение в процесс лимфатической системы ограничено глубокорасположенными ее структурами или бубоны настолько малы, что могут оставаться незамеченными на фоне резко выраженных симптомов инфекции. Септицемическая форма заболевания может быстро прогрессировать, сопровождаясь ознобом, лихорадкой, учащением пульса, сильной головной болью, тошнотой, рвотой, бредовым состоянием; смерть может наступить в течение 48 ч. При таком молниеносном сепсисе бактериемия настолько сильно выражена, что возбудитель легко обнаруживается при окраске по Граму светлого слоя кровяного сгустка.

Наряду с лимфатической системой наиболее часто в процесс вовлекаются легкие; у 10—20 % больных развивается вторичная пневмония. На 2—3-й день заболевания на фоне минимальных инфильтративных изменений в лёгких появляются кашель, лихорадка, тахипноэ. Позднее эти симптомы быстро нарастают н усиливаются, развивается выраженная одышка, появляются кровянистая мокрота, признаки дыхательной недостаточности. Возможно вовлечение в воспалительный процесс нескольких долей легкого с различной степенью консолидации. Мокрота изобилует Y. pestis и высококонтагиозна при диссеминации образующихся во время кашля воздушно-капельных аэрозолей. Первичная чумная пневмония —

молниеносное заболевание; период от первичного контакта с инфекцией до смертельного исхода составляет от 2 до 6 дней. Как проявление чумного сепсиса может развиться острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS), характеризующийся несердечным отеком легких, аноксемией и дыхательной недостаточностью. Это состояние трудно отличить от чумной пневмонии, и единственным дифференциальным признаком является отсутствие в случае ARDS бактерий в секрете дыхательных путей. Несмотря на соответствующую антимикробную и поддерживающую терапию как при пневмонии, вызванной Y. pestis, так и при дистресс-синдроме, смертность превышает 75 %. Значительно реже наблюдается выраженная прикорневая аденопатия, как самостоятельная форма заболевания, так и в сочетании с бактериемией.

Иногда у больных чумой отмечается очень слабовыраженная форма заболевания, проявляющаяся главным образом невысокой температурой и аденопатией. К этой группе относятся больные с тонзиллярной формой чумы, у которых имеются положительные результаты посева из гортани, отмечаются серологическая конверсия и минимальные клинические проявления болезни. К другим более редким поздним осложнениям относятся персистирующая гектическая лихорадка на фоне адекватной терапии; флюктуация и спонтанное дренирование бубонов; распад легочной ткани с формированием абсцессов.

Лабораторные исследования. За исключением определенных целенаправленных лабораторных исследований, применяемые лабораторные тесты оказываются малоэффективными в диагностическом плане. Обычно выявляются полиморфноядерный лейкоцитоз 15—20-. 10^9/л, а также токсические изменения клеток белой крови. Изредка обнаруживается лейкоподобная реакция с более 100 • 10^9/л клеток. Обычно наблюдается умеренное повышение уровня сывороточной глутамикощавелевоуксусной трансаминазы, но остальные функциональные показатели печени остаются в пределах нормы. Нередко выявляются признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания с низким количеством тромбоцитов, частичным увеличением тромбопластинового времени и появлением в крови продуктов расщепления фибрина. Электрокардиограмма обычно не изменена, но может выявлять отклонение оси сердца вправо и остроконечный зубец *P,* указывающие на развитие острого легочного сердца. На рентгенограмме органов грудной клетки выявляются инфильтраты, часто сопровождающиеся плевральным выпотом, характеризующие наличие у больного первичной или вторичной чумной пневмонии. У больных с острым респираторным дистресс-синдромом на рентгенограмме обнаруживаются признаки отека легких. При менингитах исследование спинномозговой жидкости позволяет выявить полиморфно-ядерный плеоцитоз, низкий уровень сахара, повышенное содержание белка и грамотрицательных коккобацилл. Посев спинномозговой жидкости более достоверен, так как позволяет выделить возбудитель.

Клиническое подозрение на наличие у больного бубонной чумы может быть подтверждено с помощью аспирации содержимого бубона иглой и непосредственной окраски мазков из аспирата. Диагноз можно считать верифицированным, если при окраске красителями Вейсона или Гимзы в мазке обнаруживаются характерные биполярно окрашенные микроорганизмы, напоминающие английскую булавку. С помощью иммунофлюоресцентной окраски антител диагноз получает специфическое подтверждение приблизительно в 80 % наблюдений. Культуральные исследования аспирированного материала, а также мокроты, плевральной жидкости и крови дают высокий процент положительных результатов. В случаях септицемии Y. pestis может быть обнаружена при микроскопическом исследовании мазков из светлого слоя кровяного сгустка. В реакциях связывания комплемента, гемагглютинации или непрямой иммунофлюоресценции на 2-й неделе заболевания отмечается 4-кратное и более увеличение титра антител.

Диагностика. Бубонную чуму можно заподозрить у больного с лихорадкой и болезненной адеиопатией, в анамнезе которого удается выявить указания на наличие контакта с дикими животными в эндемичных зонах, хоя при этом и возможны ошибки. Лихорадка и болезненный паховый бубон могут быть проявлением венерической гранулемы или сифилиса, или же, при более тяжелой форме, острого живота, в частности ущемленной паховой грыжи, аппендицита или перфорации какого-либо внутреннего органа. Боли в брюшной полости и кровянистые испражнения необходимо дифференцировать с аналогичной симптоматикой при

бактериальной дизентерии и других острых диареях. Необходимо также проводить дифференциацию от лимфаденитов подмышечной и шейной локализации, острого стафилококкового или стрептококкового лимфаденита, туляремии, болезни кошачьих царапин, венерической гранулемы и сифилиса. При бубонно-септической форме чумы с незначительным увеличением лимфоузлов или при полном отсутствии такового необходимо иметь в виду тифоидную лихорадку или бактериемию, обусловленную другими причинами. Первичная или вторичная пневмоническая форма чумы может симулировать бактериальную пневмонию любой этиологии.

При подозрении на чуму диагностические мероприятия должны быть направлены прежде всего на получение аспирата из бубона с проведением адекватных микроскопических и культуральных исследований этого материала, а также на посевы крови и всевозможного другого патологического материала. Посевы ни в коем случае не должны быстро удаляться, так как возбудитель чумы растет медленно и видимый рост его может появиться только через 48—72 ч. Повышение титра антител выявляется серологическими методами в реакции гемагглютинации с 5-го дня болезни и достигает пика к 14-му дню. Более новые серологические методы, такие как иммуноферментный тест, хорошо коррелируют со стандартным методом пассивной гемагглютинации в отношении чувствительности и являются более быстрыми.

Лечение. В случае подозрения на чуму, основанном на клинической симптоматике или эпидемиологических данных, лечение должно быть начато немедленно, еще до завершения диагностических исследований. Антибактериальное и поддерживающее лечение снижает смертность от бубонной формы чумы на 40—100%, от пневмонической формы — на 5-10 %. Эффективными при чуме антибиотиками являются стрептомицин, тетрациклин и левомицетин. Стрептомицин первоначально следует назначать в дозе 7,5-15 мг/кг внутримышечно каждые 12 ч; тетрациклин, применяемый внутривенно в дозе 5—10 мг/кг через каждые 6 ч, можно назначать одновременно со стрептомицином, при понижении температуры прием стрептомицина прекращают. Более высокие дозы антибиотиков, даже у больных с тяжелыми формами заболевания, не более эффективны, чем обычные. Тетрациклин следует продолжать применять в течение 3-4 дней после понижения температуры тела. Больным с более легкой формой заболевания можно назначать тетрациклин перорально или внутривенно в дозе 5—10 мг/кг через 6 ч. У больных с менингеальными формами вместо тетрациклина следует применять левомицетин в дозе 12,5-25 мг/кг внутривенно с интервалом в 6 ч, так как этот препарат лучше проникает в центральную нервную систему. Лекарственно-устойчивые формы возбудителя выявляются редко, в этом случае можно использовать гентамицин, который столь же эффективен, как и стрептомицин. В целях профилактики при контактах следует применять перорально тетрациклин или триметоприм — сульфаметоксазол в течение 5 дней. Местное лечение бубонов не показано до тех пор, пока не появляется флюктуация или не происходит спонтанное дренирование бубона. В этих случаях следует произвести культуральное исследование содержимого бубона с целью выявления стафилококков. Больным с чумной пневмонией или острым респираторным дистресс-синдромом по жизненным показаниям может потребоваться применение искусственной вентиляции.

Профилактика. Лица, работающие в эндемичных по чуме районах или в лабораториях с культурой Y. pestis, должны подвергаться вакцинации убитой формалином вакциной из целых бактериальных клеток чумной палочки. Однако в связи с нестойкостью создаваемого вакциной иммунитета ревакцинацию следует повторять каждые 6 мес. Лицам, посещающим эпидемически неблагополучные по чуме районы, рекомендуется профилактически принимать тетрациклин или триметоприм — сульфаметоксазол. При предположительном диагнозе чумной пневмонии больных следует поместить в респираторный изолятор. В случаях бубонной формы чумы существенной мерой предосторожности является простое мытье рук. Лицам, контактировавшим с больным пневмонической формой чумы, необходимо проводить профилактику тетрациклином по 250 мг 4 раза в день перорально и обращать особое внимание на развитие респираторных симптомов или появление лихорадки. Вероятно благодаря таким мерам предосторожности в течение многих лет в стране не наблюдается распространения первичной пневмонической формы чумы.

Постоянно существует риск распространения чумы среди популяции город-

ских крыс при передаче ее от лесных грызунов. Предупреждение инфекции зависит от состояния борьбы с популяциями городских крыс, изгнания их из жилищ, так же как и выявления лесных грызунов и их хищников. Участники пикников, путешественники и другие лица, направляющиеся в эндемичные по чуме районы в весенне-летний сезон, должны быть предупреждены о потенциальной опасности чумы. Они должны избегать прикосновения к тушкам погибших грызунов или к слабым больным животным и в то же время следить за состоянием своих домашних животных, ограничивая их контакты и применяя пудры, отпугивающие блох. Не существует никаких практических мер по ликвидации чумы в очагах ее распространения среди диких грызунов. Важно добиться как можно более полного уничтожения нор грызунов вблизи от сельских жилищ в эндемичных районах, что достигается с помощью химических веществ, вызывающих гибель грызунов, и чему должна предшествовать борьба с насекомыми для предотвращения их перемещений и распространения.

Другие инфекции, вызываемые иерсиниями

Этиология. Y. enterocolitica и Y. pseudoluberculosis — не ферментирующие лактозу грамотрицательные аэробные бактерии, так же как Y. pestis, являются представителями семейства энтеробактерий. Оба микроорганизма растут медленно на питательных средах, используемых для выделения других кишечных бактерий. Выявление иерсиний может быть повышено при применении холодового обогащения и инкубации при температуре 20—25 °С. Однако холодовое обогащение требует охлаждения в рефрижераторе в течение нескольких недель и редко применяется при диагностике инфекции у отдельных лиц. Штаммы разных видов иерсиний могут быть дифференцированы между собой и от Y. pestis на основании серологических реакций и биохимических тестов, а также чувствительности к антибиотикам. Так же как и возбудитель чумы, эти" виды иерсиний вырабатывают W- и V-факторы вирулентности, кроме того, у Y. pseudotuberculosis вирулентность связана со способностью этого микроорганизма к внутриклеточному переживанию. Оба микроба продуцируют эндотоксин, а Y. enterocolitica вырабатывает также термостабильный энтеротоксин, вызывающий пищевые токсикоинфекции. У обоих типов иерсиний существует большое число серотипов, обусловливающих инфекции у разных видов животных, но большинство инфекций человека вызывается ограниченным числом штаммов.

Клинические проявления. Несмотря на то что инфекции, вызываемые Y, enterocolitica, наиболее широко распространены в северной Европе и Северной Америке, они встречаются во всем мире и составляют приблизительно I 3 % всех случаев острых бактериальных энтеритов. Хотя источник заболевания часто остается неустановленным, имеются сообщения о вспышках заболевания, связанных с приемом пищи или воды. Наиболее часто наблюдается распространение инфекции от человека к человеку и от животного к человеку. В зависимости от возраста заболевшего проявления инфекции варьируют. У младенцев и детей раннего возраста преобладающим симптомом является острая водянистая диарея, продолжающаяся от 3 до 14 дней. У 5 % детей в испражнениях выявляется кровь. У детей более старшего возраста и молодых людей отмечается болевой синдром в правом нижнем квадранте брюшной полости, сопровождающийся повышением температуры тела и лейкоцитозом и неотличимый от острого аппендицита. У взрослых лиц, особенно у женщин в возрасте старше 40 лет, через I—2 нед после развития энтерита может появиться узловатая эритема. У взрослых больных возможно развитие артритов, поражающих какой-либо один сустав (коленный, другие суставы конечностей) и возникающих на фоне энтерита или независимо от него. В редких случаях развиваются тяжелые инвалидизирующие гнойные артриты. У 65 % больных, страдающих артритами, антигены гистосовместимости относятся к группе HZA-B27. Y. enterocolitica часто вызывает бактериемию, главным образом у лиц, имеющих какое-либо сопутствующее заболевание, в частности сахарный диабет, тяжелую анемию, цирроз или злокачественную опухоль. Для септицемической формы болезни характерны головные боли, лихорадка, боли в брюшной полости с диареей или без нее, развитие абсцессов в разных органах. Во время вспышки

иерсиниоза, вызванного инфицированным молоком, у взрослых больных наблюдали развитие обусловленных Y. enterocolitica экссудативных фарингитов.

Псевдотуберкулез — редкое заболевание, заражение которым происходит от человека, домашних или диких животных преимущественно при фекально-оральном механизме передачи. Большинство случаев заболевания носят спорадический характер; поражаются молодые люди; мужчины заболевают чаще, чем женщины. Пик инфекции наблюдается в зимние месяцы и соответствует сезонному пику заболеваемости животных. После заглатывания возбудитель пенетрирует слизистую оболочку подвздошной кишки, проникает в илеоцекальные лимфатические узлы и вызывает острый мезентериальный аденит, сопровождающийся рвотой, болями в области живота и диареей. Как правило, наблюдаются высокий лейкоцитоз и лихорадка. При лапаротомии червеобразный отросток выглядит нормальным, но могут обнаруживаться увеличенные мезентериальные лимфоузлы и воспаление терминальных отделов подвздошной кишки. Осложнения у взрослых людей наблюдаются реже, чем при инфекции, вызванной Y. enterocolitica, однако они могут проявляться в виде артритов, узловатой эритемы и септицемии.

Диагностика. Y. enterocolitica н Y. pseudotuberculosis вызывают аналогичные признаки и симптомы, но поражают различные органы и системы. Первая инфекция характеризуется преимущественно диареей, а вторая — мезентериальными аденитами. Следовательно, Y. enterocolitica вызывает заболевание, аналогичное другим бактериальным диареям, и может быть отдифференцирована от них с помощью микробиологических методов. Лабораторное выявление возбудителей требует специальной техники культивирования. Наилучшим материалом для диагностических исследований по выявлению возбудителей являются испражнения больных энтеритами, атипичными аппендицитами, узловатой эритемой или реактивными артритами. При наличии клинических показаний необходимо производить культуральные исследования фарингеальных экссудатов, перитонеальной и других жидкостей организма. Титры антител в реакции гемагглютинации достигают пиковых значений к 8—10-му дням болезни и остаются повышенными в течение 18 мес после выздоровления. Могут иметь место перекрестные реакции с некоторыми антигенами бруцелл, сальмонелл и холерного вибриона. Наличие Y. pseudotuberculosis также устанавливается на основании культуральных исследований испражнений и мезентериальных лимфоузлов.

Лечение и **профилактика.** Y. enterocolitica чувствительна in vitro к аминогликозидам, левомицетину, тетрациклину, триметроприм — сульфаметоксазолу и цефалоспоринам третьего поколения, но, как правило, устойчива к препаратам группы пенициллина и цефалоспоринам первого поколения. Однако эффективность антимикробной терапии не установлена, так как большинство энтеритов излечиваются самопроизвольно. В то же время больных с тяжелыми формами заболевания или с септицемией необходимо лечить, потому что лечение может существенно сократить продолжительность заболевания и период освобождения организма от возбудителя. Y. pseudotuberculosis чувствительна к ампициллину, тетрациклину, левомицетину и цефалоспоринам. Контрольных клинических испытаний, которые могли бы продемонстрировать эффективность лечения, не проводилось, но несмотря на.это больные с септицемической формой болезни должны получать ампициллин или тетрациклин, так как тяжелые формы инфекции сопровождаются высокой смертностью. Профилактика включает в себя гигиенические мероприятия, такие как тщательное и аккуратное приготовление пищи, использование чистой питьевой воды, мытье рук во избежание распространения инфекции среди членов семьи или через другие контакты.

Инфекция, вызванная пастереллами

Pasteurella multocida — мелкая, аэробная грамотрицательная, биполярно-окрашенная коккобацилла, отдаленно относящаяся к иерсиниям, но отличающаяся от них микробиологическими характеристиками и клиническими проявлениями вызываемой инфекции. Три родственных вида этого микроорганизма (P. haemolytica, P. pneumotropica и P. ureae) вызывает спорадические заболевания у людей. Все возбудители хорошо растут на обычных питательных средах (за исключением агара Mac Conley), выделяют эндотоксин и чувствительны к пенициллину, цефа-

. лоспоринам последних поколений, препаратам группы тетрациклина и левомицетину, но обладают различной степенью устойчивости к аминогликозидам и эритромицину. P. multocida — представитель нормальной микрофлоры желудочно-кишечного и респираторного тракта многих диких и домашних млекопитающих и птиц. Носительство этого микроорганизма среди собак и кошек колеблется от 50 до 90 %.

Микроорганизм вызывает септицемию и пневмонию у домашних животных и наиболее часто служит причиной инфекций, возникающих у людей после укусов или царапин, особенно кошек и собак. Как правило, кожные раневые инфекции развиваются быстро (от 1 до 2 дней), сопровождаются сильной болью, лихорадкой, нагноением, развитием целлюлита и аденита в окружающих тканях. Осложнения проявляются в виде абсцессов, воспалений сухожильных влагалищ, остеомиелитов и септических артритов. Другими наиболее частыми формами поражения, вызываемого P. multocida, являются пневмонии, острые или хронические бронхиты и синуситы. Инфекции развиваются у лиц, страдающих другими, респираторными заболеваниями, и могут не зависеть от контактов с животными. Бактериемия сопровождает легочную инфекцию или развивается на фоне абдоминальных абсцессов, менингитов, эндокардитов и урогенитальной инфекции.

Заболевание должно быть заподозрено у человека после укуса каким-либо животным. Ни характер раны, ни локализация и проявления со стороны любого другого органа, вовлеченного в процесс, не являются патогномоничными и часто напоминают инфекцию, вызванную стафилококками, стрептококками, или болезнь кошачьих царапин. Диагноз должен быть подтвержден лабораторной идентификацией Pasteurella spp. Лечение парентеральным введением пенициллина или тетрациклина обычно оказывается эффективным, но значение профилактических мер при укусах не доказано.

Список литературы

Чума

Barnes A. M., Poland J. D. Plague in the United States, 1983 — Centers for Disease Control Surveillance Summaries, Publication 33 (no 1SS), 1984.

Butler T. A clinical study of bubonic plague: Observations on the 1970 Vietnam epidemic with emphasis on coagulation studies, skin histology, and electrocardiograms. — Amer. J. Med., 1972, 53, 268.

Kaufman A. F. et al. Public health implications of plague in domestic cats. — Amer. J. Vet. Assoc, 1981, 179, 875.

Reed W. P. et al. Bubonic plague in the Southwestern United States — A review of recent experience. —Medicine, 1970, 49, 465.

Tomich P. Q. et al. Evidence for the extinction of plague in Hawaii. — Amer. J. Epidem., 1984, 119, 261.

P. multocida

Weber D. J. et al. *Pasteirella multocida* infections: Report of 34 cases and review of the literature. -- Medicine, 1984, 63, 133.

Yersinia

Boyce J. M. Yersinia species. — In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 2d ed./Eds. G. L. Mandell et al. New York: Wiley, 1985, 1296- 1301.

Brubaker R. R. The Vwa[1] virulences factor of yersiniae: The molecular basis of the attendant nutritional requirement for $Ca^{4"}$* — Rev. infect. Dis., 1983, 5(Suppl 4), S748.

Tacket C. O. et al. *Yersinia enterocolitica* pharyngitis. — Ann. intern. Med., 1983, 99, 40.

Tertti R. et al. An outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* infection. — J. infect. Dis., 1984, 149, 245.

ХОЛЕРА

Чарльз К. Дж. Карпентер (Charles C. I. Carpenter)

Определение. Холера — это острое заболевание, возникающее в результате колонизации тонкой кишки холерными вибрионами. Болезнь характеризуется эпидемическим распространением и развитием в тяжелых случаях массивной диареи с быстрой потерей внеклеточной жидкости и электролитов.

Этиология и эпидемиология. Холерный вибрион — изогнутая аэробная грамотрицательная палочка с одним полярным жгутиком. Она весьма подвижна и имеет как О-, так и Н-антигены. Серологическая идентификация основана на различиях в антигенном составе полисахаридов О-антигенов.

В течение 150 лет холера была эндемичным заболеванием в дельте Ганга в Западной Бенгалии и в Бангладеш и часто вызывала эпидемии в южных и юго-восточных районах Азии. Последняя, седьмая пандемия холеры, в 1961—1981 гг., началась на Целебесе и распространялась на север до Кореи и на запад до всех стран Африки и южных районов Европы. Последняя крупная вспышка холеры в западном полушарии отмечалась в 1866—1867 гг. Однако в прибрежных районах Техаса и Луизианы с 1978 г. более чем у 40 человек была диагностирована холера, вызванная возбудителем серотипа Инаба. Спорадические случаи регистрировались после употребления недостаточно обработанной пищи из морских продуктов, выловленных в заливе у побережья Луизианы. Кроме того, описана крупная вспышка (44 случаев) холеры в результате загрязнения питьевой воды на нефтепромыслах побережья залива. С 1900 г. в остальных странах западного полушария был зарегистрирован только один случай холеры.

Возникновение большинства эпидемий четко связано с водным фактором, однако распространению болезни в бытовых условиях способствует также прямое загрязнение пищи инфицированными фекалиями. Низкий санитарный уровень является основным условием заражения холерой, однако индивидуальные характеристики человека, такие как относительная или абсолютная ахлоргидрия, также играют важную роль в восприимчивости к инфекции. В эндемичных районах холера поражает преимущественно детей; в сельских районах Бангладеш заболеваемость у детей в возрастной группе 1—5 лет в 10 раз выше, чем у подростков в возрасте старше 14 лет. Однако, когда болезнь распространяется в ранее свободные от нее районы, заболеваемость по крайней мере на первом этапе одинакова среди взрослых и детей.

У небольшого числа лиц пожилого возраста, перенесших холеру, отмечается формирование состояния хронического носительства возбудителя в желчном пузыре. Однако до сих пор неизвестны причины ежегодных эпидемий холеры в дельте Ганга, периодических вспышек ее в остальных районах южной и юго-восточной Азии, равно как и возникающих время от времени глобальных пандемий.

Патогенез. Холерный вибрион продуцирует белковый энтеротоксин, ответственный за все известные патофизиологические нарушения при холере. Этот энтеротоксин, имеющий молекулярную массу 84 000, стимулирует аденилатциклазу в клетках кишечного эпителия, в результате чего увеличивается содержание внутриклеточного циклического аденозин-3',5'-монофосфата, что ведет к секреции изотонической жидкости всеми отделами тонкой кишки. Вызванная энтеротоксином секреция электролитов происходит при отсутствии каких-либо видимых повреждений клеток кишечного эпителия или клеток эндотелия капилляров lamina propria. При холере фекалии больного почти изотоничны, концентрация в них натрия и хлоридов несколько понижена, концентрация бикарбоната повышена примерно в 2 раза, а калия — в 3—5 раз по сравнению с плазмой крови. В основе патофизиологических нарушений при холере лежит потеря внеклеточной жидкости, приводящая к гиповолемическому шоку, ацидозу вследствие дефицита щелочей, и прогрессирующая потеря калия. Холерный вибрион не проникает в кишечную стенку, при этом данных о том, что энтеротоксин у человека поражает какие-либо другие органы, кроме тонкой кишки, нет.

Клинические проявления. Инкубационный период продолжается обычно от

12 до 48 ч. Заболевание начинается остро,с водянистой, обычно безболезненной, диареи. В более тяжелых случаях начальный объем стула может превышать 1000 мл, при этом в ближайшие часы от начала заболевания потери изотонической жидкости могут составить несколько литров, что ведет к быстрому развитию глубокого шока. Затем появляется рвота, иногда она предшествует диарее; характерно, что рвота не сопровождается каким-либо напряжением и ощущением тошноты. По мере увеличения потерь солей появляются сильные мышечные судороги и чаще в области икр.

При первом осмотре типичного тяжелого больного с холерой отмечаются цианоз, заостренные черты лица, втянутый живот, сниженный тургор кожи и нитевидный пульс в периферических артериях или отсутствие пульсации. Голос слабый, тонкий, часто чуть слышный, кроме того, появляются тахикардия, гипотензия и тахипноз различной интенсивности. Во время каждой эпидемии встречаются субклинические или легкие случаи болезни, протекающие с умеренными потерями жидкости, не требующие лечения в условиях стационара. При заболеваниях, вызванных штаммом Эль-Тор холерного вибриона, ответственного за большинство пандемий, имевших место в последнее время, соотношение субклинических и клинических случаев холеры превышает 10:1.

Длительность заболевания колеблется от 2 до 7 дней, последующие проявления его зависят от адекватности заместительного лечения электролитами. При экстренном возмещении потерь жидкости и электролитов нормализация физиологических функций происходит достаточно быстро, и летальные исходы встречаются исключительно редко. Основные причины смерти при неадекватном лечении больных — это гиповолемический шок, метаболический ацидоз и уремия в результате острого некроза канальцев.

Лабораторные исследования. При наличии указанных выше клинических признаков у больного во время эпидемий или в эндемичных районах следует немедленно заподозрить холеру. Самым надежным методом идентификации холерных вибрионов является посев пробы фекалий больного на агаровые среды, содержащие желчные соли или желатин—теллурит—таурхолат (ЖТТ) или тиосульфат-цитрат—желчные соли—сахарозу (ТЦЖС). Через 24 ч холерные вибрионы образуют четкие, крупные, плоские желтые колонии. Тип возбудителя определяют в реакции агглютинации со специфическими антисыворотками. У больных с легким течением болезни или у реконвалесцентов вероятность выделения вибрионов может быть увеличена посредством начального обогащения в течение 6 ч в щелочной пептонной воде с последующим пересевом на агаровые среды, содержащие желчные соли, ЖТТ или ТЦЖС. Срочная "предварительная диагностика может основываться на прямом наблюдении иммобилизации вибрионов под воздействием типоспецифической антисыворотки при исследовании в темном поле или с помощью фазово-контрастной микроскопии, или на идентификации возбудителей посредством реакций иммунофлюоресценции.

Лечение. Основой успешного лечения холеры является неотложное и адекватное возмещение потерь в результате диареи солей и щелочей. Вполне удовлетворительный раствор для внутривенного введения можно легко приготовить, если к 1 л апирогенной дистиллированной воды добавить 5 г NaCl, 4 г натрия бикарбоната и 1 г KCl. При наличии коммерческих растворов хорошие результаты дает использование раствора Рингера с добавлением лактата. До восстановления нормального пульса внутривенное вливание растворов проводят со скоростью 50—100 мл/мин. В последующем раствор продолжают вводить в количестве, равном объему теряемых жидкостей. Если не удается с точностью определить объем теряемых жидкостей, внутривенное введение раствора следует проводить с такой скоростью, чтобы поддерживать нормальный пульс на лучевой артерии и нормальный тургор кожи. Визуальный контроль за степенью наполнения шейных вен и аускультация легких помогут избежать гипергидратации. Во время острой стадии болезни следует обеспечить тщательное наблюдение за больным, так как в I-с сутки болезни он каждый час может терять по 1 л изотонической жидкости. Недостаточное или запоздалое возмещение потерь жидкости чаще всего приводит к развитию острой почечной недостаточности. У взрослых больных редко отмечаются признаки тяжелой гипокалиемии, причем потери калия (при отсутствии содержащих калий растворов для внутривенного введения) можно восполнить путем перорального его приема. Однако гипокалиемия может

существенно влиять на тяжесть заболевания у детей, получивших недостаточный курс лечения, поэтому в растворы для внутривенного введения детям следует добавлять калий в дозе 10—13 ммоль/л. Несмотря на то что нормализация состояния фактически всех больных наступает благодаря адекватному внутривенному введению солей и щелочей, значительно уменьшить длительность и интенсивность диареи и возможно ранее прекратить выделения вибрионов с испражнениями можно путем назначения антибиотиков. Наиболее эффективным в этом отношении является тетрациклин внутрь по 500 мг через каждые 6 ч в течение 48 ч. Используют также и другие антибиотики, включая левомицетин и фуразолидон, однако последние, по-видимому, несколько уступают по эффективности тетрациклину.

Поскольку холерный энтеротоксин не влияет на усиление глюкозой всасывания натрия, восполнение потерь жидкости может быть достигнуто путем орального введения электролитных растворов, содержащих глюкозу. Так как лимитирующим фактором при лечении холеры как во время эпидемий, так и в эндемических условиях часто является отсутствие достаточного количества растворов для внутривенного введения, использование схем лечения растворами, пригодными для орального введения, значительно снизило смертность при вспышках холеры во время последней пандемии. Оральный регидратационный раствор (OPP), содержащий 20 г глюкозы (или 40 г сахарозы), 2,5 г NaH_2CO_3, 3,5 г NaCl и 1,5 г KCl в 1 л, очень прост в приготовлении и достаточно эффективен при лечении больных любого возраста. Всемирная организация здравоохранения в 1981 — 1982 гг. распределила в 87 странах примерно 41 млн упаковок с солями для приготовления OPP. Регидратационные растворы в количестве, равном объему потерь жидкости с испражнениями и рвотой, можно назначать внутрь больным с холерой средней тяжести в течение всего периода болезни, кроме того, они достаточно эффективны и при тяжелых формах холеры, после того как больные будут выведены из гиповолемического шока путем внутривенной регидратации. Оральное введение растворов не уменьшает потери жидкости, однако оно обеспечивает поступление раствора электролитов, который всасывается со скоростью, позволяющей в большинстве случаев компенсировать продолжающиеся потери жидкости. Поэтому для успешного лечения больного холерой оральными регидратационными растворами необходим такой же строгий контроль с тщательным определением состояния пульса, тургора кожи, шейных вен, как и при лечении внутривенным введением растворов. При рецидиве клинических признаков обезвоживания следует внутривенно ввести дополнительное количество солевых растворов.

Прогноз. В идеальных условиях **при** неотложной и адекватной регидратации смертность достигает нуля, при этом серьезные последствия встречаются редко. К сожалению, особенно в начале эпидемических вспышек, уровень летальности может достигать 60 %, что свидетельствует об отсутствии в отдаленных районах апирогенных растворов для внутривенного введения, трудностях организации неотложного лечения при наличии большого числа больных в беднейших слоях населения и вынужденных в чрезвычайных условиях терапевтических компромиссах.

Профилактика. Иммунизация стандартной коммерческой вакциной, содержащей 10 млрд убитых вибрионов в 1 мл, обеспечивает только ограниченную (40—60%) защиту в течение относительного короткого (4—6 мес) периода в эндемических районах. Поэтому выезжающим за рубеж американцам проводить вакцинацию не рекомендуется. Единственной надежной защитой от холеры является тщательное соблюдение правил личной гигиены.

Список литературы

Carpenter C. C. I. et al. Clinical studies in Asiatic cholera I—VI. — Bull. Johns Hopkins Hosp., 1966, 118, 165.

Fishman P. H. Mechanism of action of cholera toxin: Events on the cell surface. — In: Secretory Diarrhea/Eds. M. Field et al. Bethesda: American Physiological Society, 1980, 85—106.

Gangarosa E. P. et al. The nature of gastrointestinal lesion and its relation to pathogenesis: a biopsy study. — Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1960, 9, 125.
Hirshhorn N. et al. The treatment of cholera. — In: Cholera/Eds. D. Barua, W. Burrows. Philadelphia: Saunders, 1974, 235.
Johnson J. M. et al. Cholera on a Gulf Coast oil rig. — New Engl. J. Med., 1983, 309, 523.
Mahalanobis D. et al. Oral fluid therapy of cholera among Bangladesh refugees. — Johns Hopkins Med. J., 1973, 132, 197.
Morris J. G. Jr. et al. Non-O group 1 *Vibrio cholerae* gastroenteritis in the United States: Clinical, epidemiologic, and laboratory characteristics of sporadic cases.— Ann. intern. Med., 1981, 94, 656.

ГЛАВА 116

БАРТОНЕЛЛЕЗ

Джеймс Дж. Плорд (fames J. Plorde)

Определение. Бартонеллез (болезнь Карриона) — инфекция, вызываемая Bartonella bacilliformis. В течении заболевания различают две хорошо определенные стадии: острая анемия с лихорадкой, характеризующаяся быстрым развитием и высокой смертностью и получившая название лихорадки Ороя, и доброкачественная форма, сопровождающаяся сыпью, с хроническими кожными очагами поражения, называемая болезнью перуанских бородавок. Каждая из этих двух форм болезни может проявляться в легкой степени. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют бессимптомные случаи заболевания.

Этиология. Bartonella bacilliformis — мелкая, подвижная, аэробная, плеоморфная, грамотрицательная коккобацилла, по Гимзе окрашивается в красновато-фиолетовый цвет. Бартонеллы удается культивировать на обогащенных средах. In vitro микроорганизм проявляет чувствительность к некоторым антибиотикам; не вырабатывает гемолизин.

Эпидемиология. Распространенность бартонеллеза ограничена определенными регионами (доминами) в Андах на территории Перу, Эквадора и Колумбии. Болезнь обнаруживается в районах, расположенных на высоте от 2400 до 8000 футов, в местах обитания кровососущей песчаной мухи Lutzomyia — переносчика инфекции. Хотя основным переносчиком инфекции является L. verrucarum, другие виды также играют в этом определенную роль. Единственными известными резервуарами инфекции являются выздоравливающие больные и лица с бессимптомно протекающим процессом. После исчезновения симптомов заболевания в течение ряда лет сохраняется состояние слабовыраженнои бактериемии, и в эндемичных зонах B. bacilliformis может быть выделена из крови 5—10 % внешне здоровых людей. Эпидемии часто совпадают с иммиграцией населения из свободных от инфекции районов.

Патологические изменения и патогенез. Считается, что проявления болезни отражают общий иммунный статус макроорганизма. У лиц с нарушенным иммунным статусом развивается лихорадка Ороя. Проникая в кровоток, многочисленные бартонеллы склеиваются с эритроцитами, проникают в эндотелиальные клетки капилляров и лимфатических сосудов, где и размножаются. Последующее внедрение возбудителей в эритроциты и размножение в них приводят к фагоцитозу и разрушению их в печени и селезенке. Продолжительность жизни красных кровяных клеток значительно укорачивается, что влечет за собой развитие анемии. Это состояние усиливается нарушением эритропоэза, происходящим уже на ранних этапах болезни. Патогенез гемолитической анемии не установлен. Агглютинины и гемолизины обнаружены не были, а тесты на механическую ломкость эритроцитов дают разноречивые результаты. Внедрение возбудителя в эндотелиальные клетки капилляров и развивающийся в ответ на это отек приводят к окклюзии сосудов и тканевым инфарктам. Возможно, что повреждение ретикулоэндотелиальной функции, развивающееся вторично как результат массивного фагоцитоза эритроцитов, является причиной значительной частоты выделения при лихорадке Ороя сальмонелл и других кишечных бактерий.

По мере развития иммунитета возбудитель почти полностью элиминируется из периферической крови и эндотелия капилляров. После латентного периода бартонеллы вновь обнаруживаются в коже и подкожных тканях, где, несомненно, служат основной причиной развития гемангиоидных очагов болезни перуанских бородавок. Рецидивы болезни Карриона наблюдаются редко, а если и развиваются, то почти неизменно в форме бородавок.

Клинические проявления. Длительность инкубационного периода составляет около 3 нед, но он может быть и более продолжительным. В начале заболевания появляются лихорадка и боли в костях, суставах и мышцах. На этом этапе болезнь часто напоминает инфлюэнцу или малярию, но посевы крови дают положительный результат на наличие бартонелл. После этих продромальных симптомов у больных обычно развивается одна из двух классических форм болезни.

Лихорадка Ороя. Эта форма бартонеллеза характеризуется внезапным подъемом температуры, резкой бледностью, слабостью и стремительным уменьшением числа эритроцитов. Количество их может снизиться в течение 4—5 дней от нормального значения до 1 000 000 в I мм^3. Анемия характеризуется наличием в периферической крови нормохромных макроцитов, резкой полнхромазией и полихроматофилией, присутствием эритроцитов с ядрами, телец Хауэлла — Жолли, колец Кебота и базофильной исчерченности. Может отмечаться также незначительный лейкоцитоз со сдвигом влево. Возбудитель в большом количестве обнаруживается в крови; в окрашенных мазках крови микроорганизмы выявляют в 90 % эритроцитов. К бартонеллезу могут присоединиться сальмонеллез, малярия, амебиаз, туберкулез и другие интеркуррентные инфекции; они играют важную роль в фатальных исходах болезни.

Лихорадка Ороя характеризуется сильными мышечными, суставными и головными болями; терминальными проявлениями болезни являются бессонница, бессознательное состояние и кома. Уровень летальности достигает 50%; больные, не получавшие лечения, умирают в течение 10 дней — 4 нед. При соответствующем лечении больные выздоравливают, но иногда возможно и спонтанное выздоровление, если количество возбудителя в организме уменьшается и температура тела снижается. Число эритроцитов стабилизируется и приближается к нормальным показателям примерно в течение 6 нед с момента начала выздоровления.

Болезнь перуанских бородавок. Эта форма бартонеллеза характеризуется профузными высыпаниями на коже; может развиваться на фоне анемии или при отсутствии каких-либо симптомов заболевания. Бородавки могут быть милиарными, узловатыми, изъязвленными; размер их колеблется от 2—10 мм до 3—4 см в диаметре; окраска варьирует от красной до пурпурной. Так как появление бородавок имеет волнообразный характер, у одного и того же больного одновременно можно обнаружить бородавки разных типов, находящиеся на последовательных стадиях развития. Поражения локализуются главным образом на конечностях и лице, реже на половых органах, коже головы и слизистой оболочке ротовой полости и глотки. Высыпание сопровождается болями, лихорадкой и анемией умеренной степени. Очаги поражения могут персист.ировать от 1 мес до 2 лет. Возбудитель обнаруживается в очагах поражения и высевается из крови.

Диагноз. В эндемичных районах болезнь перуанских бородавок диагностируется с достаточно высокой точностью. Он подтверждается при выявлении окрашенного по Гимзе возбудителя в биоптатах из типичных очагов поражения. В случае лихорадки возбудитель легко обнаруживается в мазках периферической крови. Он может быть выделен при посеве крови на всех стадиях течения заболевания.

Лечение. Лихорадка Ороя сравнительно легко излечивается некоторыми антибиотиками, включая тетрациклин и левомицетин. Применение последнего в дозе 2 г в сутки в течение 7 дней более предпочтительно по сравнению с другими препаратами в связи с тем, что данное заболевание часто сопровождается сальмонеллезной инфекцией. Температура тела нормализуется в течение 48 ч, выздоровление наступает быстро. В случае тяжелой анемии может потребоваться переливанке крови. При бородавчатой форме болезни применение антибиотиков ускоряет инволюцию очагов поражения. Высокоэффективным средством борьбы с ночными песчаными мухами как внутри жилых помещений, так и вне их служит

ДДТ. Средства индивидуальной защиты представлены инсектицидными препаратами и специальными сетками, натягиваемыми над кроватями.

Список литературы

Caudra M. C. Salmonellosis complication in human bartonellosis. — Tex. Rep. Biol. Med., 1956, 14, 97.

Dooley J. R. Haemotropic bacteria in man.— Lancet, 1980, 2, 1237.

Kaye D. et al. Factors influencing host resistance to *Salmonella* infections: The effects of hemolysis and erythrophagocytosis. — Amer. J. med. Sci., 1967, 254, 205.

Ricketts W. E. Clinical manifestations of Carrion's disease. AMA Arch, intern. Med., 1949, 84, 751.

Schultz M. G. Daniel Carrion's experiment. — New Engl. J. Med., 1968, 278, 1323.

ГЛАВА 117

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ЛЕГИОНЕЛЛАМИ

Гарри И. Беги, А. Вильям Паскюлль
*(**Harry** N. **Beat** y, A. William Pasculle)*

Определение. Это острые респираторные инфекции, вызываемые бактериями, относящимися к роду Legionella. Типичным представителем рода является L. pneumophila. Пневмония, вызываемая этим микроорганизмом, носит название болезни «легионеров» и служит прототипом всех инфекций, вызываемых представителями этой группы. В совокупности эти инфекции часто относят к легионеллезам. В то время как различные виды рода Legionella значительно отличаются друг от друга но своим микробиологическим характеристикам, многочисленные разнообразные формы легионеллеза несущественно отличаются от болезни «легионеров» и других клинических проявлений инфекции, вызванной L. pneumophile. Следовательно, многое из того, что мы знаем относительно легионеллеза, исходит из сведений, полученных о болезни «легионеров».

Историческая справка. В июле 1976 г. в Филадельфии была зарегистрирована вспышка тяжелого респираторного заболевания, поразившего преимущественно делегатов съезда Американского Легиона. Первичное исследование не позволило установить какую-либо известную инфекционную или токсическую этиологию заболевания, и поэтому были предприняты всесторонние целенаправленные поиски этиологии и причины вспышки. По мере проведения исследований стало очевидным, что по крайней мере 220 случаев пневмонии, 34 из которых были смертельными, развились из общего источника аэрогенной инфекции, которая присутствовала в течение нескольких дней внутри и в непосредственной близости снаружи одной из гостиниц, в которой размещались делегаты. Было доказано, что инфекционным агентом оказалась ранее неизвестная грамотрицательная бактерия, получившая название Legionella pneumophila.

Серологическими исследованиями было показано, что этот же микроорганизм (или антигенно родственные ему виды) явились причиной и других вспышек респираторных заболеваний. Одна из таких вспышек отмечалась среди обслуживающего персонала во время собрания Членов тайного братства, происходившего в 1974 г. в той же филадельфийской гостинице. Было также установлено, что L. pneumophila служила причиной вспышки внутрибольничной инфекции, развившейся в форме пневмонии в 1965 г. в одной из психиатрических лечебниц Вашингтона. Во время этой вспышки заболело более 80 пациентов, причем у 14 из них заболевание закончилось смертью. Более ранняя вспышка болезни «легионеров», которую удалось идентифицировать, произошла в 1957 г. среди работников предприятия по упаковке мяса в г. Остине штата Миннесота. Заболели 78 человек, двое больных умерли.

Вторую форму заболевания, вызываемого L. pneumophila, идентифицировала, когда было установлено, что причиной эпидемии непневмонического, гриппо-

подобного заболевания, имевшей место в 1968 г. среди служащих н посетителей здания окружного отдела здравоохранения в Понтиаке (Мичиган), послужил именно этот возбудитель.

Использование методов, разработанных для выделения и изучения свойств L. pneumophila, привело к распознаванию ряда родственных микроорганизмов, некоторые из которых способны вызывать заболевания у человека. В 1978 и 1979 г. две вспышки внутрибольничных пневмоний в лечебных учреждениях Питсбурга (Пенсильвания) и Шарлотсвилла (Вирджиния) были отнесены за счет возбудителя, первоначально выделенного в Питсбурге из легочной ткани одного из больных. Этот микроорганизм получил название «возбудитель питсбургской пневмонии». Однако впоследствии было показано, что фенотипически он аналогичен L. pneumophila, но генетически отличается от нее. Этот микроорганизм был назван Legionella micdadei в честь Joseph McDade, впервые выделившего L. pneumophila.

В последующем была установлена связь между группой риккетсиоподобных бактерий, впервые выделенных десятилетия назад, и вновь выявленным родом Legionella. Многие из этих микроорганизмов напоминают L. pneumophila фенотипически, но являются «атипичными» по антигенному составу и генетическим особенностям. Первоначально эти микроорганизмы были отнесены к «атипичным легионеллоподобным организмам», но в настоящее время распределены по отдельным видам рода Legionella. В настоящее время насчитывается 22 различных вида легионелл, включающих 35 серотипов (табл. 117-1).

Этиология. Легионеллы — грамотрицательные аэробные палочковидные бактерии. В клиническом материале имеют вид палочек длиной 0,5 мкм, тогда как на искусственных питательных средах приобретают разнообразную морфологию, включая даже нитевидные формы значительной длины. Большинство видов подвижны и имеют один или два полярно расположенных жгутика, которые оказались антигенно-идентичными у всех видов.

Легионеллы предъявляют многочисленные требования к составу и pH пита-

Таблица 117-1. **Известные виды и серотипы Legionella**

Микроорганизм	Число серотипов	Выделяется от человека	Выделяется из окружающей среды
L. pneumophila	10	Да	Да
L. micdadei	1	Да	Да
L. bozemanii	2	Да	Да
L. dumoffii	1	Да	Да
L. gormanii	1	Да	Да
L. feeleii	2	Да	Да
L. longbeacheae	2	Да	Да
L. jordanis	1	Да	Да
L. oakridgensis	1	Да	Да
L. wadsworthii	1	Да	Да
L. hackeliae	1	Да	Нет
L. maceachernii	2	Да	Да
L. sainthelensi	1	Нет	Да
L. spiritensis	1	Нет	Да
L. jamestownensis	1	Нет	Да
L. santicrucis	1	Нет	Да
L. anisa	1	Нет	Да
L. cherni	1	Нет	Да
L. steigerwattii	1	Нет	Да
L. paresiensis	1	Нет	Да
L. rubrilucens	1	Нет	Да
L. erythra	1	Нет	Да

тельной среды. Наиболее подходящая среда для их выделения из клинического материала — это содержащий древесный уголь агар на дрожжевом экстракте, обогащенный альфа-кетоглютаратом (BCYE-альфа). BCYE-агар — очень богатая питательная среда, которая, однако, не является селективной для легионелл. На этой среде способны расти многие виды бактерий и грибов, в частности Coccidioides immitis. Добавление к среде BCYE-альфа цефамандола, полимиксина и анисомицина превращает среду в полуселективную, которая может быть использована для выделения по крайней мере некоторых видов легионелл из загрязненного патологического материала, например, мокроты. Биохимические различия легионелл несущественны и не могут служить основанием для идентификации различных видов возбудителя. Когда число известных видов было невелико, их удавалось быстро классифицировать с помощью серологических реакций с конъюгатами антител, приготовленными к определенным известным видам легионелл. Среди первых десяти идентифицированных видов перекрестные серологические реакции были очень незначительными и не мешали продукции относительно специфических реагентов. Однако несколько видов, описанных позднее, дают выраженные перекрестные реакции с другими, и до сих пор еще не получены специфические антисыворотки для серологической идентификации всех видов рода Legionella.

В настоящее время идентификация вновь выделенных легионелл на видовом уровне требует изучения гомологичное™ ДНК. Именно на основании таких исследований легионеллы были сгруппированы в 22 известных в настоящее время вида. Их классификация в роду Legionella основывается на фенотипическом сходстве.

Экология и эпидемиология. Заболевание распространено во всем мире. Легионеллы — вездесущие микроорганизмы, которые, как оказалось, составляют часть микробной флоры многих естественных и искусственных водных экологических систем. Они были выделены из разнообразных водоемов от альпийских озер до горячих ключей Йеллоустонского национального парка.

Экологическими нишами микроорганизмов, имеющих наибольшее клиническое значение, являются теплые влажные участки санитарно-технического оборудования (в частности, системы водоснабжения) больших зданий, особенно гостиниц и больниц. Легионеллы были обнаружены в испарительных охладителях больших систем воздушных кондиционеров, и аэрозоли из этих охладительных установок могут переносить микроорганизмы на значительные расстояния прежде, чем они попадут в организм чувствительного к инфекции субъекта. Контаминированные воздушные кондиционирующие системы считают причиной вспышек болезни «легионеров» в Филадельфии и понтийской лихорадки в Мичигане, а также многих внутрибольничных вспышек болезни «легионеров», примером которых служат эпидемии в Берлингтоне, Вермонте и Мемфисе (Теннесси).

Источником этих микроорганизмов могут быть также распределительные системы питьевой воды. Легионеллы могут успешно размножаться в системах горячего водоснабжения зданий. В ассоциации с другими видами бактерий легионеллы растут и размножаются в отстое резервуаров с горячей водой, откуда по системам водоснабжения они могут распространяться в больницы, отели, частные дома. Вода, проходя через контаминированные воронки душа и водопроводные краны, создает бактериальные аэрозоли.

Источником инфекции могут служить также медицинское оборудование и лечебные процедуры с использованием необеззараженной водопроводной воды. Так, L. micdadei были выделены из ультразвуковых распылителей и комнатных увлажнителей воздуха. Вспышки инфекции также связывают с контаминированными горячими ваннами.

Простое присутствие легионелл в водораспределительной системе не всегда приводит к развитию заболеваний среди лиц, потенциально подвергающихся воздействию инфекции. Причины этого еще непонятны, но одна из гипотез заключается в том, что не все штаммы легионелл обладают одинаковой вирулентностью. Вирулентность в свою очередь определяется наличием плазмид.

Инфекция, по-видимому, распространяется через дыхательные пути. При болезни «легионеров» инкубационный период обычно составляет от 2 до 10 дней. Несмотря на то что легионеллы были обнаружены в мокроте больных, передача инфекции от человека человеку не установлена. Наибольшее внимание привле-

кают вспышки болезни, вовлекающие большое число людей и развивающиеся при заражении из одного источника, однако ежегодно наблюдаются также сотни спорадических случаев легионеллеза. Заболеваемость может повышаться летом, но затем быстро снижается; инфекция наблюдается на протяжении всего года.

Хотя есть сообщения о заболеваемости болезнью «легионеров» детей, большинство случаев'инфекции отмечается у лиц среднего и пожилого возраста. Курильщики сигарет и'люди, страдающие тяжелыми общими заболеваниями, такими как хроническая почечная недостаточность, злокачественные заболевания и иммуносупрессия, более чувствительны к инфекции. Смертность от болезни «легионеров», которая сама по себе является тяжелым заболеванием, требующим госпитализации, составляет около 15 %; среди лиц с иммуносупрессисй она может превышать 50 %.

С помощью реакции непрямых флюоресцирующих антител установлено, что в США менее 5 % практически здоровых людей имеют титр антител к L. pneumophila порядка 1:128 и выше. Однако некоторые исследования, проведенные в ограниченных географических зонах, показали, что у 15 - 25 % населения этих областей имеются аналогичные серологические доказательства наличия значительной экспозиции L. pneumophila или антигеинородственным микроорганизмам. Это позволяет предположить, что в некоторых районах инфекция может быть эндемической.

Патологические изменения и патогенез. Большинство патологических изменений, вызываемых легионеллами, связано с поражением легких. Наиболее полно изучена симптоматика, характеризующая болезнь «легионеров», она отражает также явления, наблюдаемые при инфекциях, вызываемых другими микроорганизмами этого рода. Явные признаки поражения доли легкого почти всегда свидетельствует о наличии сливной пневмонии. Наиболее характерные микроскопические признаки — это массивная экссудация напоминающей белок жидкости и воспалительных клеток в просвет альвеол. В большинстве случаев клеточный компонент экссудата состоит из смеси полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов. Отличительным признаком этой пневмонии является интенсивный лизис воспалительных клеток с накоплением ядерного детрита и фибрина. Альвеолярные перегородки отечны и инфильтрированы воспалительными клетками; гиалиновые мембраны обнаруживаются примерно в 50 % случаев. Воспалительный процесс поражает, как правило, терминальные бронхиолы, тогда как бронхиолы более крупного размера и бронхи остаются интактными. Ни одно из этих патологических изменений не является патогномоничным для поражения легких, вызванного легионеллами, но гистологические изменения достаточно характерны для того, чтобы предположить такой диагноз.

Как правило, легионеллы выявляют в воспалительном экссудате с помощью окраски но Dieterle или теста прямой иммуиофлюоресценции. Другие методы дают менее надежные результаты, хотя L. micdadei можно обнаружить в тканях с помощью окраски на кислотоустойчивость. Было установлено, что микроорганизмы располагаются внутриклеточно, и увеличение их количества сопровождается лизисом воспалительных клеток.

О патогенезе легионеллеза известно мало. Тот факт, что курильщики сигарет более чувствительны к инфекции, чем некурящие люди, позволяет предположить, что определенную роль в развитии болезни может играть нарушение функции альвеолярных макрофагов. Экспериментальные исследования показали, что легионеллы могут переживать и пролиферировать в нормальных макрофагах и других клетках, что является весьма важной патогенетической особенностью. Массивный лизис воспалительных клеток и отек интерстициальной ткани указывают на возможность продуцирования токсина возбудителем. Такой микробный токсин может вызывать некоторые клинические симптомы, характерные для этой инфекции.

Клинические проявления. Все возможные проявления болезни неизвестны. Изучены легкие формы респираторного лггионеллеза, но нельзя исключить также возможность развития бессимптомных форм инфекции, которые объясняют наличие повышенных титров антител у здорового населения. Вспышка болезни в Понтиаке (Мичиган) характеризовалась острым началом и коротким течением гриппоподобного синдрома умеренной тяжести, сопровождавшегося лихорадкой, миалгией и головными болями. Легионеллез с подобной симптоматикой был отне-

сен к «Понтйакской лихорадке» и до тех пор, пока не была описана вспышка инфекции, вызванная L. feeleii, считалось, что он вызывается исключительно L. pneumophila.

Наиболее характерным проявлением легионеллёза является пневмония, настолько серьезная, что требует госпитализации больного. Никаких клинических различий между инфекциями, вызванными легионеллами разных видов, а также между легионеллезом и другими формами пневмоний не выявляют. В типичных случаях болезни «легионеров» отмечают недомогание и слабую головную боль, предшествующие быстрому подъему температуры, которая в течение 24—48 ч повышается до 40 °С почти у 50 % больных; возможен сильный озноб. Сначала появляется умеренно выраженный сухой кашель; затем он усиливается, становится продуктивным и сопровождается выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. Примерно у 20 % больных начинается кровохарканье. К дополнительным симптомам, наблюдаемым несколько реже, относятся одышка, плевральные и мышечные боли. У 25 % больных в процесс вовлекается желудочно-кишечный тракт, появляются тошнота и рвота, диарея, боли в области живота. У небольшого числа больных эти симптомы преобладают. В ряде случаев начало легионеллеза более медленное и клинические проявления менее характерны. Эти заболевания могут неправильно диагностироваться до тех пор, пока эпидемиологическая обстановка или тщательная клиническая оценка симптоматики не побудят врачей заподозрить диагноз легионеллеза. Данные физикального обследования неспецифичны для легионеллеза и во многом определяются имеющимися у больного сопутствующими заболеваниями. Распространенными симптомами являются лихорадка, тахипноэ и тахикардия; возможны внезапные приливы крови к лицу, пониженное потоотделение и постепенное развитие состояния прострации. Исследование органов грудной клетки выявляет влажные? хрипы, но признаки уплотнения легочной паренхимы отсутствуют. На рентгенограммах органов грудной клетки выявляют значительно большее вовлечение в процесс легких, чем это можно предположить по результатам физикального обследования.

На протяжении первых 4—6 дней состояние больных прогрессивно ухудшается. Может потребоваться еще 4—5 дней активной антибиотикотерапии, прежде чем появятся признаки выраженного клинического улучшения. Средняя продолжительность лихорадки, по данным одного представительного исследования, составила 13 дней. Рассасывание инфильтратов в легких значительно отстает во времени от улучшения других клинических показателей, нередко наблюдается небольшое рубцевание. У многих больных в течение недель после окончания острой стадии заболевания сохраняются слабость и легкая утомляемость.

Основное осложнение легионеллеза — дыхательная недостаточность. От 20 до 30 % больных, нуждающихся в госпитализации, имеют симптомы выраженной гипервентиляции и гипоксемии. Почти у половины из этих больных прогрессирование болезни приводит к необходимости применения интубации и принудительной вентиляции легких. Среди больных с дыхательной недостаточностью отмечается высокая смертность. В ряде случаев развиваются такие осложнения, как резкое понижение артериального давления и шок с вторичной острой почечной недостаточностью.

Лабораторные исследования. Для большинства больных характерен умеренный гранулоцитоз или нейтропения, но у части из них (около 20%) количество лейкоцитов повышено (примерно 20 • 10⁹/л), СОЭ повышена, отмечается умеренная протеинурия. Возможно развитие обратимой почечной недостаточности и незначительных нарушений функции печени, однако их не всегда можно отнести за счет инфекции.

На ранних этапах заболевания примерно у 65 % больных рентгенограмма органов грудной полости выявляет односторонние инфильтраты легочной паренхимы. В большинстве случаев к моменту наивысшего развития болезни в результате прогрессирования пневмонии процесс распространяется на оба легких. Преобладают неспецифические плохо отграниченные округлые очаги затемнения легочной ткани или диффузно-пятнистые долевые тени. Примерно в 30 % наблюдений отмечаются незначительные плевральные выпоты.

Рутинные бактериологические исследования, включая посевы крови и мокроты, дают отрицательные результаты на наличие возбудителя. В пробах секрета,

полученного из нижних отделов дыхательных путей с помощью транстрахеальной аспирации или других адекватных методов, выявляют большое количество гранулоцитов и альвеолярных макрофагов, но при окраске по Граму микроорганизмов в них не обнаруживают, а посевы на обычные питательные среды роста не дают.

Диагностика. Диагноз легионеллеза наиболее точно устанавливается на основании обнаружения легионелл в респираторных секретах больных при их культуральном исследовании или с использованием иммунофлюоресцентных красителей. Так как в норме не наблюдают колонизации органов дыхания легионеллами, их обнаружение в мокроте служит подтверждением роли этих микроорганизмов в развитии инфекции. Культуральные методы исследования секрета органов дыхания с целью выявления легионелл несколько более чувствительны, чем иммунофлюоресцентная окраска. Наибольшее количество положительных результатов было получено, когда подлежащие исследованию пробы секрета дыхательных путей были защищены от загрязнения микрофлорой ротовой полости. К таким материалам относятся транстрахеальные аспираты, чрескожные аспираты тонкой иглой, жидкость бронхоальвеолярного лаважа. Чувствительность культуральных исследований этих материалов достигает 90 %, так как выделению возбудителя не мешает загрязняющая микрофлора.

При исследовании самопроизвольно выделяющейся мокроты чувствительность культурального исследования снижается за счет двух факторов. Во-первых, загрязняющие материал микроорганизмы могут подавлять рост легионелл на неселективных средах. Более того, селективные питательные среды содержат в своем составе антибиотики, к которым чувствительны различные виды легионелл. Например, L. micdadei не дает интенсивного роста на этих средах вследствие своей чувствительности к цефамандолу, а поэтому посевы материала от больных с инфекцией, вызванной этим видом легионелл, могут дать ложноотрицательные результаты.

Иммунофлюоресцентная окраска менее чувствительна, чем метод посева. Основные трудности в постановке диагноза методом иммунофлюоресцентной окраски создают различия в антигенном составе разных видов легионелл, так как в распоряжении исследователей имеются конъюгаты антител всего к нескольким видам возбудителя: L. pneumophila, L. micdadei, L. bozemanii, L. dumoffii, L. gormanii и L. longbeacheae. Так как известно, что подавляющее большинство случаев легионеллеза вызвано L. pneumophila, при отрицательных результатах прямого иммунофлюоресцентного теста (DFA) следует иметь в виду возможность того, что у данного конкретного больного инфекция может быть вызвана известным, но неопределимым этим методом видом легионелл. Было показано, что при болезни легионеров антигены возбудителя выделяются с мочой. Этот антиген (ы) могут определяться в моче в течение первых 3 дней болезни. Это обстоятельство указывает на потенциальную возможность использования этого теста в целях экспресс-диагностики. Как и все другие серологические методы, используемые при диагностике легионеллеза, указанный тест характеризуется теми же недостатками, а именно: требует большого числа реагентов, с помощью которых можно было бы выявить вес 22 вида и 35 серотипов возбудителя, относящихся к роду легионелл.

Из-за многочисленности антигенов, которые должны быть использованы в серологических реакциях, и неопределенности ответной иммунной реакции на легионеллы, серологические исследования при этой инфекции имеют скорее эпидемиологическую, а не клиническую ценность.

Лечение и профилактика. Хотя исследования, проводимые in vitro, показывают эффективность целого ряда антибиотиков для лечения болезни «легионеров», клинический опыт показал, что наименьший показатель смертности достигается при применении эритромицина в дозе от 0,5 до 1,0 г через каждые 6 ч для взрослых и в дозе 15 мг/кг через каждые 6 ч для детей. Тетрациклин менее эффективен. Рифампицин в лабораторных исследованиях дал достаточно обещающие результаты, но его склонность индуцировать развитие устойчивости ограничивает его потенциальную пользу. Несомненно, что этот препарат следует назначать в сочетании с каким-либо другим лекарственным средством. Так, со все возрастающей частотой у больных с тяжелыми формами болезни, требующих интенсивного лечения, применяется комбинация рифампицина и эритромицина. Однако не было документаль-

но подтверждено, что подобное сочетание более эффективно, чем монотерапиия эритромицином.

Хотя частота смертельных исходов среди больных, получавших лечение эритромицином, невелика, ответная реакция на применение этого препарата часто не очень выражена. Если лечение продолжается в течение по крайней мере 14 дней, рецидивы наблюдаются редко. В случае возникновения рецидивов курс лечения эритромицином следует повторить. Так как тяжесть течения пневмонии при болезни легионеров не всегда требует госпитализации больного или возникает подозрение на микоплазменную или пневмококковую инфекции, эритромицин следует считать препаратом выбора для лечения пневмонии в амбулаторных условиях.

Помимо противомикробной терапии, при болезни легионеров следует использовать и другие формы лечебного воздействия. Выраженная лихорадка, повышенное потоотделение и тахипноэ вызывают массивную потерю жидкости организмом, что может потребовать внутривенного введения жидкостей. В случае гипоксии рекомендуется применение кислорода.

Профилактика легионеллеза зависит от идентификации резервуаров инфекции в окружающей среде и обеззараживания их. Однако эти микроорганизмы настолько широко распространены, что рутинное обнаружение их в окружающей среде при отсутствии заболеваний имеет ограниченную ценность. В лечебных учреждениях более плодотворным с точки зрения определения резервуаров инфекции является активное выявление инфекций, вызванных легионеллами, как лабораторными работниками, так и работниками эпидемиологической службы. При этом необходимо предпринять попытки анализа ситуации: являются ли нозокомиальные заболевания по времени и месту их развития таковыми, что пробы материала, взятые для бактериологического исследования окружающей среды, отобраны рационально. Эпидемиологической оценке с точки зрения их относительного участия в возможном развитии внутрибольничного легионеллеза должны быть подвергнуты все возможные источники, например, оборудование для лечения заболеваний органов дыхания, питьевая вода и др.

Прогноз. Показатель общей смертности от легионеллеза неизвестен. Среди больных пневмонией, нуждающихся в госпитализации, он составляет около 15 %. Наличие у больного осложняющих сопутствующих заболеваний может повысить этот показатель в 2 или 3 раза. У лиц, выздоровевших от легочных форм легионеллеза, обычно не отмечают никаких остаточных проявлений болезни. В то же время неизвестно, приобретают ли они иммунитет к инфекции, вызываемой тем же самым или родственным микроорганизмом.

Список литературы

Bernardini D. L. et al. Neurogenic bladder. New clinical finding in Legionnaires' disease. — Amer. J. Med., 1985, 78, 1045.

Brenner D. J. et al. Ten new species of *Legionella*. — Int. J. system. Bact., 1985, 35, 50.

Garbe P. L. et al. Nosocomial Legionnaires' disease. Epidemiologic demonstration of coling towers as a source. — J. A. M. A., 1985, 254, 521.

Herwaldt L. A. et al. A new *Legionella* species, *Legionella feeleii* species nova, causes Pontiac fever in an automobile plant. — Ann. intern. Med., 1984, 100, 333.

Meyer R. D. Legionella infections: A review of five years of research. Rev. infect. Dis., 1983, 5, 258.

Rudin J. E., Wing E. J. A comparative study of *Legionella micdadei* and other nosocomial acquired pneumonia. — Chest, 1984, 86, 675.

Thornsberry C. et al. (Eds.) *Legionella:* Proceeding of the 2d International Symposium. — Washington: American Society for Microbiology, 1984.

Winn W. C. Jr. et al. The pathology of the *Legionella pneumonias.* -- Hum. Pathol., 1981, 12, 401.

ГЛАВА 118

БОЛЕЗНЬ ОТ КОШАЧЬИХ ЦАРАПИН

Лоуренс Корей (Lawrence Corey)

Определение. Болезнь от кошачьих царапин — инфекция, характеризующаяся безболезненным, иногда нагнаивающимся региональным лимфаденитом, развивающимся после получения царапин или тесного контакта с кошками. На месте внедрения возбудителя обычно обнаруживается местный очаг, и 90 % больных сообщают о наличии царапин или контакта с кошкой.

Этиология. Этиология болезни от кошачьих царапин остается неустановленной. К микроорганизмам, которым ранее приписывали роль возбудителей, относятся кислотоустойчивые бактерии, хламидиоподобные микроорганизмы и вирусы. В настоящее время кандидатом на роль возбудителя болезни является мелкая, плеоморфная, предположительно грамотрицательная бактерия, идентифицированная при импрегнации серебром по Warthin — Starry в лимфатических узлах 25 из 34 больных с клиническими и гистологическими признаками болезни от кошачьих царапин. Наиболее часто микроорганизм обнаруживается в стенках капилляров и в макрофагах, выстилающих синусы или зародышевые центры, значительно реже — в участках нагноения или формирования микроабсцессов. Этот же микроорганизм был обнаружен в биоптате из очагов поражения на коже. Из лимфоузла одного из больных был выделен микроорганизм аналогичных размеров. Предполагаемый возбудитель оказался плеоморфным, неопределенно окрашивающимся по Граму и по всей вероятности относящимся к бактериям рода Rothia. Бактерии этого рода являются частью нормальной орофарингеалыюй флоры. В экспериментах in vitro была установлена чувствительность возбудителя к пенициллину, эритромицину, котримоксазолу (Cotrimoxazole), цефалоспоринам и клиндамицину (Clindamycin). Постулаты Коха не подтверждены в отношении этого микроорганизма.

Эпидемиология. Болезнь известна во многих географических зонах. Наиболее часто она наблюдается осенью и зимой, причем 75 % заболеваний регистрируется у детей. Положительная реакция на кожные пробы с антигеном выявляется у 3—20 % населения. Как установлено на основании анализа положительных реакций на кожные пробы с антигеном, лица, имеющие частые контакты с кошками (ветеринарные врачи или люди, имеющие бытовой контакт), значительно чаще, чем интактныё лица, имеют в анамнезе указание на это заболевание, перенесенное в прошлом. Установлено, что кошки являются только переносчиками инфекции. Животные, как правило, не болеют и дают отрицательные реакции на кожные пробы с антигенами. Семейное распространение этой инфекции, проявляющееся последовательным развитием нескольких заболеваний на протяжении месяцев или лет, позволяет предположить, что кошки служат интермиттируюшими или долговременными носителями инфекции. Развитие сходного синдрома было описано после царапин, нанесенных обезьянами, и повреждений, вызванных неустановленными объектами.

Патологические изменения. Гистопатологичсские изменения лимфатических узлов не имеют специфического характера. Описаны три стадии развития заболевания: в ранних очагах выявляется ретикулоклеточная гиперплазия; в более зрелых очагах формируются гранулемы; в позднем периоде болезни в очагах обнаруживаются микроабсцессы. Гистологический характер изменений сходен с аналогичными, наблюдаемыми при атипичных микобактериальных инфекциях, венерической лимфогранулеме, токсоплазмозе, саркоидозе, бруцеллезе, туляремии и даже болезни Ходжкина.

Проявления. Инкубационный период составляет от 3 до 10 дней. В типичных случаях очаг представляет собой приподнятую, слегка болезненную, незудящую папулу, которая, прогрессируя, образует в течение 2—3 дней везикулы или струпы. Описаны множественные первичные очаги. Очаг часто выглядит как укус насекомого и обычно не побуждает больного обратиться к врачу. Примерно у 40 % больных первичный очаг не выявляется, а у некоторых в анамнезе отсутствует указание на предшествующую травму.

Регионарная лимфаденопатия проявляется в период от нескольких дней до

6 нед после внедрения инфекции. Как правило, аденопатия проявляется в одном каком-либо участке тела и бывает односторонней и асимметричной, в большинстве случаев в процесс вовлекается только один лимфатический узел. Подмышечные, шейные, околоушные, подчелюстные, паховые, бедренные или эпитрохлеарные лимфатические узлы с одной стороны становятся размягченными и болезненными, часто это сопровождается покраснением кожи в области пораженного узла. Иногда лимфатические узлы нагнаиваются, размягчаются и спонтанно дренируются, свищи полностью заживают с формированием на месте их нежных рубчиков. Болезненность лимфатических узлов постепенно уменьшается, а безболезненные плотные, увеличенные лимфатические узлы обнаруживаются пальпаторно в течение нескольких недель или даже месяцев. За редким исключением, генерализованное увеличение лимфоузлов не выявляется, селезенка не пальпируется.

Системные симптомы обычно выражены слабо и проявляются головной болью, лихорадкой и недомоганием, которые в течение нескольких дней ликвидируются. Заболевание может сопровождаться ознобом и повышением температуры тела до 40 °С, но такие проявления крайне редки. У многих больных не отмечается никаких симптомов. Иногда во время начальных стадий болезни появляются транзиторные макулярные или везикулярные высыпания, исчезающие в течение 48 ч. Могут также наблюдаться узловатая эритема и мультиформная или тромбоцитопеническая пурпура.

К другим клиническим формам этой болезни относятся энцефалит, характеризующийся лихорадкой, судорогами, нарушением сознания, невысоким плеоцитозом в цереброспинальной жидкости и повышением содержания белка (эти изменения при выздоровлении обычно нормализуются); железисто-глазной синдром Парино, характеризующийся гранулематозным конъюнктивитом и увеличением гемолатеральных околоушных узлов; мезентериальный лимфаденит; спонтанно излечивающиеся остеолитические костные очаги; тромбоцитопеническая и нетромбоцитоиеническая пурпура. При всех этих синдромах для постановки диагноза болезни от кошачьих царапин необходимо наличие характерных для этой болезни диагностических критериев.

Диагностика. Прежде чем будет подтвержден диагноз болезни от кошачьих царапин, должно быть установлено наличие следующих критериев: сведения о контакте с кошкой; первичный очаг поражения; регионарная лимфаденопатия; положительная внутрикожная проба; гистопатологические изменения, характерные для болезни от кошачьих царапин, в биоптате из лимфатического узла (этот критерий не является обязательным, если есть положительные результаты внутрикожного теста); выявление предположительного этиологического бактериального агента в первичном очаге поражения или лимфатическом узле и неудачи при поисках другого этиологического агента.

Специфическая диагностика основывается на результатах кожной пробы. В США нет стандартного коммерческого антигена для постановки кожных проб. Он приготавливается путем смешивания одной части гноя, аспирированного из пораженного лимфатического узла, с тремя частями изотонического раствора с последующим инактивированием полученной смеси путем нагревания или облучения. Положительная реакция проявляется в течение 24—48 ч как замедленная реакция туберкулинового типа и проявляется уплотнением диаметром 5 мм и более и эритемой размером 10 мм. Хотя активность отдельных партий антигена варьирует, больные, реагирующие на антиген одной партии, обычно реагируют также и на антиген другой партии. Материал для кожных проб можно сохранять в замороженном состоянии. Проба становится положительной через 30 дней после заражения и может сохраняться в течение многих лет. Активность каждой партии антигена необходимо тестировать у больных с верифицированным диагнозом болезни. Могут наблюдаться ложноотрицательные реакции. В то же время приблизительно у 5 % здоровых людей обнаруживается положительная реакция.

К другим изменениям лабораторных показателей относятся небольшой лейкоцитоз ($15 \cdot 10^9$/л), иногда невысокая эозинофилия и повышенная СОЭ.

Болезнь от кошачьих царапин - доброкачественное заболевание с благоприятным прогнозом. Основная трудность заключается в возможности спутать его с другими, более серьезными заболеваниями, сопровождающимися поражением лимфатической системы. К их числу относятся туляремия, туберкулез лимфатической системы, споротрихоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, токсоплазмоз и

бактериальные адениты. То, что аденопатия безболезненна, может спровоцировать подозрение на болезнь Ходжкина или другие лимфомы. Болезнь от кошачьих царапин следует дифференцировать от туляремии, которая иногда передается кошками. Массы, расположенные в области шеи,-могут ошибочно быть приняты за кисты тиреоглоссального протока, дермоидные кисты, кистозные гигромы, аденомы щитовидной и паращитовидной желез, опухоли слюнной железы или каротидного тела, аневризмы, дивертикулы глотки или пищевода, мезодермальные опухоли, а также лимфомы. Для выявления других инфекций используются результаты соответствующих серологических и культуральных тестов; биопсия поможет исключить наличие опухоли. Положительные результаты кожной пробы с антигеном возбудителя болезни от кожных царапин могут избавить от необходимости проведения биопсии.

Лечение. Заболевание излечивается самопроизвольно, симптомы исчезают спонтанно в течение I—2 мес. Иногда аспирация гноя из пораженных лимфоузлов приводит к уменьшению боли. Антибиотики и стероидные препараты неэффективны.

Список литературы

Carithers H. A. et al. Cat-scratch disease: its natural history. An overview based on a study of 1200 patients. — Amer. J. Dis. Child., 1985, 135, 1124.

Carithers H. A. Cat-scratch skin test antigen: Purification by heating. — Pediatrics, 1977, 60, 928.

Elliot D. L. et al. Pet-associated illness. — Wew Engl. J. Med., 1985, 313, 985.

Gerber M. A. et al. The aetiological agent of cat-scratch disease. — Lancet, 1985, 1, 1236.

Lyon L. W. Neurologic manifestations of cat-scratch disease. — Arch. Neurol., 1971, 25, 23.

Margileth A. M. Cat-scratch disease: Bacteria in skin at the primary inoculation site. — J. A. M. A., 1984, 252, 928.

Margileth A. M., Marcy S. M. Cat-scratch disease: Safety of cat-scratch skin test material. — Pediatr. infect. Dis., 1984, 3, 281.

Wear D. J. et al. Cat-scratch disease: A bacterial infection. — Science, 1983, 221, 1403.

РАЗДЕЛ 4
МИКРОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ГЛАВА 119

ТУБЕРКУЛЕЗ

Томас М. Дэниэл (Thomas M. Daniel)

Определение. Туберкулез — хроническая бактериальная инфекция, вызываемая Mycobacterium tuberculosis и характеризующаяся образованием гранулем в пораженных тканях и выраженной клеточно-опосредованной гиперчувствительностью. Болезнь, как правило, локализуется в легких, однако в процесс могут вовлекаться и другие органы. При отсутствии эффективного лечения обычно наблюдается постепенное хроническое прогрессирование болезни, которое в большинстве случаев приводит к смертельному исходу.

Этиология. Mycobacterium tuberculosis, микобактерия туберкулеза, — представитель рода Mycobacterium, в состав которого входят более 30 хорошо изученных и много неклассифицированных видов микобактерий. M. tuberculosis наряду с близкородственным видом M. bovis вызывает туберкулез. M. leprae — этиологический агент проказы (гл. 120) и ряд других видов микобактерий вызывают менее распространенные заболевания человека (гл. 121). Большинство микобактерий непатогенны для человека, и многие из них обнаруживаются в окружающей среде.

Микобактерий различаются по составу поверхностных липидов, обусловливающих кислотоустойчивость. Это означает, что указанные микроорганизмы после окраски не могут быть обесцвечены кислым спиртом. Благодаря наличию этих липидов окраску необходимо проводить при нагревании или с использованием детергентов.

Для того чтобы понять патогенез туберкулеза, необходимо знать, что M. tuberculosis содержит много иммунореактивных субстанций. Поверхностные липиды микобактерий и водорастворимые компоненты пептидогликана клеточной стенки являются важными адъювантами, способными оказывать влияние на течение процесса путем непосредственного первичного воздействия на макрофаги организма хозяина. Возбудитель переживает во внутриклеточной среде макрофагов, и этому внутриклеточному персистированию могут способствовать липиды клеточной стенки, подавляющие фагосомально-лизосомальное расплавление. Микобактерий обладают целым рядом белковых и полисахаридных антигенов, часть из которых являются, вероятно, видоспецифическими, тогда как другие явно проявляют свою антигенность значительно шире - в пределах рода. Туберкулезная инфекция проявляется в представлении антигенов макроорганизму в присутствии адъювантов. Для туберкулеза характерна клеточно-опосредованная гиперчувствительность, которая является важной детерминантой патогенеза болезни.

Эпидемиология. Почти не вызывает сомнения то, что туберкулез был широко распространен в древности. Болезнь была описана европейскими врачами и писателями XVIII и XIX веков. Согласно ранним данным, туберкулезом били вызваны от 25 до 30 % всех смертей среди городского населения Европы. Сегодня туберкулез быстро исчезает в Европе и Северной Америке, но в остальных странах мира он продолжает оставаться важной причиной гибели людей.

В 1984 г. в США было зарегистрировано 22 255 случаев заболевания туберкулезом, заболеваемость составила 9,4 на 100 000 населения в год. В последние годы этот показатель снижался ежегодно на 5-6 %. В 1982 г. в США умерли от туберкулеза 1807 человек. Установлено, что положительные реакции на туберкулин отме-

чаются у 10 000 000 американцев, тогда как среди детей положительно реагируют на туберкулин менее 1 %. В Северной Америке туберкулез является болезнью пожилых горожан с низким уровнем жизни, а также представителей различных национальных меньшинств. Во всех возрастных группах заболеваемость туберкулезом среди лиц негроидной популяции в 2 раза выше, чём среди представителей европеоидной популяции. Среди иммигрантов из Испании, Гаити и юго-восточной Азии показатели заболеваемости туберкулезом соответствуют таковым в странах, откуда они прибыли, а подверженность болезни лиц более молодого возраста отражает уровень ее в этих странах. В США туберкулез все чаще проявляется в виде микроэпидемий, нередко ограниченных пределами одной семьи.

В настоящее время туберкулез в США стал болезнью пожилых. Он часто выявляется в домах для престарелых. Хотя заражение может происходить в любом возрасте, большинство заболеваний у лиц пожилого возраста развивается как результат заражения, имевшего место много лет назад. Пожилые люди сегодняшнего дня были детьми в тот период, когда заражение туберкулезом происходило гораздо чаще. У многих из тех, кто был тогда инфицирован туберкулезом, заболевание развилось в раннем зрелом возрасте. Некоторые (особенно мужчины) в момент заражения не заболели, и только в пожилом возрасте у них развилось заболевание. Однако наряду с этим отмечается увеличение числа пожилых людей, не инфицированных туберкулезом. В связи с этим описана новая внутрибольничная инфекция, составляющая важную проблему в домах-интернатах для престарелых.

Во всем мире заболеваемость туберкулезом снижается, но это снижение происходит не так быстро, как рост народонаселения планеты, поэтому число новых случаев заболевания увеличивается и будет продолжать увеличиваться. Во многих странах мира распространение туберкулезной инфекции снижается, однако снижение не везде является истинным. В некоторых странах число новых случаев заболевания туберкулезом составляет ежегодно примерно 400 на 100 000 населения. В Северной Америке и в Европе нищета и туберкулез идут рядом рука об руку. В районах с высокой заболеваемостью туберкулезом он выявляется с одинаковой частотой среди сельского и городского населения. Эта болезнь поражает главным образом молодых людей. Примерное определение распространенности туберкулеза в мире показывает, что половина населения земного шара инфицирована микобактериями туберкулеза. В настоящее время зарегистрировано 30 млн больных активным туберкулезом, ежегодно выявляется 10 млн новых случаев заболевания, и каждый год 3 млн человек умирают от туберкулеза. По всей вероятности смертность от туберкулеза составляет 6 % смертельных исходов от всех заболеваний в мире.

Перенос инфекции. Возбудитель туберкулеза передается от человека человеку аэрогенным путем. Хотя известны и были зарегистрированы и другие пути передачи инфекции, ни один из них не имеет большого значения. В секрете органов дыхания микобактерии туберкулеза располагаются внутри капелек жидкости, распространяющихся при кашле, чиханьи и пении. Маленькие капельки жидкости, содержащие микобактерии, испаряются на небольшом расстоянии от рта, и в результате этого бактерии длительное время остаются в воздухе во взвешенном состоянии. Заражение чувствительного макроорганизма происходит при вдыхании нескольких таких микобактерии. Число бактерий, выделяемых большинством зараженных лиц, невелико; как правило, для передачи инфекции требуется многомесячный контакт. Однако больные туберкулезом гортани, туберкулезом бронхов, со свежей трансбронхиалыюй формой распространения туберкулеза и распространенным кавернозным туберкулезом легких часто бывают высококонтагиозными. Степень инфекционное™ коррелирует с количеством микроорганизмов, выделяемых с мокротой, распространенностью поражения легких и частотой кашля. Микобактерии чувствительны к ультрафиолетовым лучам, и распространение инфекции редко происходит вне помещения в дневное время. Наиболее действенной мерой, позволяющей снизить степень инфицированности того или иного помещения, является адекватная вентиляция. Предметы домашнего обихода не играют важной роли в распространении туберкулеза. Большинство больных перестают быть источником инфекции в течение 2 нед с момента начала соответствующей химиотерапии благодаря снижению количества выделяемых ими возбудителей и прекращению кашля.

Передачу инфекции, вызываемой M. bovis, долгое время связывали с упо-

треблением зараженного коровьего молока. Однако в настоящее время во многих странах мира этот микроорганизм не считается причиной заболеваний человека.

Патогенез. Первоначальное внедрение возбудителя туберкулеза в легкие или другой орган ранее не инфицированного макроорганизма вызывает ответную острую неспецифическую воспалительную реакцию, которая редко носит выраженный характер или протекает бессимптомно. Для инфицирования достаточно попадания в организм не более одного — трех микроорганизмов, по воздухоносным путям достигающих непосредственно альвеол. Затем они захватываются макрофагами и переносятся в регионарные лимфатические узлы. Если распространение возбудителя не ограничивается уровнем регионарных лимфатических узлов, микобактерии туберкулеза проникают в кровоток и происходит их широкая диссеминация. Большинство очагов диссеминированного туберкулеза заживают так же, как и большинство первичных очагов в легких, хотя они остаются потенциальными источниками более поздней реактивации. Диссеминация инфекции может привести к развитию милиарного туберкулеза или туберкулезного менингита — тяжелых заболеваний с высокой смертностью, особенно у детей раннего возраста.

В течение 2—8 нед после первичного заражения, в период внутриклеточного размножения микобактерии, в организме зараженного хозяина развивается клеточно-опосредованная гиперчувствительность. В участки развития инфекции мигрируют иммунологически компетентные лимфоциты. Они вырабатывают хемотаксические факторы, интерлейкины и лимфокины. В ответ на это в участки развития инфекционного процесса внедряются моноциты, трансформирующиеся в макрофаги, а в последующем в специализированные гистиоцитарные клетки, которые организуются в гранулемы. Несмотря на усиление продукции лизоцима в макрофагах, микобактерии могут персистировать в этих клетках, но их дальнейшее размножение и распространение ограничено. Затем наступает заживление, часто с поздней кальцификацией гранулем, которые иногда (но не всегда) сохраняются в виде остаточного очага, видимого на рентгенограмме органов грудной полости. Комбинация кальцифицированного периферического очага в легких и кальцифицированного лимфатического узла в корнях легких известна как комплекс (очаг) Гона.

В Соединенных Штатах у 95 % лиц первичные туберкулезные очаги подвергаются полному заживлению без видимого в дальнейшем развития заболевания. У другой части населения, получившей большую инфицирующую дозу, страдающей недостаточностью питания и других защитных факторов организма, течение процесса может быть менее благоприятным и полного заживления первичного очага инфекции не наблюдают. Голод и многие интеркуррентные заболевания неблагоприятно влияют на заживление и представляют угрозу стабильности зажив ших туберкулезных очагов.

Туберкулез, как клинически выраженное заболевание, развивается у той достаточно немногочисленной группы лиц, которые не в состоянии справиться с первичной инфекцией. У некоторых больных туберкулез развивается в течение нескольких недель с момента внедрения первичной инфекции. У большинства же возбудитель в течение многих лет сохраняется в дремлющем состоянии, прежде чем развитие фазы логарифмического размножения возбудителя не приведет к возникновению болезни. Среди многих параметров, определяющих течение туберкулеза, важным фактором считается возраст. У младенцев туберкулезная инфекция часто быстро прогрессирует и приводит к активному заболеванию, а риск развития диссеминированных форм туберкулеза, включая менингит и милиарный туберкулез, очень высок. У детей в возрасте от 1—2 лет до периода полового созревания первичные очаги туберкулезной инфекции, как правило, заживают, но большинство из них служат основой для развития туберкулеза в подростковом и более старшем возрасте. Лица, заразившиеся в зрелом возрасте, подвергаются нибольшему риску развития туберкулеза в течение приблизительно 3 лет с момента заражения. Туберкулез наиболее распространен среди молодых женщин, тогда как у мужчин он чаще обнаруживается в пожилом и старческом возрасте.

Иммунология. Иммунитет. Люди обладают естественным иммунитетом к туберкулезу, характеризующимся выраженными индивидуальными особенностями. Исследование близнецов показало, что туберкулез, по всей вероятности,

чаще развивается у обоих членов монозиготной пары, чем у членов дизиготных пар или при других родственных взаимосвязях. Попытки найти корреляцию между чувствительностью к туберкулезу и фенотипом HLA дали противоречивые результаты. Хотя чувствительность к туберкулезу ассоциируется с расовой принадлежностью, доказательства этого во многом анекдотичны и неубедительны. Как указано выше, возраст служит важной детерминантой естественной резистентности к туберкулезу. Хотя нет специальных данных, касающихся взаимосвязи состояния питания и иммунитета против туберкулеза, совершенно ясно, что недостаточность питания (голодание) и туберкулез связаны вполне определенным образом.

Первичная туберкулезная инфекция сопровождается развитием приобретенного иммунитета. Заболевание, вызванное экзогенной реинфекцией, в Северной Америке и Европе встречается редко. Гораздо чаще его регистрируют среди слоев населения с высоким уровнем распространения туберкулеза, где велик риск повторного заражения. Полезно напомнить, что иммунитет в классическом понимании этого слова означает резистентность к инфекции, тогда как гиперчувствительность означает состояние поврежденной реактивности макроорганизма. В этом смысле иммунитет может явиться также результатом инфекции, вызванной другими видами микобактерии, либо результатом вакцинации бациллами Кальметта — Герена (BCG), либо результатом естественного заражения микобактериями, распространенными в окружающей среде. Исследования по изучению вакцины BCG на мышах показали существенные различия в интенсивности неспецифического иммунитета у разных генетических линий мышей. Например, BCG защищает животных от заражения листериями и сальмонеллами, которые не являются для мышей внутриклеточными патогенными возбудителями. Этот приобретенный неспецифический иммунитет можно рассматривать как отражение первичной активации макрофагов.

Антигеноспецифический иммунитет опосредуется Т-лимфоцитами и может адаптивно переноситься ими. Антигеноспецифический иммунитет находится в тесной взаимосвязи с гиперчувствительностью замедленного типа. Он может выступать в роли независимого фактора, однако считается, что наиболее эффективно функциональное проявление клеточной гиперчувствительности.

Туберкулиновая гиперчувствительность. Туберкулиновая чувствительность является антигеноспецифической по природе и развивается после первичной инфекции. Направлена она главным образом против белковых антигенов. Опосредуется Т-лимфоцитами через секрецию лимфокинов, которые воздействуют на моноциты.

Микобактериальные антигены явились предметом разносторонних иммунохимических исследований. Совершенно ясно, что не существует единого доминирующего антигена, а у зараженного или искусственно сенсибилизированного макроорганизма развивается гиперчувствительность к множеству микобактериальных протеинов. Туберкулиновый очищенный протеиновый дериват (PPD) — антигенный препарат, наиболее часто используемый в клинической и эпидемиологической практике с целью выявления туберкулиновой гиперчувствительности — представляет неочищенную смесь в значительной степени денатурированных антигенов и плохо отражает характер естественных антигенов. Тем не менее применение PPD достаточно информативно.

Микобактерии богаты адъювантами. Демиколат трегалозы — основной адъювант хлороформенно-метаноловых липидных экстрактов, воска D и корд-фактора. Арабиногалактан клеточной стенки, соединенный с подлежащим пептидом, образует сильнодействующий водорастворимый адъювант. Малым, растворимым, но мощным адъювантом является мурамилдипептид, располагающийся в клеточной стенке между структурным полисахаридным арабиногалактаном и цитоплазматической мембраной. В случае развития инфекционного процесса в макроорганизме протеиновые антигены микобактерии всегда присутствуют в ассоциации с этим набором адъювантов. В исследованиях in vitro было показано, что очищенный арабиногалактан представляет собой сильнодействующий иммуносупрессивный агент.

Распознавание антигена сенсибилизированным макроорганизмом сопровождается переработкой его макрофагами и зависит от экспрессии макрофагами на своей поверхности антигеноспецифических эпитопов, связанных с Ia-антигеном,

генным продуктом большого локуса гистосовместимости. Этот комплекс распознается специфическими Т-лимфоцитами. Для развития ответной реакции Т-лимфоцитов на представленный антиген необходимы также макрофагальный синтез и секреция интерлейкина-1.

Вслед за презентацией антигена происходит клональная экспансия Т-лимфоцитов. Развиваются специфические субклассы (субпопуляции) Т-лимфоцитов, обладающих антигеноспецифическими иммунорегуляторнмми функциями и модулирующих иммунный ответ. Эти функции связаны с поверхностной экспрессией лимфоцитарных антигенов, распознаваемых реагентами моноклональных антител. Реакция с моноклональным антителом OKT4 характерна для Т-лимфоцитов с функцией хелперов, а реакция с моноклональным антителом OKT8 —для супрессорных лимфоцитов.

Иммунореактивные лимфоциты секретируют медиаторы, способные вызывать активацию макрофагов. Последние выступают как основные эффекторные клетки туберкулиновой гиперчувствительности. Показано, что моноциты периферической крови больных туберкулезом обладают некоторыми свойствами, характерными для активированных макрофагов, включая повышенную активность в отношении гексозомонофосфата, повышенную способность к поверхностной адгезии, выраженность характерных мембранных структур и повышенную бактерицидную активность. Изучение на животных показало, что эти свойства являются Т-лимфоцитозависимыми. Активированные моноциты/макрофаги — это важные иммунорегуляторные клетки, несущие супрессорные функции.

Однако в ряде случаев при туберкулезе отмечается отклонение от этого состояния гиперчувствитсльности (такие отклонения распознаются у 15 % больных с острыми формами процесса). Эти наблюдения послужили основой для предположения, что туберкулез может развиваться при наличии в организме иммунологического спектра, аналогичного таковому при проказе, но выраженного несколько слабее. При этом на одном полюсе оказываются больные с хроническим кавернозным процессом, относительно хроническим течением и ярко выраженной туберкулиновой гиперчувствительностью. А на другом -- значительно реже выявляемые больные с кожной анергией, причем у некоторых из них отсутствуют сформированные гранулемы и все другие проявления клеточной гиперчувствительности, но в то же время обнаруживается панцитопения, распространенный диссеминированный процесс с прогрессирующим течением. Хотя наиболее известным проявлением туберкулиновой гиперчувствительности является замедленная кожная реакция на туберкулин (см. ниже), ее основным и наиболее важным выражением, по-видимому, служит гранулема, формирование которой — важный механизм, сдерживающий распространение инфекции. Исследования по изучению туберкулиновых антигенов, расположенных на поверхности бентонитовых или агарозных частиц, показали, что формирование гранулем в ответ на антиген, представленный определенным образом, обладает всеми характерными особенностями реакции иммунологической гиперчувствительности.

При туберкулезе легко выявляется опосредованная В-лимфоцитами продукция антител в ответ на протеиновые и полисахаридные антигены микобактерий. Однако нет доказательств, что эти антитела играют какую-либо роль в иммунитете, гиперчувствительности или в патогенезе туберкулеза.

Клинические проявления. Первичный туберкулез. Первичная туберкулезная инфекция обычно бессимптомна. В нижних или средних долях легких в типичных случаях развивается неспецифический пневмонит. Обычно наблюдается увеличение лимфатических узлов в корне легких, и у детей оно иногда выражено настолько сильно, что вызывает обструкцию бронхов. В районах с низким уровнем заболеваемости туберкулезом первичная инфекция в настоящее время часто наблюдается у взрослых людей. Она может непосредственно приводить к развитию клинически выраженного заболевания с характерными патологическими чертами реактивации. У этих больных часто наблюдаются такие сложные проявления заболевания, как субапикальные пневмонии.

Туберкулезная реактивация. Реактивация туберкулеза — хроническая изнурительная болезнь со значительно более выраженными проявлениями, чем респираторные симптомы у больных туберкулезом легких. Эта форма туберкулеза характеризуется исхуданием больных и небольшой лихорадкой. Мно-

гие больные жалуются на обильное потоотделение в ночное время, наблюдаемое несколько раз в неделю.

Туберкулез легких. Место излюбленной локализации туберкулеза легких — апикальные задние сегменты верхних долей и верхние сегменты нижних долей легких. Это обусловлено как положением, так и наиболее высокой внутриальвеолярной концентрацией кислорода в большинстве расположенных в верхних частях участков легких. Тяжесть болезни варьирует от минимальной (инфильтраты, не вызывающие клинических проявлений болезни и едва различимые на рентгенограммах органов грудной полости) до выраженной (массивное вовлечение легких с обширной каверн изацией и изнуряющей органной и респираторной - симптоматикой). При отсутствии эффективной терапии туберкулез легких приобретает хроническое и прогрессирующее течение. Часто наблюдаются периоды длительной стабилизации и удовлетворительного самочувствия, но у большинства больных эти состояния сменяются периодами прогрессирования болезни с вовлечением в процесс все больших участков легочной паренхимы.

В начале своего развития туберкулез легких протекает, как правило, без выраженных симптомов, и в течение некоторого времени больной может не замечать заболевания. Однако было бы ошибочно полагать, что это означает медленное прогрессирование болезни. На самом деле туберкулез легких обычно достигает полного развития в течение нескольких недель. Около 30 % больных туберкулезом живут продолжительное время, страдая хронической формой заболевания, при которой отмечаются периоды относительного благополучия и хорошего самочувствия. Однако общая смертность при нелеченом туберкулезе легких приближается к 60 %, а средняя продолжительность заболевания — около 2,5 лет.

По мере прогрессирования болезни патологические очаги в легких подвергаются центральному некрозу с признаками казеоза, получившего такое название вследствие того, что внешние массы некротизированной ткани напоминают творог и лишь частично подвергаются гидролизу в связи с отсутствием при туберкулезе того избытка протеолитических ферментов, который свойствен другим формам нагноения. В непосредственной близости от первичных очагов развиваются вторичные. Они легко распознаются на рентгенограммах и часто помогают в дифференциации туберкулеза от опухолей легких. Некротизированная ткань может выделяться через бронхи, приводя к образованию полостей на месте бывших узлов. Другие участки легких могут обсеменяться трансбронхиально с развитием в них экссудативных очагов. У некоторых больных туберкулезная пневмония распространяется на долю или сегмент легкого. Иногда трансбронхиальное распространение инфекции, сопровождающееся прорывом туберкулезного перибронхиалыюго лимфатического узла в бронх, ведет к развитию туберкулезной пневмонии при отсутствии других явных признаков заболевания. В процессе прогрессирования туберкулеза легких утрачивается нормальная архитектура легочной паренхимы. Типичны фиброз, уменьшение объема и сжатие легкого. Однако эффективное лечение делает возможным восстановление с относительно незначительной деструкцией недавно пораженных участков легочной ткани.

Полости в легких могут сохраняться в течение довольно длительного времени, даже если эффективное лечение сопровождается явным улучшением состояния здоровья больного. При отсутствии же лечения персистирование каверн — явление обязательное. Каверны могут служить источником массивных кровохарканий, особенно в случае активного процесса. Аневризма Расмуссена представляет собой персистирующую терминальную легочную артерию, располагающуюся в такой полости; она может быть источником кровотечения. Важной причиной кровотечения из каверны можно считать аспергиллому, располагающуюся в хронической туберкулезной каверне; в таких случаях кровотечение развивается без персистирования туберкулезного процесса. Прорыв туберкулезной каверны в плевральную полость может привести к развитию туберкулезной эмпиемы и бронхоплеврального свища.

Основным симптомом поражения органов дыхания является хронический кашель. Часто наблюдается кровохарканье, характеризующееся наличием прожилок крови в мокроте. Массивные, угрожающие жизни кровохарканья наблюдаются редко.

Изменения, выявляемые у больных туберкулезом при физикальном обследо-

вании легких, обычно незначительны и могут иметь диагностическое значение только при выраженном заболевании. Для апикального поражения характерны хрипы, усиливающиеся или становящиеся слышимыми только после кашля. С прогрессированием кавернизации появляется амфорическое дыхание. Иногда над перешейком Крон и га и над ключицами перкуторно выявляют притупление звука, отражающее наличие распространенного поражения верхушечных отделов легких.

Современная классификация туберкулеза в США основывается прежде всего на данных бактериологического исследование, что отражает значение степени заразности больного. Предварительно туберкулез легких классифицируется по выраженности заболевания на основании данных переднезадней рентгенограммы. Минимальными очагами считаются очаги без распада (некавернозные), суммарный размер которых не превышает протяженности одного легкого над вторым реберно-грудинным сочленением и остистым отростком IV или телом V позвонка. Болезнь считается умеренно выраженной, если суммарный размер очагов поражения не выходит за пределы одного легкого, а суммарный размер всех полостей распада не превышает 4 см. При большей распространенности поражения болезнь расценивается как далеко зашедшая.

Внелегочный туберкулез. Плеврит с выпотом. Плеврите выпотом развивается в тех случаях, когда микобактериями туберкулеза инфицируется плевральная полость. Как последствие первичной периферической инфекции, заражение плевральной полости может произойти при попадании в нее микроорганизмов, которые лимфогенным путем переносятся в плевру и отсюда через поверхность легкого к его корню. Развивается плевральный выпот, иногда массивный, обычно сопровождающийся выраженными плевральными болями. Развитие симптомов часто бывает внезапным. Наиболее часто (но не всегда) выпот бывает односторонним. Классически туберкулезный плеврит с выпотом развивается у лиц более молодого возраста при отсутствии туберкулеза легких. Однако в современной практике в Северной Америке эта форма болезни наблюдается у многих лиц в возрасте старше 35 лет и более чем у 30 % больных туберкулезным плевритом одновременно выявляется туберкулез легких. Выпот по своей природе является экссудатом, и в качестве наиболее характерного свойства плевральной жидкости отмечают содержание в ней белка свыше 3 г/дл. В клеточном составе плевральной жидкости обычно (но не всегда) преобладают лимфоциты. Мезотелиальные клетки обнаруживаются редко. Пункционной биопсией париетальной плевры выявляют гранулемы, что подтверждает диагноз туберкулезного плеврита, а иногда вследствие того, что эта форма туберкулеза особенно часто приводит к нарушениям иммунорегуляции или болезнь проявляется раньше, чем развивается туберкулиновая реактивность, кожные туберкулиновые пробы отрицательны, у 30 % больных. Нелеченый туберкулезный плеврит обычно стихает самопроизвольно, но примерно в 60 % случаев в течение 5 последующих лет у больного развивается активный туберкулез легких. Эффективность химиотерапии достаточно высокая. В процессе лечения нет необходимости добиваться полного рассасывания плеврального выпота. Необходимость в хирургической декортикации возникает редко.

Бронхоплевральный свищ и туберкулезная эмпиема являются катастрофическими осложнениями нелеченого туберкулеза, развивающимися в результате прорыва содержимого туберкулезного очага в плевральное пространство. Постановка диагноза, как правило, не затруднена, и в плевральном экссудате легко обнаруживаются кислотоустойчивые микобактерии. Лечение состоит в адекватном хирургическом дренировании и химиотерапии.

Туберкулезный перикардит и перитонит. Перикард и брюшина -- это серозные поверхностные структуры, также нередко поражающиеся туберкулезом. Иногда перикардит наблюдается в сочетании с плевритом и может развиваться в результате прогрессирования этого процесса. Более часто перикард поражается при распространении инфекции из вовлеченного в патологический процесс лимфатического узла. Развивается экссудативный выпот, у больного появляются лихорадка и перикардиальные боли. Может выслушиваться шум трения перикарда. Иногда развивается тампонада сердца. Отдаленным последствием этого процесса является констриктивный перикардит. Диагноз туберкулез-

ного перикардита часто труден, и для его постановки иногда требуется торакотомия с биопсией перикарда.

Туберкулезный перитонит развивается в результате гематогенного распространения инфекции или внедрения микобактерий из лимфатических сосудов органов брюшной полости или мочеполового тракта. Так же, как и при других серозитах, наблюдаются экссудативные выпоты. Начало процесса обычно незаметное, и у больных алкоголизмом его часто ошибочно принимают за цирроз печени. Так же, как и при туберкулезном перикардите, постановка диагноза часто затруднена, а выделение возбудителя из жидкости, полученной при парацентезе, возможно только в незначительном числе случаев. Для постановки диагноза может потребоваться хирургическая биопсия.

Туберкулез гортани и эндобронхиальный туберкулез. Туберкулез гортани обычно наблюдается в сочетании с далеко зашедшим поражением легких, но иногда выявляется и при минимальном легочном туберкулезе. Причиной туберкулеза гортани считается внедрение возбудителя в слизистую оболочку гортани при выделении мокроты. Вначале развивается поверхностный ларингит, который при прогрессировании приводит к изъязвлению и формированию гранулем. Иногда в процесс вовлекаются надгортанник и гипофаринкс. Основным симптомом туберкулезного ларингита является охриплость. Аналогичным образом может поражаться слизистая оболочка бронха, что вызывает развитие туберкулезного бронхита. Распространены локализованные бронхиты, поражающие сегментарные бронхи и приводящие к поражению соответствующих участков легких. Основными клиническими проявлениями являются кашель и небольшие кровохарканья. Больные туберкулезным ларингитом и распространенным туберкулезным бронхитом, как правило, высококонтагиозны. Эти формы туберкулеза хорошо поддаются химиотерапии и при лечении имеют благоприятный прогноз.

Туберкулезный аденит. Скрофула — это хронический туберкулезный лимфаденит шейных лимфатических узлов. В процесс могут быть вовлечены шейные лимфатические узлы любой локализации, но наиболее часто поражаются те, которые расположены высоко на шее, сразу же за нижней челюстью. При пальпации они обычно эластичны и безболезненны, но в случае прогрессирования болезни уплотняются и соединяются в конгломераты. Изредка образуются хронические дренирующие свищи. Эта форма туберкулеза обычно имеет вялое течение. Диагноз, как правило, основывается на результатах хирургической биопсии. Материал биопсии лимфатического узла, полученный в целях диагностики, следует подвергнуть обязательному культуральному исследованию, а также гистологическому изучению. Сразу же после проведения хирургической биопсии или непосредственно перед ней должно быть начато химиотерапевтическое лечение во избежание развития в месте хирургического вмешательства послеоперационного свища. Лимфатические узлы иной локализации (кроме шейных) поражаются туберкулезом реже и составляют примерно 35 % от всех пораженных туберкулезным лимфаденитом. В период, когда M. bovis играли важную роль в этиологии туберкулеза, отмечалась их склонность вызывать заболевании именно шейных лимфоузлов.

У детей частой причиной шейных лимфаденитов являются M. scrofulaceum и M. intracellulare. Как правило, заболевали дети в возрасте до 5 лет. Так же, как и при туберкулезе, наиболее часто поражаются лимфатические узлы, расположенные в верхних отделах шеи. Основным проявлением заболевания является единственный увеличенный в размерах узел. Общие симптомы со стороны организма отсутствуют, пораженный узел — безболезненный. Как правило, наблюдается постепенное прогрессирование заболевания с некрозом лимфоузла и развитием свищевого хода. Микроорганизм, вызывающий поражение, обычно нечувствителен к лекарственным препаратам, и лечение заключается в хирургическом удалении пораженного узла. Спонтанное излечение наступает, как правило, после достижения больным половой зрелости.

Туберкулез костей и суставов. Заболевание костей и суставов — нередкое проявление туберкулеза. Болезнь Потта, туберкулез позвоночника, обычно развивается в среднегрудных его отделах. Микобактерий туберкулеза попадают в позвоночник гематогенным путем или через лимфатические пути из плеврального пространства в паравертебральные лимфатические узлы. Некроз

передних отделов тел позвонков приводит к коллапсу. В результате этого развивается кифоз под острым углом без сопутствующего сколиоза (горб). Возникает параплегия. При отсутствии сопутствующих неврологических изменений болезнь Потта поддается лечению химиотерапевтическими методами. При нестабильности позвоночника может понадобиться хирургическая стабилизация. В случае возникновения новых парапарезов необходима немедленная ортопедическая консультация. Туберкулезному спондилиту часто сопутствуют паравертебральные «холодные абсцессы». При применении адекватной химиотерапии они не требуют дренирования до тех пор, пока не достигают больших размеров. Распространяясь по фасциальным пространствам, они достигают паховой области или других отдаленных мест.

Туберкулез суставов наиболее часто поражает крупные суставы, несущие значительную весовую нагрузку, такие как тазобедренные или коленные. Лечение заключается в иммобилизации сустава и химиотерапии. Туберкулезный синовит может развиваться как единственное поражение или в сочетании с туберкулезным артритом. В предыдущие годы туберкулез костей и суставов часто вызывался M. bovis, которые теперь встречаются редко.

Мочеполовой туберкулез. Мочеполовой туберкулез может поражать любой орган мочеполовой системы как у мужчин, так и у женщин. Туберкулез почек обычно проявляется вначале как микроскопическая пиурия и гематурия при отрицательных результатах посева мочи. Диагноз может быть установлен при обнаружении микобактерий туберкулеза в моче бактериоскопически или при посеве. По мере прогрессирования болезни развивается кавернизация почечной паренхимы. В прошлом при туберкулезе почек часто производили нефрэктомию. Как бы то ни было, при адекватной химиотерапии хирургическое удаление почки почти никогда не бывает необходимым. При внутриканаликулярном распространении инфекции поражаются мочеточники и мочевой пузырь, что приводит к развитию стриктуры мочеточника.

Туберкулезный сальпингит часто приводит к женскому бесплодию. У мужчин половой туберкулез чаше всего вовлекает в процесс предстательную железу, семенные пузырьки и придатки яичка. Туберкулез предстательной железы и придатка яичка (туберкулезный эпидидимит) характеризуются развитием безболезненного узловатого уплотнения, выявляемого при физикальном обследовании. Проявления туберкулеза половых органов как у мужчин, так и у женщин развиваются постепенно, незаметно и характеризуются хроническими или подострыми симптомами. Диагноз обычно устанавливается на основании выделения при посеве кислотоустойчивых микобактерий.

Туберкулезный менингит. Туберкулез мягких мозговых оболочек сравнительно часто возникает при первичной диссеминации возбудителя, что приводит к развитию туберкулезного менингита у детей раннего возраста. Эта хроническая инфекция может проявляться не только мснингеальными признаками, но часто сопровождается также вовлечением в процесс черепных нервов, что отражает тенденцию инфекции распространяться по основанию мозга. В спинномозговой жидкости характерно высокое содержание белка, низкое содержание глюкозы и лимфоцитоз. До применения в медицинской практике химиотерапии это заболевание почти всегда заканчивалось смертельным исходом. Эффективно лечение изониазидом, рифампицином и этамбутолом. Введение препаратов в спинномозговой канал необязательно. Поздняя реактивация менингеального туберкулезного фокуса может привести к заболеванию во взрослом возрасте у лиц без признаков наличия туберкулеза в легких. Через много лет после первичной инфекции во взрослом состоянии могут выявиться туберкулемы мозговых оболочек или мозга, и основным их клиническим проявлением часто могут быть припадки.

Туберкулез глаз. Туберкулез может поражать почти любой участок глаза. Наиболее распространенные проявления туберкулеза глаз — хориоретинит и увеит. Диагностика туберкулеза глаз чрезвычайно затруднена, и в большинстве случаев диагноз считается предположительным. Клинически проявления заболевания нельзя отличить от саркоидоза или системных микозов, но фликтенулезный кератит, как правило, имеет туберкулезную этиологию. Считается, что фликтенулезные очаги являются скорее проявлением туберкулиновой гиперчувствительности, а не бактериальной инфекции. У больных милиарным туберкулезом на

сосудистой оболочке глаза часто обнаруживаются туберкулезные бугорки, и их обнаружение может оказать помощь в диагностике заболевания. Туберкулез глаз хорошо поддается лечению стандартными противотуберкулезными препаратами.

Туберкулез органов желудочно-кишечного тракта. Желудок обладает чрезвычайно высокой резистентностью к туберкулезной инфекции, поэтому заглатывание большого количества вирулентных микобактерий не всегда приводит к развитию болезни. -Иногда, обычно при распространенном кавернозном туберкулезе легких и тяжелой астении, заглатываемые микобактерий достигают терминальных отделов подвздошной и слепой кишок, вызывая туберкулезный илеит. Основными клиническими проявлениями его служат хроническая диарея и образование свищей. Болезнь трудно отдифференцировать от болезни Крона. Туберкулез печени может развиваться как изолированное поражение этого органа, но обычно он является проявлением милиарного туберкулеза.

Туберкулез надпочечников. Гематогенный перенос инфекции в надпочечники — явление достаточно распространенное, но болезнь при этом развивается редко и, как правило, в сочетании с продолжительным и прогрессирующим туберкулезом легких. Наиболее часто инфекция поражает кору надпочечника, приводя к недостаточности надпочечника. Канцероматозное поражение коры надпочечника, даже очень распространенное, напротив, редко вызывает недостаточность этого органа.

Туберкулез кожи. Туберкулезное поражение кожных покровов редко выявляется при отсутствии какого-либо другого длительно существующего нелеченого очага. Вульгарная волчанка — гранулематозное заболевание кожи, хорошо поддающееся лечению. Диагноз устанавливается на основании биопсии кожи. Характерным признаком служит наличие туберкулиновой гиперчувствительности. Возможно появление узловатой эритемы, хотя более часто она выявляется при других гранулематозах, в частности при саркоидозе и системных микозах. Туберкулиды — это малоизвестные папулезные очаги, возникающие в случае туберкулиновой гиперчувствительности.

Милиарный туберкулез. Милиарный туберкулез развивается в результате широко распространенной гематогенной диссеминации возбудителя. Болезнь часто сопровождается лихорадкой, приводящей врача в недоумение, характеризующейся ежедневным двойным повышением и понижением температуры тела и часто сопровождающейся анемией и спленомегалией. При этом общее состояние больного остается сравнительно удовлетворительным. Течение милиарного туберкулеза более тяжелое у детей, чем у взрослых.

Классически милиарный туберкулез развивается в результате гематогенной диссеминации инфекции во время первичного эпизода заражения, и в анамнезе у больного не удается установить наличие туберкулеза. Очаги поражении развиваются одновременно по всему организму. Они напоминают просяные зерна, отсюда и название милиарный туберкулез. Болезненное состояние развивается до появления патологических изменений на рентгенограмме органов грудной полости; для того чтобы милиарные очаги стали видимыми на рентгенограмме, требуется от 4 до 6 нед. Рентгенологически определяют мягкие, однообразные, светлые узелки, рассеянные на поверхности обоих легких. Вначале они, как правило, выявляются на боковой рентгенограмме легких или на мягкой заднепередней рентгенограмме. Диагностика затруднена, а в выделяемой больным мокроте редко обнаруживают микобактерий. Трансбронхиальная биопсия и биопсия печени часто (но не всегда) дают положительные результаты. Биопсия костного мозга дает положительный результат приблизительно у 60 % больных.

Когда гематогенная диссеминация происходит на фоне болезни, течение заболевания бывает молниеносным. Развивается состояние прострации. В течение нескольких недель появляются диффузные, неравномерные инфильтраты, в мокроте выявляются микобактерий. Диагноз редко вызывает затруднения.

Подострая и редко наблюдающаяся хроническая формы милиарного туберкулеза часто вызывают большие затруднения при постановке диагноза. Причиной этой формы болезни, как правило, служит повторное поступление возбудителя в кровяное русло из туберкулезного фокуса. Очень редкая форма диссеминированного туберкулеза характеризуется широко распространенной диссеминацией, массивным проникновением микобактерий в ткани организма, полным отсутствием

формирования гранулем и панцитопенией. Она называется диссеминированным ареактивным туберкулезом. Прогноз неблагоприятный, даже при проведении адекватной химиотерапии.

Туберкулиновая анергия наблюдается при милиарном туберкулезе очень часто, и отрицательная кожная реакция не должна препятствовать постановке такого диагноза. Анергия может быть обусловлена другими антигенами замедленной гиперчувствительности, но это не всегда так. Исследования по культивированию лейкоцитов in vitro также выявили сниженную ответную реакцию. Они позволяют предположить, что подобная анергия опосредуется моноцитами с супрессорными функциями. В результате лечения или стабилизации состояния больных милиарным туберкулезом туберкулиновая гиперчувствительность восстанавливается.

При отсутствии лечения прогноз милиарного туберкулеза неблагоприятный. Но заболевание хорошо поддается химиотерапии, и при лечении его могут применяться такие же режимы, как и при других формах туберкулеза.

Силикотуберкулез. Туберкулез часто развивается у больных силикозом и, вероятно, у больных с некоторыми другими пневмокониозами. Диагностика часто затруднена наличием сходных рентгенографических изменений, вызванных пневмокониозом, на который наслаивается туберкулез. Даже при соответствующем лечении прогноз болезни менее благоприятный. Экспериментальные исследования на животных и медицинская практика показали, что кремний повышает чувствительность организма к инфекции, повреждая функцию макрофагов. Больные силикотуберкулезом требуют более длительного лечения, чем при обычных формах туберкулеза. Больные силикозом с положительной туберкулиновой реакцией должны получать профилактику изониазидом даже в том случае, если у них нет никаких других показаний для этой формы терапии. Вероятно, при силикозе изониазидопрофилактика несколько менее эффективна.

Диагностика. Бактериологические исследования. Диагноз туберкулеза считается установленным, когда в мокроте, моче, тканевых жидкостях или тканях больного выявляются микобактерии туберкулеза. Для большинства больных туберкулезом легких наиболее информативным способом диагностики является исследование мокроты. Тинкториальная характеристика возбудителя туберкулеза позволяет производить его быструю идентификацию в клиническом материале, хотя небольшие его количества, присутствующие в исследуемом образце, обусловливают необходимость длительного исследования окрашенных препаратов. Тонкие (менее 0,5 мкм в диаметре), нередко содержащие скопления полихроматических зерен с закругленными концами палочки располагаются в клиническом материале парами или в виде небольших скоплений из нескольких микроорганизмов. Окрашенные флюоресцентным красителем аурамин-родамином микобактерии туберкулеза могут быть обнаружены при микроскопии с обычным (X 100) увеличением, но эти условия не дают возможности изучить морфологию возбудителя. Большие возможности предоставляет окраска карболовым фуксином, которая предполагает более длительное исследование препарата с помощью масляной иммерсии (X 1000). Культуральное исследование мокроты дополняет диагностические данные, позволяет провести специфическую идентификацию выделенных кислотоустойчивых микроорганизмов и изучать их лекарственную чувствительность. Время размножения микобактерии составляет от 20 до 24 ч. Первичное выделение возбудителя из клинического материала на классических питательных средах требует от 4 до 8 нед. Радиометрические методы, использующие высокоселективные среды, позволяют получить рост в течение 1 или 2 нед, но идентификация выделенного микроорганизма может потребовать дополнительных затрат времени. Микобактерии — аэробы. Современные методы культивирования микроорганизмов усовершенствованы настолько, что в настоящее время нет необходимости заражать морскую свинку с целью первичного выделения возбудителя. M. tuberculosis обладают способностью продуцировать ниацин, что помогает дифференцировать этот вид от других видов микобактерии.

Мокроту для исследования можно получить при помощи провоцирующих ингаляций или назотрахеальной аспирации. Содержимое желудка, полученное путем аспирации в утренние часы, представляет отличный материал для посева и бактериоскопического исследования. Хотя в полученном таким образом материале иногда могут обнаруживаться непатогенные микобактерии, их количество

настолько мало, что на препаратах (в мазках) они не выявляются. Бронхоскопия очень информативна при диагностике туберкулеза, однако ее не следует применять до тех пор, пока не останутся безуспешными все многочисленные попытки получить результат более простыми методами.

Диагностическая ценность микроскопического исследования мазка из мокроты и посева мокроты находится в прямой зависимости от выраженности легочного процесса. Положительные рзультаты при прямой микроскопии мокроты получены у 66 % больных, у которых при посеве были выделены микобактерии туберкулеза. Однако при незначительной выраженности туберкулезного процесса в легких только у 34 % больных удается обнаружить возбудитель при бактериоскопии мазка из мокроты даже после многократных повторных исследований. При отсутствии на рентгенограмме видимых очагов обнаружение микобактерии в мазке из мокроты маловероятно. Напротив, если у больного имеется распространенный кавернозный или экссудативный пневмонический процесс, отрицательный результат исследования мазка из мокроты на микобактерии служит основанием для диагностирования заболевания нетуберкулезного характера. Если первичное исследование мазка дало отрицательный результат, его следует повторить через несколько дней. Основания для исследования более пяти повторных проб мокроты имеются редко.

Совершенно ясно, что достоверность и информативность результатов исследования мокроты на микобактерии туберкулеза зависят от опыта тех, кто производит исследование. В лабораториях учреждений, редко занимающихся наблюдением больных туберкулезом, частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов исследования мазков из мокроты резко возрастает, особенно если исследование мазков производится студентами-медиками или другими малоквалифицированными работниками. Известны также случаи ложноположительных результатов культуральных исследований. Лабораторная идентификация микобактерии — проблема достаточно сложная для многих клинических лабораторий, поэтому для подтверждения полученных результатов необходимо привлечение референс-лабораторий.

Серологические исследования. Серологические тесты для диагностики туберкулеза используются только в эксперименте и в обычной клинической практике не применяются. В наиболее специфических серологических реакциях используются высокоочищенные антигены. Иммуноферментативный анализ (ELISA) представляет потенциальную основу для разработки серологических методов диагностики туберкулеза. Он будет иметь наибольшую ценность для диагностики туберкулеза у детей и для диагностики внелегочных форм туберкулеза, когда исследование мокроты нецелесообразно.

Рентгенологические исследования. Рентгенография является важным методом исследования как в целях диагностики заболевания, так и для оценки выраженности туберкулезного процесса. Па месте излеченных первичных очагов остаются маленькие периферические узелки, которые с годами могут кальцифицироваться. Сочетание таких кальцифицированных очагов с кальцифицированным прикорневым лимфатическим узлом известно как комплекс Гона. Аналогичные очаги развиваются в результате перенесенного гистоплазмоза, и рентгенологически излеченные первичные очаги этих двух инфекций практически неразличимы. Однако для гистоплазмоза более характерна кальцификация правых паратрахеальных лимфатических узлов.

Множественные узелковые инфильтраты в апикальных задних сегментах верхних долей легких и верхних сегментах нижних долей наиболее типичны для легочного туберкулеза. Часто наблюдается кавернизация, которая сопровождается выраженной инфильтративной реакцией в тех же сегментах легкого. Помощь в распознавании дополнительных нодулярных очагов может оказать ламинограмма; такие дополнительные сопутствующие очаги характерны для туберкулеза и обычно не выявляются при карциноме. Рентгенограмма, выполненная в лордотическом положении, способствует оценке поражений, располагающихся в участках перекрещивания III или IV ребер задней поверхности грудной клетки, II ребра на передней поверхности грудной клетки и ключицы. Рентгенограммы, выполненные в этом положении, малоинформативны при оценке очага поражения, расположенного в других участках легких. Когда туберкулезный процесс становится неактивным или излечивается, на рентгенограммах появляются признаки

образования фиброзных рубцов. Пораженные верхние доли легких уменьшаются в объеме, наблюдается их ретракция вверх и по средней линии в прикорневых зонах.

Фиброзные очаги кальцифицируются. Активность туберкулеза можно оценить на серии рентгенограмм. Никогда не следует делать заключение об отсутствии активности туберкулезного процесса на основании изучения одной рентгенограммы.

Клиническая патология. Все клинические лабораторные исследования, за исключением бактериологических, дают относительно мало Информации, способствующей диагностике туберкулеза. В периферической крови отмечают моноцитоз до 8—12 %. СОЭ повышена.

Туберкулиновая проба. Внутрикожная туберкулиновая проба является надежным способом распознавания первичной туберкулезной инфекции. Ее правильная интерпретация требует вдумчивого отношения и знаний. В качестве антигена предпочтительно использовать очищенный белковый дериват туберкулина (PPD). Для рутинных исследований рекомендуется применять средние дозы. В Северной Америке такой дозой являются 5 туберкулиновых ЕД препарата, который подвергнут биологической стандартизации (биоэквивалент) в сравнении с референс-антигеном PPD-S. В других странах вместо PPD предпочитают пользоваться RT-23, приготовленным в Дании и широко распространенным Всемирной организацией здравоохранения. Для этого препарата была определена гравиметрическая единица. Установлено, что 2 ЕД этого препарата эквивалентны 5 ЕД PPD-S. Жидкости, применяемые для разведения PPD, должны содержать полисорбат-80, снижающий потерю активности препарата вследствие адсорбции на стеклянных и пластиковых поверхностях. Метод множественных уколов более удобен при постановке туберкулиновых проб, однако менее специфичен. Этот метод может быть рекомендован только для проведения скрининговых обследований. При наличии положительных реакций необходимо провести повторное исследование с помощью внутрикожного введения PPD.

Туберкулиновую пробу обычно ставят в области предплечья. Реацию следует учитывать через 48—72 ч путем измерения поперечного диаметра уплотнения, выявляемого при легкой пальпации. У больных туберкулезом размер этого уплотнения составляет в среднем 17 мм. Инфицированные, но незаболевшие люди имеют аналогичные реакции. Следовательно, реакция на PPD — это предполагаемый показатель предшествовавшей микобактериальной инфекции.

Туберкулиновая гиперчувствительность может развиться в результате контакта с непатогенными микобактериями окружающей среды, и эта неспецифическая реактивность может значительно затруднить интерпретацию результатов туберкулиновых проб, которые значительно варьируют в зависимости от географического положения. Неспецифическая туберкулиновая гиперреактивность редко обнаруживается в северных странах, и в этил районах все реакции на PPD могут расцениваться как показатель инфекции, вызванной микобактериями туберкулеза. Во многих районах с теплым, влажным климатом, включая все прибрежные юго-восточные районы США, широко распространена неспецифическая туберкулиновая чувствительность, и образование на месте введения туберкулина уплотнения менее 10 мм в диаметре считают незначительным и относят его за счет перекрестной реактивности на неспецифические микобактериальные антигены окружающей среды. Однако при оценке таких реакций как незначительных всегда существует опасность пропустить истинные реакции, обусловленные инфекцией M. tuberculosis.

Повторная постановка кожных проб может привести к увеличению размеров ответной реакции, независимо от того, была ли первичная реактивность обусловлена M. tuberculosis или же неспецифической. Необходимо принять меры предосторожности, чтобы повышение реактивности на новую информацию было минимальным. Однако хорошо известно, что повторные кожные пробы с PPD не приводят к развитию положительного ответа у неинфицированных лиц. Не наблюдается положительных реакций в результате аллергической реакции на компоненты разбавителя. Туберкулиновая реактивность ослабевает с возрастом, и в этой ситуации достаточно информативным может оказаться феномен усиления реакции при повторной ее постановке. Например, если люди пожилого возраста не реагируют на первичную туберкулиновую пробу, через 7—10 дней ее можно

повторить, использовав PPD средней силы. К этому времени реакция должна стать выраженной.

В случае анергии PPD используется в форме, содержащей в 50 раз большую дозу PPD, чем применяемая обычно. Так как PPD в этой дозировке легко вызывает неспецифическую реакцию, положительный ответ при такой дозе в значительно большей мере может привести к ошибочному заключению, чем к правильному диагнозу. Применение находит также и совсем низкая доза PPD. Она соответствует $^1/_5$ дозировки, используемой в средней дозе, но не откалибрована для клинического употребления.

Анергия — парадоксальное отсутствие кожной туберкулиновой реактивности у инфицированных лиц, ассоциируется с рядом болезненных состояний и нарушениями иммунного статуса. Она наблюдается также у 15 % больных туберкулезом в стадии активного процесса. У этих больных туберкулиновая чувствительность восстанавливается при стабилизации болезни. У половины больных милиарным туберкулезом и у 33 % больных с вновь установленным туберкулезным плевритом наблюдаются отрицательные туберкулиновые реакции. Во многих медицинских центрах стало общепринятым использование целой батареи антигенов замедленной гиперчувствителыюсти в качестве контролей при туберкулиновых тестах для выявления анергии. Однако антигены, стандартизированные для этих целей, имеются не везде, а туберкулиновая анергия может быть антигеноспецифической. Ложноотрицательные туберкулиновые пробы могут явиться результатом технических ошибок, включая подкожное введение, применение препарата с истекшим сроком годности или препарата, который перед введением длительное время находился в шприце. Результаты таких технических ошибок не следует принимать за анергию.

Лечение. Современное лечение туберкулеза основано на применении эффективных препаратов. Однако даже при наличии адекватной химиотерапии, госпитализации, отдыха и улучшенной диеты не всегда удается достигнуть излечения. Для того чтобы предотвратить развитие лекарственно-устойчивых мутантов микобактерий, которые первоначально присутствуют в популяции в очень малых количествах, всегда необходимо применять два эффективных препарата. Медленное размножение микобактерий и способность их длительное время находиться в неактивном состоянии обусловливают необходимость применения длительных курсов химиотерапии. Лечебные режимы при туберкулезе легких и при внелегочном туберкулезе сходны.

В табл. 119-1 представлена информация о дозировках и токсичности препаратов, применяемых в настоящее время для лечения туберкулеза. В табл. 119-2 представлены некоторые эффективные лечебные режимы. Ежедневный прием изониазида и рифампицина в течение 9- -12 мес представляет наиболее эффективный режим лечения, позволяющий получить благоприятные результаты у 99 % больных. При такой эффективности лечения нет возможности провести контрольные клинические испытания с целью показать преимущества какой-либо другой схемы медикаментозного лечения. На самом деле добавление третьего препарата не имеет значения при лечении заболевания, вызванного лекарственно-чувствительным возбудителем. Однако многие эксперты рекомендуют принимать этамбутол до тех пор, пока не станут известными результаты определения лекарственной чувствительности микроорганизма. Ежедневная терапия изониазидом и этамбутолом в течение 18 мес оказывается эффективной в 90—95 % случаев и, вероятно, равноценна по эффективности применению комбинации изониазида и римфампицина у больных с минимально выраженным процессом. В развивающихся странах, где стоимость лекарств является ограничивающим фактором, достаточно низкие цены на изониазид и тиоацетазон делают эти препараты доступными для применения, а их комбинация представляет собой режим, позволяющий в течение 12—18 мес достигнуть 80-90 % излечения.

Всеобщее признание получила гипотеза о том, что микобактерий туберкулеза могут существовать в организме больного в трех формах — метаболически активное внеклеточное состояние, относительно метаболически неактивное внутриклеточное состояние и переживание в некротическом казеозном содержимом. Полагают, что бактерицидным действием на возбудитель, находящийся в любом из этих состояний, обладает только рифампицин, и поэтому вполне вероятно, что нет необходимости применять схемы лечения, в которые входит этот препарат,

Таблица 119-1. **Препараты, используемые для лечения больных туберкулезом**

Препарат	Обычная суточная доза для взрослого	Основные токсические проявления
Изониазид	300 мг	Гепатит, периферическая невропатия, лекарственная лихорадка
Рифампицин	600 мг	Гепатит, гриппоподобный синдром, тромбоцитопения (редко)
Стрептомицин	0,75—1 г	Глухота, утрата вестибулярной функции, утрата почечной функции
Пиразинамид	1,5—2 г	Гепатит, гиперурикемия
Этамбутол	15 мг/кг	Неврит зрительного нерва (при этой дозе чрезвычайно редко)
р-Аминосалициловая кислота	12 г	Диарея, гепатит, реакции гиперчувствительности
Этионамид	1 г	Гепатит
Циклосерин	1 г	Депрессия, изменения личности, психоз, судороги
Тиоацетазон	150 мг	Эксфолиативный дерматит, гепатит
Канамицин	1 г	Глухота, утрата почечной функции, утрата вестибулярной функции (редко)
Капреомицин (Capreomycin)	1 г	Глухота, утрата вестибулярной функции, утрата почечной функции
Виомицин	1 г	Глухота, утрата вестибулярной функции, утрата почечной функции

так же длительно, как и другие режимы, компоненты которых воздействуют на микроорганизмы, входящие в метаболически активный пул, вызывая их гибель. Изониазид и стрептомицин обладают бактерицидным действием в отношении расположенных вне клетки метаболически активных микроорганизмов. В отношении возбудителя, расположенного внутриклеточно, изониазид и пиразинамид действуют бактерицидно, а стрептомицин неактивен. В клинических испытаниях было установлено, что пиразинамид эффективен лишь в течение первых 2 мес лечения. Этамбутол обладает только бактериостатическим действием.

Основной проблемой, связанной в настоящее время с осуществлением лечебных противотуберкулезных программ, является недисциплинированность больных. В любой противотуберкулезной клинике практически не удается достигнуть того, чтобы число недисциплинированных больных, не соблюдающих лечебный режим, было менее 15%, обычно этот процент составляет 40—60. К несчастью, этот показатель оказывается наивысшим в тех частях света, где высокая распространенность туберкулеза сочетается с ограниченными ресурсами. Недисциплинированность ведет не только к неудачам лечения, но также и к развитию тяжелых форм заболевания и распространению лекарственно-устойчивых форм возбудителя. Эта ситуация обусловливает повышение роли краткосрочных лечебных режимов. Однако учитывая то обстоятельство, что большинство больных проявляют недисциплинированность и самовольно прекращают лечение в течение первых 6 мес лечения, то, вероятно, краткосрочная терапия имеет значение только в том случае, если с ее помощью удается достигнуть более тесного сотрудничества с больным. Полностью контролируемые режимы рекомендуются больным, плохо сотрудничающим с врачом. Однако широкое распространение таких режимов требует больших денежных затрат. Применение лекарственных препаратов 2 раза в неделю эффективно и облегчает контроль за больным.

Таблица 119-2. **Эффективные лекарственные режимы для лечения больных туберкулезом**

Режим (доза для взрослого)	Примечание
Изониазид (300 мг) и рифампицин (600 мг) ежедневно в течение 9—12 мес	Обычный режим для первоначального лечения всех больных; при обнаружении лекарственной устойчивости возбудителя к этой схеме добавить этамбутол в дозе 15 мг/кг
Изониазид (300 мг) и этамбутол (15 мг/кг) ежедневно в течение 12—18 мес	Наименее токсичный эффективный режим. Рекомендуется для больных с минимально выраженным процессом и беременных женщин.
Изониазид (300 мг) и тиоацетазон (150 мг) ежедневно в течение 12—18 мес	Наиболее дешевый эффективный режим. В целях повышения эффективности лечения в первые 8 нед эту схему можно дополнить ежедневным приемом стрептомицина (0,75—1 г), однако это вдвое повысит стоимость и токсичность терапии
Изониазид (300 мг), рифампицин (600 мг), пиразинамид (2 г) и стрептомицин (1 г) или этамбутол (15 мг/кг) ежедневно в течение 2 мес с последующим применением одного из следующих режимов:	Начальная интенсивная фаза кратковременных режимов. Было продемонстрировано, что кратковременные режимы эффективны только при условии строгого контроля за больным
а. Изониазид (300 мг) и рифампицин (600 мг) ежедневно в течение 4 мес	
б. Изониазид (300 мг) и тиоацетазон (150 мг) ежедневно в течение 6 мес	Недорогостоящий режим лечения
в. Изониазид (300 мг), рифампицин (600 мг) и стрептомицин (I г) 2 раза в неделю в течение 6 мес	Подходящий режим для полностью контролируемой терапии
Изониазид (300 мг) и рифампицин (600 мг) ежедневно в течение 1 мес, затем изониазид (900 мг) и рифампицин (600 мг) 2 раза в неделю в течение 8 мес	Эффективность этого режима продемонстрирована в программах амбулаторного лечения больных в штате Арканзас. В клинических исследованиях сравнения с другими режимами не проводили

Наилучшими считаются программы краткосрочного лечения, состоящие из двух фаз. Начальная интенсивная фаза лечения в течение 2 мес должна включать ежедневное применение изониазида, рифампицина, пиразинамида и либо стрептомицина, либо этамбутола. Закрепляющая фаза ежедневного лечения изониазидом и каким-либо другим препаратом должна продолжаться по крайней мере в течение 4 мес, хотя возможно, что курс длительностью 6 мес более эффективен. В США хорошие результаты были получены при применении 300 мг изониазида и 600 мг рифампицина ежедневно в течение 1 мес с последующим применением 900 мг изониазида и 600 мг рифампицина 2 раза в неделю в течение 8 мес.

Рецидивы после успешного лечения не должны превышать 1 %. Так как эти немногочисленные рецидивы выявляются обычно по обращениям в связи с появлением симптомов заболевания и почти никогда не обнаруживаются при повседневном рентгенологическом обследовании, по завершении лечения больных следует выписывать и прекращать наблюдение за ними. Более часто рецидивы наблюдаются после проведения краткосрочного лечения. Обычно они развиваются

в течение первого года после окончания лечения, поэтому целесообразно в течение 1 или 2 лет после завершения терапии наблюдать за такими больными.

Симптоматическое улучшение у большинства больных, получающих лечение по поводу туберкулеза, наступает в течение первых 2—3 нед. Исчезновение инфильтрации, выявляемое на рентгенограмме органов грудной клетки, обычно быстро развивается на 2—4-м месяце лечения. У большинства больных в период между 4-м и 6-м месяцами достигается рентгенологически подтверждаемая стабилизация. Хотя уже стало привычным проводить лекарственную терапию в течение произвольно выбранного времени, логично продолжать лечение в течение 6 мес после стабилизации процесса, даже если это означает увеличение продолжительности ранее запланированных сроков лечения. Абациллирование мокроты наступает у большинства больных в течение первых 2 мес лечения. Тот факт, что у какого-либо определенного больного лечебный эффект достигается медленнее, чем запланировано, вовсе не означает, что причиной этого является неадекватный лекарственный режим.

В связи с наличием альтернативных лекарственных режимов токсичность препаратов становится фактором, влияющим на выбор соответствующего режима. Основные токсические свойства препаратов представлены в табл. 119-1. Основным последствием токсического действия препарата является гепатит. Выраженная токсичность обусловливает необходимость изменения лекарственного режима у 3—5 % больных, получающих изониазид и рифампицин, и примерно у 1,5 %, получающих изониазид и этамбутол. Оказалось, что токсичность изониазида и тиоацетазона варьирует в зависимости от расовой принадлежности больных. Она достигает почти 30 % у представителей восточных народов и только 2— 5 % у остального населения. Рутинное скрининговое исследование уровня ферментов в сыворотке крови, а также других тестов, характеризующих состояние печени, применяется редко и обычно нецелесообразно. Нормальные показатели этих ферментов не указывают на отсутствие токсичности, а уровень сывороточных ферментов у больных, получающих изониазид, может транзиторно повышаться в 3 раза по сравнению с нормой без последующего развития гепатита. Соответствующее санитарное просвещение больного и внимательное отношение медицинского работника, наблюдающего за лечением, гарантируют от развития лекарственного гепатита. Если прием противотуберкулезных препаратов прекращается во время продромальной фазы или немедленно после развития желтухи, можно ожидать, что лечение лекарственного гепатита будет успешным и болезнь не повлечет за собой каких-либо неблагоприятных последствий. Токсичность изониазида, по всей вероятности, обусловлена токсическими метаболитами ацетилизониазида. Прием алкоголя или барбитуратов продолжительного действия, способствующих активации фермента цитохром Р-450, предрасполагает к развитию гепатита, вызванного изониазидом. Изониазид также вызывает периферическую невропатию, которую можно предупредить или купировать пиридоксином. Лицам пожилого возраста и больным с наличием таких предрасполагающих факторов, как диабет, алкоголизм, истощение, пиридоксин следует назначать одновременно с изониазидом. Обычная доза пиридоксина 50 мг/кг.

Известно, что изониазид безопасен для беременных женщин. В отношении других препаратов данные менее полные, однако они позволяют предполагать, что препаратом выбора для сочетания с изониазидом является этамбутол. Рифампицин следует применять при диссеминированной или очень распространенной форме туберкулеза. Стрептомицин не следует применять при беременности, так как существует риск ототоксичности для плода. Течение туберкулеза часто приобретает неблагоприятный характер во время беременности и сразу же после родов, поэтому лечение беременных женщин никогда не нужно откладывать. В то же время профилактику изониазидом целесообразно отложить до раннего послеродового периода.

Больные с хронической почечной недостаточностью также требуют специального подхода при разработке лечебной тактики, причем распространенность туберкулеза среди них в 10 раз превышает таковую среди населения в целом. Изониазид ацетилируется в печени до неактивной формы, а затем выводится почками. Ацетилизонназид — предшественник гидразинов, обладающих гепатотоксичностью. Как изониазид, так и ацетилизониазид не связываются белками плазмы и при диализе удаляются. Обычную суточную дозу изониазила больным

с почечной недостаточностью следует давать с интервалами, 2 или 3 раза в неделю. Больные, находящиеся на диализе, должны получать препарат после каждой процедуры диализа. Этамбутол ведет себя подобно изониазиду, за исключением того, что он экскретируется почками в активном состоянии. Так же, как и в случае с изониазидом, препарат следует принимать через более длительные промежутки времени и только после осуществления диализа. Токсичность этамбутола для зрительного нерва обусловлена не высоким интермиттирующим уровнем его в организме, а постоянно поддерживаемым высоким уровнем. У больных с почечной недостаточностью, получающих этамбутол, следует регулярно проверять цветоощущение и остроту зрения. Рифампицин в организме связывается с белками, не удаляется при диализе и экскретируется печенью с желчью. У больных с почечной недостаточностью нет необходимости изменять дозы или интервалы приема рифампицина. Больным с печеночной недостаточностью этот препарат необходимо принимать с осторожностью.

При рецидивах у ранее леченых больных основное внимание должно быть обращено на возможное наличие лекарственной устойчивости возбудителя. Изучение лекарственной чувствительности возбудителя необходимо производить в референс-лаборатории. Действительно, у 30 % больных, у которых рецидивы туберкулеза развились после регулярного адекватного лечения, они вызваны лекарственно-устойчивыми микобактериями. В том случае, если больной принимал лекарственный препарат нерегулярно или лекарственный режим был неадекватным, вероятность развития лекарственной устойчивости возбудителя наблюдается у 60 % больных. Лечение туберкулеза в случае предполагаемой лекарственной устойчивости микобактерий следует проводить изониазидом или рифампицином в сочетании с каким-либо другим препаратом, который больной не получал ранее. С другой стороны, можно использовать четыре препарата, в числе которых должно быть по возможности больше лекарственных средств, ранее не применявшихся больным. Когда становятся известны результаты определения лекарственной чувствительности, режим лечения должен быть скорректирован в соответствии с этими результатами. Данные, полученные до введения в лечебную практику рифампицина, позволяют предположить, что лечение изониазидом оказывается эффективным, даже если лабораторные исследования устанавливают наличие устойчивости к нему. В целом все лекарственные режимы, применяемые для повторного лечения, должны строго контролироваться и устанавливаться врачами, имеющими опыт в этой области.

Наличие первичной лекарственной устойчивости следует предполагать в следующих случаях: у больных, которые заразились от лиц, у которых лекарственная устойчивость возбудителя уже установлена; у больных, у которых устойчивость возбудителя выявлена еще до начала лечения; у больных, приехавших из районов с высокой лекарственной устойчивостью микобактерий. К этой группе относятся иммигранты с Гаити, из Юго-Восточной Азии и многих стран Латинской Америки. Пока ожидаются результаты лабораторного изучения лекарственной чувствительности возбудителя, при назначении лекарственной терапии следует руководствоваться данными о предшествующем лечении подозреваемого источника инфекции. У иммигрантов лекарственная устойчивость обнаруживается в основном к изониазиду. В этих случаях лечение следует начинать с комбинации изониазида, рифампицина и этамбутола. Когда станут известны результаты определения лекарственной чувствительности, один из этих препаратов можно отменить.

Профилактика. Химиопрофилактика. В одном из самых больших когда-либо проводившихся клинических испытаний было показано, что лечение изониазидом в течение 1 года эффективно уменьшает частоту развития туберкулеза у лиц, положительно реагирующих на введение туберкулина и предположительно инфицированных M. tuberculosis. Успех профилактики изониазидом настолько очевиден, что единственным не до конца разрешенным вопросом в деле использования препарата в этих целях является степень его токсичности, главным образом в отношении развития гепатита.

При проведении профилактики изониазидом первостепенное внимание должно быть направлено на лечение лиц, находящихся в бытовых контактах с больным активным туберкулезом, а также лиц, которые заразились в предыдущие годы. Риск развития туберкулеза у этих двух групп людей составляет 0,5 % в год

и 3 % в течение первого года соответственно. Особое внимание следует уделять в этих группах лечению детей, которое должно начинаться немедленно. После трехмесячного курса лечения ребенку следует поставить кожную пробу с туберкулином средней силы. Если при этом кожная реакция оказывается отрицательной, изониазид может быть отменен. Если же реакция на туберкулин положительная, профилактику изониазидом следует продолжать до завершения полного курса в 12 мес.

Профилактика изониазидом наиболее эффективна в отношении молодых людей, так как препарат наиболее активен при свежей инфекции и, кроме того, люди более старшего возраста уже прожили значительную часть опасного для развития инфекции периода. Риск развития гепатита с возрастом повышается, достигая примерно 2 % к седьмому десятилетию. Анализ, основанный на большом статистическом материале, показал, что у лиц без дополнительного риска соотношение числа предупрежденных случаев развития туберкулеза и числа возникших случаев гепатита у лиц в возрасте 45 лет составляет 1:1. На основании этих данных существует общепринятое положение, что все лица в возрасте моложе 35 лет с положительной туберкулиновой реакцией должны получать изониазид по 300 мг в сутки в течение 1 года.

Вполне возможно также разработать критерии для профилактического использования изониазида у лиц пожилого возраста с перенесенным ранее туберкулезом, о котором известно из анамнеза или остаточные изменения которого выявляются на рентгенограмме, если эти люди никогда не получали ранее адекватную химиотерапию. Ежегодный риск развития туберкулеза у этого контингента составляет по крайней мере 0,5 %, а профилактика изониазидом предупредит развитие заболевания у 70 % из них. При условии, что риск развития гепатита при приеме изониазида составляет 2 %, соотношение предупрежденных случаев развития туберкулеза к числу развившихся гепатитов, равное 1 : 1, будет достигнуто за 5,7 лет. Изониазид в дозе 300 мг ежедневно необходимо назначать в течение 1 года всем лицам этой категории, вероятная продолжительность жизни которых превышает 10 лет. К категории с высоким риском развития туберкулеза относятся лица, положительно реагирующие на туберкулин, у которых имеются такие заболевания, как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и болезнь Ходжкина, или нарушен опосредованный Т-лимфоцитами иммунитет; больные силикозом, у которых повреждена функция макрофагов; больные, постоянно получающие кортикостероидные препараты; больные с почечной недостаточностью; больные, получающие иммуносупрессивные препараты. Всем больным, относящимся к этим категориям, показано профилактическое применение изониазида в течение 1 года, независимо от их возраста. Так же, как и при лечении изониазидом активного туберкулеза, проверка уровня сывороточных ферментов у больных, получающих профилактику изониазидом, нецелесообразна.

Вакцинация БЦЖ. Бацилла Кальметта — Герена (БЦЖ) — ослабленный, безопасный штамм M. bovis, вводимый сотням миллионов людей как вакцина против туберкулеза. Однако вопрос об эффективности вакцинации подвергается дискуссии. В контролируемых исследованиях, проведенных в Северной Америке и Великобритании, было установлено, что эффективность этой вакцины более 80 %. Исследования, проведенные в Джорджии и Пуэрто-Рико, показали слабое протективное действие вакцины или отсутствие такового. В крупномасштабном исследовании, выполненном в Южной Индии, также не установлено протективного действия вакцины БЦЖ. Возможно, у разных популяций имеются своеобразные аспекты взаимоотношений макро- и микроорганизма, что делает рискованным экстраполяцию результатов, полученных в Южной Индии, на население других территорий. Даже в тех исследованиях, когда протективного действия вакцины не наблюдали, случаев заболевания диссеминированными формами туберкулеза, которые характеризуются очень высокой смертностью среди детей, зарегистрировано не было. До тех пор, пока окончательная оценка эффективности вакцины БЦЖ не будет произведена, следует признать оправданным применение ее в районах с высокой заболеваемостью туберкулезом.

Вакцинация БЦЖ индуцирует гиперчувствительность к туберкулину. Однако кожные реакции на PPD обычно не так выражены, как при естественном заражении, и, как правило, не сохраняются в течение такого длительного времени и варьируют по интенсивности в зависимости от использованного вакцинного штам-

ма. Лица с выраженными реакциями на PPD, длительно персистирующими в течение многих лет после вакцинации, должны расцениваться как зараженные и подлежат изониазодопрофилактике.

Программы борьбы с туберкулезом. Программы борьбы с туберкулезом должны учитывать разнообразные ситуации. В большинстве районов с низкой распространенностью туберкулеза (например, Северная Америка) ресурсы относительно велики, а заболевания возникают в основном спорадически. При несколько большей распространенности туберкулез проявляется в виде микроэпидемий, часто локализующихся в семейных группах. Можно определить группы высокого риска, среди них наиболее важными являются группы иммигрантов, а также лица, проживающие в домах для престарелых, и обслуживающий их персонал. Основой любой программы являются тщательное выявление и регистрация случаев заболевания. Эффективно должно проводиться также обследование лиц, имевших бытовые контакты с больными. Это особенно важно, когда источник заболевания обнаруживается в детских коллективах. Наиболее эффективной мерой для уменьшения распространения инфекции является химиотерапия, которую следует проводить всем инфицированным лицам. Химиопрофилактика также играет важную роль.

Совершенно иная ситуация имеет место в районах с высокой распространенностью туберкулеза и полным отсутствием ресурсов для борьбы с болезнью или малым их количеством. Единственным наиболее эффективным мероприятием в этой ситуации является создание сети амбулаторных центров для лечения туберкулеза, в которых с помощью прямой микроскопии мазка мокроты производится верификация диагноза и затем проводится стандартная лекарственная терапия. Однако больничные койки, рентгенограммы органов грудной клетки, посевы мокроты и индивидуализированные режимы лечения являются излишней роскошью до тех пор, пока стандартное основное лечение недоступно всем нуждающимся в нем. Успех достигается только после того, как будет проведено достаточно эффективное лечение, а это обычно означает, что для каждого больного оно должно быть бесплатным. Диагностические и лечебные программы по туберкулезу должны интегрироваться в национальные программы по здравоохранению под строгим контролем компетентного эксперта. Проводимое лечение должно регистрироваться соответствующим образом, но сложные регистрационные формы нецелесообразны.

В районах с высокой распространенностью туберкулеза вакцина БЦЖ должна быть введена каждому индивиду в возрасте моложе 15 или 20 лет без предварительной постановки туберкулиновых проб. У лиц более старшего возраста следует определить, не были ли они уже инфицированы. Перед началом массовых кампаний по вакцинации БЦЖ следует обеспечить проведение вакцинации новорожденных и младших школьников. Программы по изониазидопрофилактике больших коллективов обычно не приносят успеха.

Список литературы

American Thoracic Society: Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases (14th ed).—Amer. Rev. resp. Dis., 1981, 123, 343.

American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and other mycobacterial diseases. — Amer. Rev. resp. Dis., 1983, 128, 336.

Comstock G. W., Edwards P. Q. The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors. — Amer. Rev. resp. Dis., 1975, 111, 573.

Comstock G. W. et al. The tuberculin skin test. — Amer. Rev. resp. Dis., 1981, 124, 356.

Comstock G. W. Epidemiology of tuberculosis. — Amer. Rev. resp. dis., 1982, 125 (suppl), 8.

Dutt A. K. et. al. Short-course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis. — Ann. intern. Med., 1986, 104, 7.

Edwards L. B. et al. An atlas of sensitivity to tuberculin PPD-B, and histoplasmosis in the United States.- Amer. Rev. resp. Dis., 1969, 99 (suppl), 1.

Fox W. The chemotherapy of pulmonary tuberculosis: A review. — Chest, 1979, 76 (suppl), 785.
Gtassroth J. et al. Tuberculosis in 1980s.— New Engl. J. Med., 1980, 302, 1441.
Goren M. B. Immunoreactive substances of mycobacteria. — Amer. Rev. resp. Dis., 1982, 125 (suppl), 50.
Grosset J. Bacteriologic basis of short-coursė chemotherapy for tuberculosis. — Clin. Chest. Med., 1980, 1, 231.
Grzybowski S., Enarson D. A. The fate of cases of pulmonary tuberculosis under various treatment programmes. — Bull. Int. Union. Tuberc, 1978, 53, 70.
Snider D. E., Jr. The tuberculin skin test. — Amer. Rev. resp. Dis., 1982, 125 (suppl), 108.
Stead W. W. et al. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes.— New Engl. J. Med., 1985, 312, 1483.
TenDam H. G. et al. Present knowledge of immunization against tuberculosis. — Bull WHO, 1976, 54, 255.

ГЛАВА 120

ЛЕПРА (БОЛЕЗНЬ ГАНСЕНА)

Ричард А. Миллер (Richard A. Milled)

Определение. Лепра (болезнь Гансена) — хроническая гранулематозная инфекция человека, поражающая поверхностные ткани, преимущественно кожу и периферические нервы. Упоминания о лепре относятся к самым ранним историческим сведениям и документально подтверждают, что в те времена больных лепрой клеймили как преступников, нарушивших культурные и религиозные обычаи. Клинические и иммунологические проявления заболевания характеризуются большим разнообразием от туберкулоидной формы болезни до лепроматозной. Между этими двумя крайними формами заболевания находятся так называемые пограничные формы: погранично-туберкулоидная, пограничная и погранично-лепроматозная лепра. Кроме того, выявляется ранняя неопределенная форма, которая может завершиться спонтанной ремиссией или развитием клинически выраженного заболевания.

Этиология. Mycobacterium lepreae, или бацилла Гансена,— этиологический агент лепры. На основании морфологического, биохимического, антигенного и генетического сходства с другими микобактериями эту кислотоустойчивую палочковидную бактерию отнесли к семейству Mycobacteriaceae. Они не культивируются на искусственных питательных средах и в культуре тканей, размножение возбудителя лепры наблюдается при заражении мышей в подушечки лапок. Системные инфекции с проявлениями, аналогичными таковым при заболеваниях человека, можно вызвать у броненосцев и у некоторых видов обезьян. Возбудитель размножается чрезвычайно медленно: примерно установленное время репродукции в логарифмической фазе роста в подушечках лапок мышей составляет от 11 до 13 дней. Мышиная модель лепры широко используется для изучения антилепрозных препаратов, а большое количество бактерий, вегетирующих в организме броненосцев, позволяет использовать эту модель в иммунологических исследованиях.

Лепромин - суспензия убитых микобактерий лепры, полученных из пораженных тканей человека или броненосца. Внутрикожное введение лепромина вызывает развитие туберкулиноподобной реакции (реакция Фернандеса) через 48 ч и папулезной реакции через 3—4 нед (реакция Мицуды). При туберкулоидной лепре реакция Мицуды обычно положительная, а при лепроматозной форме болезни — отрицательная. Однако в связи с тем, что положительную реакцию Мицуды отмечают почти у всех здоровых людей, даже живущих в свободных от лепры районах, она не имеет диагностического значения. Коммерческими методами лепромин не производится.

[1] Покойный Charles C. Shepard внес значительный вклад в текст, на основании которого подготовлена эта переработанная глава.

Эпидемиология. В мире зарегистрировано от 10 до 20 млн человек, больных лепрой. Наибольшая распространенность болезни .отмечается в тропических странах, где она может достигать 1—2 % от всего населения. Теплый климат не является решающим фактором для распространения болезни, так как лепра встречается также в ряде районов с более холодным климатом, например в Корее и в Центральной Мексике. Распространение лепры в пределах одной страны также неравномерно, и в отдельных областях болезнью поражено до 20 % населения. Варьирует между разными странами и распределение отдельных форм заболевания: например в Мексике преобладает лепроматозная лепра, тогда как туберкулоидная форма—в других странах, в частности в Индии. Из 270 ежегодно диагностируемых в США случаев лепры 90 % выявляется у иммигрантов из эндемичных по этому заболеванию регионов. Первичные очаги инфекции обнаружены на Гаваях, на островах Тихого Океана, спорадические случаи заболевания — вдоль побережья Мексиканского залива.

Лепра поражает людей в любом возрасте, хотя случаи заболевания детей в возрасте до 1 года наблюдаются чрезвычайно редко. Специфический возрастной пик заболеваемости в детском возрасте наблюдается у детей до 10 лет. На этот возраст приходится около 20 % случаев заболевания. Так как лепра наиболее распространена в неблагополучных в социально-экономическом отношении группах, этот показатель может просто отражать возрастное распространение населения высокого риска. Распределение лепры по половому признаку в детском возрасте составляет по существу 1:1, но среди взрослого населения преобладают мужчины — 2:1.

Большинство случаев лепры, вероятно, вызвано прямой передачей инфекции от человека человеку. Резервуарами инфекции среди животных являются дикие броненосцы и, вероятно, низшие приматы, но весьма мало доказательств, что они играют важную роль в эпидемиологии заболевания человека. Семейному распространению болезни способствуют стертые клинические проявления и возможность передачи инфекции до развития клинических симптомов. Среди тесно контактирующих членов семьи (между супругами, от родителей к ребенку) или нелеченых больных лепрой риск заражения возрастает приблизительно в 8 раз, а частота развития заболевания может достигать 10 %. Развитие клинически выраженного заболевания среди контактировавших с больными туберкулоидной формой лепры наблюдается реже, хотя чувствительные иммунологические тесты дают основания полагать, что большинство контактировавших лиц сенсибилизированы к микобактериям лепры. Место внедрения возбудителя окончательно не установлено, но, но всей вероятности, это кожа или слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Считается, что основными воротами инфекции является слизистая оболочка носовой полости нелеченых больных лепроматозной лепрой. Теоретически передача инфекции возможна через зараженное грудное молоко или посредством кровососущих членистоногих переносчиков инфекции, однако значение этих альтернативных возможностей передачи инфекции невелико.

Инкубационный период часто от 3 до 5 лет, однако он может колебаться от 6 мес до нескольких десятилетий.

Патогенез. Ранние фазы развития инфекции после внедрения возбудителя в организм человека не описаны. Бактерии окружены плотной, почти инертной липидной капсулой, не продуцируют экзотоксинов и вызывают слабую воспалительную реакцию. Факторы, определяющие природу и эффективность ответной реакции микроорганизма на внедрение микобактерий лепры, неизвестны. Иммунологические и эпидемиологические исследования позволяют предположить, что только у малой части (вероятно, 10—20 %) людей, в организм которых внедряются жизнеспособные бактерии, развиваются неясные признаки лепры, и что только у 50 % этих лиц процесс прогрессирует и приводит к развитию клинически выраженного заболевания.

Напряженность специфического клеточного иммунитета на M. leprae коррелирует с клинической и гистологической формой заболевания. У лиц с туберкулоидной формой заболевания наблюдается интенсивная клеточная реакция на возбудитель и незначительное количество микобактерий, тогда как у больных с лепроматозной формой лепры клеточный иммунитет не обнаруживается. Проведенные массовые исследования показали, что специфически связанные с HLA гены могут иметь отношение к различным формам заболевания. HLA-DR3 уна-

следовались преимущественно детьми с туберкулоидной формой болезни, тогда как HLA-MT1 были связаны с лепроматозной формой. Влияние HLA-ассоциированных генов ограничивалось влиянием на форму развивающегося заболевания. Не установлено связи между гаплотипами HLA и чувствительностью к лепре. Эти данные аналогичны результатам, полученным у мышей, зараженных Mycobacterium lepraemurium или Leishmania donovani. У мышей врожденная чувствительность или резистентность к этим внутриклеточным патогенам контролируется he-H-2 генами (у мышей H-2 локус аналогичен HLA-системе у человека), а H-2-связанные гены в последующем влияют на тяжесть инфекции, которая развивается у чувствительных к ней мышей.

У лепроматозных больных дефект клеточного иммунитета чрезвычайно специфичен. У них не отмечается увеличения заболеваемости такими инфекциями, как вирусные или паразитарные, при которых клеточный иммунитет играет важную роль, а также не повышается риск развития злокачественных заболеваний. При нелеченой лепроматознои форме лепры туберкулиновая чувствительность может быть подавленной, но в процессе лечения она восстанавливается в противоположность ответной реакции на лепромин, которая остается отрицательной. Показано, что больные с лепроматознои лепрой имеют повышенное количество лимфоцитов OKT8 (супрессоры), которые могут специфически активироваться антигенами M. leprae, а лимфоциты, находящиеся в кожных гранулемах, представлены почти исключительно OKT8. В противоположность этому OKT4-положительные лимфоциты (хелперы) преобладают среди Т-клеток в кожных очагах при туберкулоидной форме лепры. При лепроматознои лепре клетки моноцитарно-макрофагального ряда бывают наполненными M. leprae и не способны умертвить или переварить эти микроорганизмы. Однако в опытах in vitro моноциты, полученные от этих больных, нормально реагируют на лимфокины и проявляют нормальную фагоцитарную и бактерицидную активность. Эти данные позволяют предположить, что за характерную для лепроматознои лепры иммунологическую толерантность ответствен подлежащий дефект регуляции субпопуляций Т-лимфоцитов.

Для лепроматознои лепры характерна интенсивная бактериемия, и возбудитель часто выявляется в окрашенных мазках периферической крови или белого слоя кровяного сгустка, но в то же время выраженная лихорадка и признаки системной токсемии отсутствуют. Даже в прогрессирующих далеко зашедших формах процесса распространение деструктивных очагов ограничивается кожей, периферическими нервами, передними отделами глаза, верхними отделами дыхательных путей над гортанью, яичками, верхними и нижними конечностями. Тропизм возбудителя лепры к этим тканям, возможно, объясняется тем, что все они обычно в некоторой степени холоднее, чем остальные участки тела (температура их ниже 37 °С). Два излюбленных места локализации лепрозных поражений — это локтевой нерв около локтевого сгиба и малоберцовые нервы в том участке, где они окружают головку малоберцовой кости; выше и ниже этих участков, там, где эти нервы уходят в глубину тканей, они поражаются значительно реже. У больных лепроматознои лепрой скопления микобактерий обнаруживаются также в печени, селезенке и костном мозге. Присутствие этих бактерий не связано с дисфункцией какого-либо органа, и неясно, где они способны размножаться при температуре внутренних органов человеческого организма.

Клинихо-патологическая классификация. Так же, как и в случае других хронических инфекций, таких как сифилис и туберкулез, проявления лепры множественны и разнообразны. Применяемая классификация основана на клинических и гистопатологических признаках.

Лепроматозная лепра — одна из полярных форм заболевания. Кожные поражения распространенные, диффузные и симметричные с обеих сторон. Даже в кажущейся неповрежденной коже при окраске можно выявить микобактерий. Периферические нервы, как правило, поражены в значительной степени, но менее, чем при туберкулоидной форме. Гистологически обнаруживается диффузная гранулематозная реакция с макрофагами, большими клетками с «пенистой» цитоплазмой клетки Вирхова и множеством расположенных внутриклеточно бактерий, часто заключенных в шаровидные массы. Эпителиоидные и гигантские клетки не обнаруживаются.

Туберкулоидная лепра - другой полярный тип болезни. Кожные

очаги при этой форме, малочисленные или единичные, резко отграничены. Вовлечение в процесс нервных стволов выраженное и может наблюдаться при отсутствии кожных очагов поражения (чистая нервная лепра). Гистологически выявляются лимфоциты, эпителиоидн-ые клетки^ иногда гигантские клетки; микобактерии часто отсутствуют или выявляются с трудом.

Классификация клинических форм в пограничной зоне спектра менее точная. Число очагов поражения имеет тенденцию к увеличению, они становятся более гетерогенными, но индивидуальный размер их уменьшается. Гистологический характер гранулем также изменяется: преобладание эпителиоидных клеток сменяется преобладанием макрофагов. Присутствие лимфоцитов и их количество варьируют и плохо коррелируют с формой болезни. У больных пограничной и погранично-лепроматозной лепрой в кожных гранулемах обнаруживают большое количество возбудителя. В связи с этим указанные формы заболевания, а также лепроматозную лепру относят к «мультибациллярной лепре». Погранично-туберкулоидную, туберкулоидную и неопределенную форму лепры относят к «малобациллярной лепре». Пограничные формы заболевания характеризуются нестабильным состоянием и могут перейти в лепроматозную лепру у нелеченых больных или в туберкулоидную форму в процессе лечения. Часто наблюдаются небольшие расхождения между клиническими проявлениями заболевания и гистопатологическими находками. Переходы от одного полярного типа заболевания к другому чрезвычайно редки.

При всех формах лепры в процесс постоянно вовлекаются периферические нервы и их поражения обычно более тяжелые, чем поражения любой другой ткани. Деструкция нервных стволов в большей степени обусловлена гранулематозной реакцией макроорганизмов, чем нейротоксическим влиянием возбудителя.

Клинические проявления. Ранняя лепра. Первые признаки лепры обычно обнаруживаются на коже и выражаются одним или несколькими гипонигментированными или гиперпигмеитированиыми бляшками или пятнами. Часто первым симптомом, на который обращает внимание больной, являются подобные бляшки, в области которых чувствительность полностью отсутствует или отмечается парестезия. При тщательном обследовании этого участка устанавливают поражение кожи. При обследовании лиц, входивших в контакт с больным, у них, особенно у детей, часто выявляют единичный кожный очаг. Обычно это участок с пониженной чувствительностью, который может самопроизвольно устраниться в течение года или двух, но и в этом случае рекомендуется специфическое лечение. Чувствительность в области ранних очагов часто сохраняется, особенно если они расположены на коже лица.

Туберкулоидная лепра. Ранняя туберкулоидная лепра часто проявляется четко отграниченными пятнами гипопигментации кожи с пониженной чувствительностью. Позднее очаги увеличиваются в размерах, края их приподнимаются и закругляются или приобретают кольцевидную форму. Отмечается тенденция к периферическому распространению и заживлению в центре. Полностью развившиеся очаги совершенно утрачивают чувствительность и нормальные кожные образования (потовые железы и волосяные фолликулы). Очаги, как правило, единичные или немногочисленные и несимметричные. Нервы рано вовлекаются в патологический процесс, и поверхностные, идущие от очага поражения, могут увеличиваться в размерах. Увеличенные периферические нервы (особенно локтевой, малоберцовый и большой ушной) могут пальпироваться и увеличиваются настолько, что становятся видимыми, в особенности те, которые расположены в непосредственной близости от очагов поражения на коже. Отмечаются сильные невротические боли. Поражение нервов ведет к атрофии мышц, особенно малых мышц кисти. Часто развиваются контрактуры кисти и стопы. Различные травмы приводят к вторичной инфекции кисти и образованию подошвенных язв. Позднее могут дополнительно развиться резорбция и потеря фаланг. При вовлечении в процесс лицевых нервов могут развиться лагофтальм, кератит и изъязвление роговицы, ведущее к потере зрения.

Лепроматозная лепра. Кожные очаги поражения проявляются в виде пятен, узлов, бляшек или папул. Пятна часто гипопигментированы. Границы очерчены неясно, а центральные отделы очагов, приподнятых над поверхностью кожи, уплотненные и выпуклые, а не вогнутые, как при туберкулоидной форме болезни. Между очагами выявляют диффузную инфильтрацию. Излюб-

ленные участки локализации очагов — это лицо (щеки, нос, брови), уши, запястья, локтевые суставы, ягодицы и колени. Вовлечение того или иного участка в патологический процесс с развитием инфильтрации, небольшим образованием узелков или без него может прогрессировать настолько неуловимо, что заболевание протекает незаметно. Выпадают брови, особенно боковые участки. Значительно позднее кожа лица становится утолщенной и сморщивается (львиное лицо), а ушные мочки отвисают.

Весьма распространенными ранними симптомами являются «заложенность носа», носовые кровотечения, затрудненное дыхание. Часто также наблюдаются полная обструкция носовых ходов, ларингит и охриплость голоса. Перфорация носовой перегородки и образование впадины в средней части спинки ведут к развитию седловидного носа. В результате поражения переднего отдела глаза развиваются кератит и иридоциклит. Наблюдается безболезненная лимфаденопатия паховых и подмышечных лимфатических узлов. У взрослых мужчин инфильтрация и рубцевание яичек приводят к стерильности. Обычным симптомом является гинекомастия.

Вовлечение в процесс, крупных нервных стволов при лепроматозной форме заболевания менее известно, но диффузная гипестезия, распространяющаяся на периферические отделы конечностей, при прогрессирующем течении болезни широко распространена.

Пограничная лепра. Очаги поражения на коже при пограничнотуберкулоидной лепре обычно напоминают таковые при туберкулоидной форме болезни, однако их больше по количеству и им свойственны менее очерченные границы. Чаще, чем при туберкулоидной лепре, наблюдается множественное вовлечение в процесс периферических нервных стволов. Для пограничной лепры характерна возрастающая вариабельность в характеристике кожных очагов, что обусловливает название «диморфная» лепра. Папулы и бляшки могут сосуществовать с пятнистыми очагами. Утрата чувствительности выражена меньше, чем при туберкулоидной лепре. Погранично-лепроматозная форма характеризуется в значительной степени гетерогенными и относительно симметричными кожными очагами. Мочки ушей могут быть слегка утолщены, но брови и область носа изменены мало.

Реактивные состояния. Общее течение лепры медленное, но иногда оно прерывается двумя типами реакций, которые могут наблюдаться у нелеченых больных, но чаще возникают как осложнения лечения.

Лепрозная узловатая эритема. Лепрозная узловатая эритема, или лепрозная реакция 2-го типа, наиболее часто наблюдается у больных лепрозной и погранично-лепрозной лепрой во второй половине первого года лечения. Обычно выявляются множественные болезненные, воспаленные подкожные лимфатические узлы. Каждый узел сохраняется в таком состоянии в течение 1—2 нед, но возможно появление и новых увеличенных узлов. Тяжелая лепрозная узловатая эритема сопровождается небольшим повышением температуры, лимфаденопатией, артралгиями. Гистологически лепрозная узловатая эритема характеризуется полиморфно-ядерной инфильтрацией, отложением IgG и комплемента, что делает ее схожей с реакцией Артюса.

Переменная реакция. Переменная реакция, или лепрозная реакция 1-го типа, может осложнять все три пограничных формы заболевания. В существующих кожных оча.гах развиваются эритема и отечность, могут появиться новые очаги поражения. Ранний выход лимфоцитов в существующие очаги сопровождается отеком и сдвигом гистологической картины в сторону туберкулоидной. Клеточный иммунитет усиливается. Переменную реакцию можно дифференцировать от прогрессирования заболевания или рецидива с помощью заражения мышей для определения жизнеспособности микобактерий, а также с помощью гистологических исследований. Ослабевающие реакции, которые клинически напоминают переменную реакцию, наиболее часто наблюдаются у нелеченых больных и у женщин во время III триместра беременности. Биопсия кожи выявляет сдвиг в сторону лепроматозной формы и отражает снижение напряженности клеточного иммунитета.

Осложнения. Лепра, по всей вероятности, является наиболее частой причиной увечий кисти. Травмы и вторичные хронические инфекции могут вести к потере пальцев и дистальных отделов конечностей. Может развиться слепота.

Феномен Lucio наблюдается только у больных с диффузным, инфильтративным, неузловатым типом болезни; он наиболее распространен в Мексике и Центральной Америке. Артерииты приводят к изъязвлению кожи, имеющему характерную угловую форму, с последующим образованием тонких угловых рубцов. В случае тяжелого течения болезнь клинически напоминает другие формы некротизирующего васкулита и характеризуется высокой смертностью.

Амилоидоз — осложнение тяжелого лепроматозного заболевания, особенно если он осложняется лепрозной узловатой эритемой.

Диагностика. Выявление кислотоустойчивых микобактерий в мазках из кожных очагов, полученных методом соскоба-иссечения, является важным доказательством лепры, но при туберкулоидной форме лепры бактерии могут и не выявляться. Там, где это возможно, материалы биопсии кожи из пораженного участка следует направлять к патологу, хорошо осведомленному относительно лепры. Патогномоничным является вовлечение в процесс периферических нервов, даже если не удалось выявить возбудитель.

Тест с лепромином не имеет диагностической ценности. Гематологические и биохимические исследования крови также малоинформативны. У больных лепроматозной лепрой часто наблюдаются легкая анемия, повышенная СОЭ и гиперглобулинемия. От 10 до 40 % лепроматозных больных имеют ложноположительные серологические тесты на сифилис или аутоантитела к ядерным или клеточным антигенам.

Достигнут большой прогресс в разработке специфических серологических диагностических тестов при лепре. Уникальный поверхностный гликолипидный антиген M. leprae, относящийся к феноловому гликолипиду 1, был подвергнут очистке, удалось определить его химическую структуру. Были разработаны системы для выявления антител к лепрозному антигену, чувствительность которых превышает 95 % при лепроматозной и около 50 % при туберкулоидной лепре. Специфичность метода очень высока, даже если исследуются сыворотки от больных туберкулезом или другими микобактериальными заболеваниями. Эти исследования могут быть использованы для подтверждения диагноза лепры, определения эффективности терапии и при скрининге контактов лепрозных больных с субклиническими формами процесса.

При дифференциальной диагностике следует учитывать такие заболевания, как красная волчанка, обыкновенная волчанка, саркоидоз, фрамбезия, кожный лейшманиоз и ряд банальных кожных болезней. Кожные очаги лепры, особенно туберкулоидной, характеризуются гипестезией, а также выраженным вовлечением в процесс периферических нервов. Признаки лепры имеют много общего с периферической невропатией, вызванной другими причинами, а также сирингомиелией, хотя поражения кожи не характерны для других заболеваний, вызывающих периферическую невропатию. Комбинация хронического заболевания кожи и поражения периферических нервов должна всегда наводить на мысль о лепре.

Лечение. Лечение лепры предусматривает участие в нем специалистов многих дисциплин, включая консультативные службы ортопедической хирургии, офтальмологии, физиотерапии, которые дополняют антимикробную терапию.

Специфическая химиотерапия. Дапеон [(Dapsone) 4,4-диаминодифенилсульфон, DDS, дифенилсульфон], антагонист фолата — основа лечения. Ежедневная доза для взрослых составляет от 50 до 100 мг, Дапсон очень дешев, может применяться при беременности, имеет длительный период полураспада в сыворотке крови (до 24 ч), что позволяет использовать его в однократной суточной дозе. Серьезные побочные реакции очень редки, но к их числу относятся гемолиз, агранулоцитоз, гепатит и потенциально фатальный эксфолиативный дерматит. При лепроматозной форме болезни в течение первых 10—12 нед монотерапии даисоном погибает достаточно большое количество возбудителей, так что заражение мышей в подушечки лапок дает отрицательные результаты. Тем не менее при этой форме болезни нежизнеспособные микобактерий медленно выводятся из организма и могут обнаруживаться в тканях в течение 5—10 лет. Более того, несколько жизнеспособных бактерий (персистирующие бактерии) могут переживать в тканях в течение многих лет и вызывать рецидивы, если лечение прекращено.

Проблема устойчивости к дапсону приобретает все большее значение. Вторичная лекарственная устойчивость наиболее часто отмечается у больных лепро-

матозной лепрой и выявляется при клинических и бактериологических рецидивах после нескольких лет регулярного, успешного лечения. Устойчивость к сульфонам можно продемонстрировать путем заражения мышей в подушечку лапок. Частота этой вторичной инфекции колеблется от 2 до 30 % в разных странах в зависимости от применяемого сульфона и регулярности его применения. Первичная устойчивость к дапсону, достигающая у ранее нелеченых больных 30 %, осложняет эмпирически подобранную терапию во многих частях света, но в США у вновь выявленных больных она остается редкой. В связи с проблемами устойчивых к дапсону микобактерий, а также персистирующих микобактерий в настоящее время рекомендуется многокомпонентная лекарственная терапия при всех мультибациллярных заболеваниях.

Рифампицин — препарат, обладающий наиболее быстрым бактерицидным действием в отношении возбудителя лепры. В течение 5 дней после перорального приема единственной дозы рифампицина в 1500 мг жизнеспособность микобактерий, вегетирующих в кожных очагах, снижается до невыявляемого уровня. Обычная доза препарата составляет 600 мг в день. Высокая стоимость рифампицина ограничивает его применение в развивающихся странах и приводит к использованию режимов, при которых он назначается в дозе 600 или 900 мг 1 раз в месяц. Эти интермиттирующие режимы основаны на экспериментальных исследованиях на животных, но не были достаточно полно изучены при заболеваниях человека. До тех пор, пока не будет накоплен больший клинический опыт, многие специалисты предпочитают назначать рифампицин ежедневно или 2 раза в неделю. Устойчивость микобактерий лепры к этому препарату наблюдается редко. Применение рифампицина для лечения лепры не было одобрено Комитетом по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами.

Клофазимин (Clofazimine) — производное феназинового красителя. Он обладает высокой липофильной активностью и аккумулируется в коже, желудочно-кишечном тракте, в макрофагах и моноцитах. Его фармакокинетика плохо изучена, но обычно он назначается в дозе от 50 до 200 мг в день; вероятный период полураспада его составляет более 70 дней. Токсическое воздействие в основном оказывает на кожу и желудочно-кишечный тракт. Появление на коже красноватой пигментации, часто сопровождающейся ихтиозом, трагически воспринимается многими людьми европеоидной расы со светлой кожей, затрудняя лечение. Токсическое воздействие на кишечник зависит от дозы и проявляется в виде диареи и спазматических болей в кишечнике. Не установлено, безопасно ли принимать клофазимин во время беременности. В США клофазимин находится в стадии исследования и получить его для испытания можно в Национальном Центре Болезней Хансена, Карвилл, Луизиана.

Несколько других препаратов, включая этионамид, протионамид, тиамбутозин (Th'ambutosine) и тиоацетазон. проявляют умеренную активность в отношении микобактерий лепры и могут быть использованы в составе многокомпонентных лекарственных режимов. Ни один из этих препаратов не был одобрен Комитетом по контролю за лекарственными и пищевыми продуктами.

Лечение мультибациллярных болезней должно проводиться тремя препаратами, обычно это дапсон, рифампицин и клофазимин. Если известно, что возбудитель чувствителен к дапсону, то комбинация дапсона и рифампицина может быть достаточно эффективной для лечения пограничной и погранично-лепроматозной формы, но вероятность вторичной устойчивости к дапсону делает желательным добавление третьего препарата при лепроматозной форме заболевания. В процессе лечения должны использоваться объективные методы оценки эффективности терапии, включая кожные соскобы и биопсии. Лечение следует продолжать по крайней мере до тех пор, пока с помощью этих методов не будут,получены стойко отрицательные результаты. Оптимальная продолжительность лечения не установлена, но рекомендуется проводить его по меньшей мере 2 года. При лепроматозной лепре длительность лечения может быть неограниченной.

Терапевтические режимы, включающие два препарата, обычно дапсон и рифампицин, адекватны для лепры с малым количеством микобактерий. Всемирная организация здравоохранения рекомендует 6-месячный курс, который может быть повторен, если развивается рецидив. В США стандартная практика лечения включает применение в течение первых 6 --12 мес (в зависимости от клинической

эффективности) дапсона и рифампицина, а затем только дапсона до завершения полного 24-месячного курса терапии.

" Объективные признаки клинического улучшения должны проявляться ко 2—3-му месяцам лечения. Следует отметить, что даже при адекватном лечении клиническая ответная реакция организма может осложниться развитием интеркуррентных реактивных состояний, но тем не менее прогрессирование болезни прекращается и состояние кожных очагов постепенно улучшается. Изменчивость неврологических нарушений носит ограниченный характер.

Лечение реактивных состояний. Легкая форма лепрозной узловатой эритемы поддается лечению жаропонижающими и обезболивающими средствами. Тяжелая форма эффективно излечивается высокими дозами преднизона (60--120 мг в день). Противомикробная терапия в этот период должна продолжаться, так как кортикостероидные препараты поддерживают жизнеспособность возбудителя лепры в организме, если при этом не даются противолепрозные препараты. Рифампицин усиливает метаболизм кортикостероидов печенью, обусловливая необходимость применения более высоких доз для достижения эффекта. Талидомид (Thalidomide) — наиболее эффективный препарат при лепрозной узловатой эритеме. Первоначальная доза его составляет 200 мг дважды в день. У больных с хроническими формами заболевания она может быть постепенно снижена до поддерживающей дозы 50—100 мг в день. Талидомид абсолютно противопоказан женщинам детородного возраста в силу своей тератогенное и, однако у остального контингента лепрозных больных он не вызывает выраженных побочных реакций. Этот препарат не был одобрен Комитетом по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами, но его можно получить через Национальный Центр Болезней Хансена как препарат, подлежащий исследованию. Клофазимин обладает противовоспалительными свойствами, а также антимикробактериальной активностью и может найти применение при лечении хронической лепрозной узловатой эритемы, но для достижения в организме эффективного уровня этого препарата требуется по крайней мере 3—4 нед, что ограничивает его применение при острых формах процесса. Другие классы противовоспалительных средств, включая противомалярийные, такие как хлорохин и цитотоксические препараты, используются в тяжелых случаях; в общем эти необычные ситуации необходимо лечить при консультации со специалистом-лепрологом.

Рецидивы часто имеют острое течение и могут приводить к быстрому и непоправимому повреждению нервов. При тяжелых реакциях этого типа показаны кортикостероиды. Клофазимин назначается при некоторых хронических формах, но, помимо этого, необходимо продолжение кортикостероидной терапии. Рецидивные реакции не поддаются лечению талидомидом.

Другие меры. Многих дефектов, приводящих к инвалидности, развивающихся *в* результате лепры, можно избежать. Чрезвычайно распространенные подошвенные язвы можно предупредить, используя обувь с плотной подошвой или специальные съемные протезы; контрактуры кисти можно предупредить с помощью физиотерапии или гипсовой повязки. В ряде случаев целесообразно реконструктивное хирургическое вмешательство. Трансплантация нервов и сухожилий и ликвидация (разъединение) контрактур могут расширить функциональные возможности больного. Для лиц, стойко утративших работоспособность, необходима профессиональная переподготовка. Пластические операции по восстановлению деформаций в области лица помогают восстановлению положения больных в обществе. Психологическая травма, возникающая в результате длительной изоляции больного, теперь сведена к минимуму за счет использования практически во всех случаях лечения на дому.

Борьба с лепрой. Современную основу борьбы с лепрой составляют выявление заболевания и химиотерапия. Особенно важно раннее выявление заболевания. В эндемичных странах это означает установление клиники болезни. Регулярного обследования требуют члены семьи больного и контактирующие с ним лица. В США больные направляются на лечение Службой здравоохранения. Специальные клиники расположены в нескольких больших городах, а стационарное лечение проводится в Национальном Центре Болезней Хансена в Карвилле, Луизиана. Риск передачи инфекции очень низкий даже у нелеченых больных, и при госпитализации не требуется никаких необычных мероприятий по предупреждению распространения инфекции. Химиопрофилактика пониженны-

ми дозами дапсона эффективна, но в большинстве ситуаций целесообразнее проводить ежегодное медицинское обследование лиц, имевших контакты с больным лепрой, нежели применять какую-либо эмпирическую терапию. Полевые испытания вакцинации BCQ в эндемичных районах дали противоречивые результаты, но даже наиболее оптимистические сообщения показали только умеренную ее эффективность. Вакцина, скомбинированная из живых. BCG и убитых нагреванием M. leprae, в лабораторных испытаниях показала себя перспективной и в настоящее время подвергается полевым испытаниям.

Список литературы

Bloom B. R., Godal T. Selective primary health care: Strategies for control of disease in the developing world. V. Leprosy. — Rev. infect. Dis., 1983, 5, 765.

Bullock W. E. Rifampin in the treatment of leprosy. — Rev. infect. Dis., 1983, 5, S606.

Bullock W. E. Mycobacterium leprae (leprosy). - In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 2nd. ed/Eds. G. 1.. Mandell et al. New York: Wiley, 1985, 1406—1413.

Duncan M. E. et al. Pregnancy and leprosy: The consequences of alterations of cell-mediated and humoral immunity during pregnancy and lactation. — Int. J. Lepr., 1982, 50, 425.

Neill M. A. et al.-Leprosy in the United States, 1971 — 1981. - J. infect. Dis., 1985, 152, 1064.

Ridley D. S., loping W. H. Classification of leprosy according of immunity: A five-group system. — Int. J. Lepr., 1966, 34, 255.

Sansonetti P., Lagrange P. H. The immunology of leprosy: Speculations on the leprosy spectrum. — Rev. infect. Dis., 1981, 3, 422.

van Eden W. et al. HLA-linked control of predisposition to lepromatous leprosy. — J. infect. Dis., 1985, 151, 9.

van Voorhis W. C et al. The cutaneous infiltrates of leprosy: Cellular characteristics and the predominant T-cell phenotypes. •••• New Engl. J. Med., 1983, 307, 1593.

WHO Study Group Chemotherapy of leprosy for control programs. — WHO Tech. Rep. Ser., 1982, 675, 7.

Young D. B., Buchanan T. M. A serological test for leprosy with a glycolipid specific for *Mycobacterium leprae*. — Science, 1983, 221, 1057.

ГЛАВА 121

ДРУГИЕ МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Стэнли Д. Фридман (Stanley D. Freedman[1])

Введение. В 50-х годах было показано, что вызывать заболевание у человека могут не только микобактерии туберкулеза, но и другие представители рода Mycobacterium. Классификация этих микроорганизмов, основанная на морфологии колоний и ростовых характеристиках, была предложена Е. Раньоном. Эти бактерии широко распространены в природе как сапрофиты, главным образом в почве и воде. Животные заражаются и служат резервуаром инфекции для человека. Передача инфекции от человека человеку не зарегистрирована. Эпидемиологические исследования, проведенные с помощью туберкулинов из разных видов микобактерий, демонстрируют распространенность инфекции в Соединенных Штатах и в других странах, а также значительные различия в географическом распространении инфекции. Эти микроорганизмы относятся к атипичным или анонимным микобактериям. Хотя эти микроорганизмы и не всегда анонимны, высокая частота распространения их в окружающей среде обусловливает необхо-

[1] Значительный вклад в текст этой главы внес ныне покойный Dr. Charles C. Shepard

димость повторного выделения их из очага поражения, прежде чем будет подтверждена их этиологическая роль. В связи с достигнутым в настоящее время усовершенствованием лабораторных методов исследования, включая радиометрическое культивирование методов исследования, видовая идентификация при изучении этих патогенов в настоящее время стала значительно проще (табл. 121-1). По мере повышения опыта медицинских работников и в связи с появлением новых заболеваний появляются новые синдромы, связанные с воздействием различных видов возбудителей, и повышается их значение в патологии.

Mycobacterium ulcerans. M. ulcerans — этиологический агент язвы Бурули или Bairnsdale. Возбудитель растет только при температуре 30- 33 °С. Рост колоний появляется через 7 нод; выделение возбудителя производится при заражении мышей в мякоть подошвы лапки. Это тропическая болезнь, распространенная в Австралии и Африке. Первым признаком инфекции, вызванной M. ulcerans, является маленький безболезненный узелок, превращающийся в обширное гранулематозное изъязвление, обычно располагающееся на разгибательной поверхности конечностей. Характерно наличие глубокой язвы с некротическим основанием и подрытыми краями. Излечение достигается при широком хирургическом иссечении пораженных тканей с пересадкой кожи. Точных данных относительно эффективности химиотерапии нет.

Mycobacterium marinum. Это психрофильный фотохромогенный микроорганизм, обитающий в соленой и пресной воде и вызывающий болезни у рыб (прежнее название его M. balnei). У человека инфекция обычно связана с какой-то деятельностью в воде, например работа с аквариумами, плавание. Микроорганизм внедряется через поврежденные кожные покровы и образует узелок; инфекция может распространяться вдоль лимфатических сосудов, вызывая подозрение на споротрихоз, формировать бородавчатые очаги или изъязвления (реже). Пора-

Таблица 121-1. **Патогенные для человека микобактерии, не относящиеся к M. tuberculosis и M. leprae**

Микобактерии	Пигментация культуры	Обычная локализация	Обычный источник инфекции	Чувствительность к препаратам
M. marinum	**Ф**	Кожа	Плавательные бассейны, аквариумы, рыба	Хорошая
M. ulcerans	**Н**	Кожа	Тропическое окружение	Различная
M. avium-intracellulare	**Н**	Легкие	Окружающая среда, животные?	Плохая
M. kansasii	ф	Легкие	Окружающая среда?	Хорошая
M. xenopi	**С**	Легкие	Вода, животные?	Различная
M. szulgai	**С***	Легкие		Хорошая
M. scrofulaceum	**С**	Легкие, лимфатические узлы	Вода, почва	Плохая
M. fortuitum	**Н**	Кожа (абсцессы), легкие	Почва, нечистоты. вода	Плохая
M. chelonei	**Н**	Кожа (абсцессы), легкие	Почва, нечистоты, вода	Плохая

Обозначения. Ф — фотохромогенные (желто-оранжевый пигмент развивается только при экспозиции на свету); Н — непигментированные; С — скотохромогенные (желто-оранжевый пигмент развивается в темноте); С* — скотохромогенные при 37 °С, фотохромогенные — при 25 °С.

жение проявляется в виде гранулематозного очага обычно без признаков казеоза — гранулема купальщиков, или аквариумная гранулема. Инфекция часто характеризуется положительной туберкулиновой реакцией, отражающей некоторое участие антигенов M. tuberculosis. В связи с тем, что данную болезнь необходимо отдифференцировать от споротрихоза и других микобактериальных инфекций, решающее значение имеет культуральное выделение соответствующего возбудителя путем инкубации при температуре 30—32 °С. Описаны инфекции сухожильных влагалищ и синовиальных оболочек, развившиеся при наличии проникающих повреждений в области расположения названных структур. Изъязвления, аналогичные тем, которые вызваны M. ulcerans, а также диссеминированные кожные поражения описаны у больных с иммунодефицитом. Более мелкие очаги могут рассасываться спонтанно. Возбудитель in vitro чувствителен к рифампицину и этамбутолу, что позволяет использовать эти препараты для лечения. Эффективны также тетрациклин, миноциклин (Minocyclini) и триметоприм — сульфаметоксазол.

Mycobacterium kansasii. M. kansasii — длинные, толстые кислотоустойчивые бактерии с выраженными поперечными перехватами, образующие пигмент при экспозиции на свету, культивируются при температуре 37 °С. Наиболее широко распространены в центральных районах США, в Техасе, Англии и Уэльсе. Причины таких географических вариаций неизвестны, но, по всей вероятности, связаны с какими-то экологическими особенностями этого микроорганизма. Передача инфекции от человека человеку не установлена. Известные сообщения указывают на предпочтительное поражение представителей европеоидной расы.

Поражение легких -•- наиболее распространенное заболевание, вызываемое этим микроорганизмом. Клиническая картина очень напоминает туберкулез легких, хотя признаки и симптомы заболевания выражены слабее. Пневмокониоз и хронические обструктивные заболевания легких считаются предрасполагающими состояниями. Характерно образование тонкостенных полостей с минимальными воспалительными изменениями. При отсутствии лечения процесс медленно прогрессирует.

Важным проявлением инфекции M. kansasii считается диссеминированное заболевание. Гематогенное распространение возбудителя связывается с панцитопенией, лейкозным ретикулоэндотелиозом, злокачественными заболеваниями, трансплантацией костного мозга и почек. Наблюдаются лихорадка, анемия, симптомы вовлечения в процесс различных органов и систем. Диагноз подтверждается результатами культурального исследования пораженных тканей. Возможны также поражения кожи и мягких тканей, аналогичные вызываемым M. marium, развитие теносиновитов, остеомиелитов, лимфаденитов, перикардитов и инфекций органов мочеполового тракта.

Заболевания, вызванные M. kansasii, хорошо поддаются лечению. Оказалось, что наиболее эффективным препаратом является рифампицин, который следует включать в состав всех лекарственных режимов для первоначального лечения. Применяют также изониазид и этамбутол. Эффективность лечения около 95 %. При разработке режимов для повторного лечения следует руководствоваться данными определения лекарственной чувствительности возбудителя in vitro. Рифампицин применяется, если чувствительность к нему сохранена.

Mycobacterium scrofulaceum. Этот скотохромогенный микроорганизм служит основной причиной лимфаденитов у детей. В процесс обычно вовлекаются шейные лимфатические узлы, но сопутствующие симптомы системных поражений наблюдаются редко. Для уточнения диагноза необходимо получить рост культуры возбудителя. Для успешного лечения требуется полное удаление лимфоузлов и свищевого хода, если он имеется. Имеется несколько сообщений о заболеваниях легких, костей и мягких тканей, вызванных M. scrofulaceum. Распространение патологического процесса связано с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Характер чувствительности возбудителя варьирует, в связи с чем применяются многокомпонентные лекарственные режимы.

Mycobacterium szulgai. При температуре 37 °С этот микроорганизм проявляет свойство скотохромогенности, что позволяет спутать его с более распространенными микробными загрязнителями водопроводной воды. Первоначально он был описан как редкий возбудитель заболеваний легких; есть также сообщения о вызываемых этим микробом бурситах, лимфаденитах, теносиновитах. Большин-

ство штаммов, выделенных от больных, чувствительны к рифампицину и этамбутолу.

Mycobacterium xenopi. M. xenopi — медленно растущий скотохромогенный микроорганизм, вызывающий у человека заболевания легких, подобные туберкулезу. Однако в настоящее время становятся все более частыми сообщения о диссеминированных формах болезни, связанных с синдромом приобретенного иммунодефицита (см. ниже). В противоположность ряду нетуберкулезных микобактерий этот вид чувствителен к большинству противотуберкулезных препаратов.

Mycobacterium avium-intracellulare. M. avium и M. intracellulare можно различить с помощью реакции сероагглютинации, тонкослойной хромотографии и иммуноферментного исследования, однако эта дифференциация затруднена, и поэтому эти микроорганизмы объединяют в один комплекс (MAI). Эти микроорганизмы наиболее широко распространены на юго-востоке США и, более того, являются наиболее часто выделяемыми микобактериями после M. tuberculosis. Распространены инфицирование и скрытые инфекции, вызываемые MAI; сведения о передаче инфекции ограничены. Наиболее часто в процесс вовлекаются легкие; клиническая картина аналогична легочному туберкулезу. Факторами риска являются сопутствующие заболевания легких, возможное генетическое предрасположение и возрастной фактор. Нередки единичные очаги в легких. Для вывода адекватной терапии необходимо установить этиологическую роль возбудителя, так как именно это определяет характер лечения.

Описаны поражения кожных покровов, мышечной ткани и костного скелета, включая остеомиелит позвоночника, напоминающий болезнь Потта. У детей и у взрослых людей также описаны диессминированные формы инфекции, развивающиеся на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний. Наиболее важные симптомы подобных состояний — лихорадка, анемия, лейкоцитоз, гипергаммаглобулинемия и гепатоспленомегалия.

Эти микроорганизмы входят в число возбудителей оппортунистических инфекций, осложняющих синдром приобретенного иммунодефицита. Осложняя СПИД, они представляют одну из наиболее распространенных угрожающих жизни больных инфекций. Проявления болезни специфичны и в основном отражают симптоматику основного заболевания у больного с нарушенным клеточным иммунитетом. Выявляется бактериемия, и микобактерии в огромных количествах обнаруживаются во всех органах и секретах организма. Минимальная клеточная реакция макроорганизма проявляется слабой гранулематозной или какой-либо иной реакцией. Возможна тяжелая диарея с «этологией кишечника, напоминающая болезнь Уипла, сопровождающаяся появлением большого количества макрофагов, заполненных MAI. В других органах эти макрофаги напоминают клетки лепр'ы.

Лечение затруднено и не приносит удовлетворительных результатов. Возбудитель обычно устойчив к большинству антимикобактериальных агентов. Тем не менее можно рекомендовать лечение многокомпонентными комбинациями, в ряде случаен приводящее к улучшению состояния больного, что, вероятно, можно объяснить синергизмом этих лекарственных средств, который трудно доказать in vitro. Эти комбинации по возможности должны включать те лекарственные средства, к которым чувствителен возбудитель. Три из шести препаратов, применяемых одновременно, следует подбирать из следующего ряда: изониазид, этамбутол, рифампицин, этионамид, пиразинамид, циклосерин, стрептомицин, канамицин и капреомицин. Наиболее эффективны среди них этамбутол, этионамид и циклосерин. Хирургическое лечение рекомендуется при лимфаденитах и является обоснованной альтернативой при некоторых других локализованных инфекциях. Находящиеся на испытании препараты клофазимин (Clofazimine) и рифабутин (Rifabutine) были применены в сочетании с иммуномодуляторами у больных с MAI-инфекцией, осложнившей течение СПИДа (см. гл. 257).

Mycobacterium fortuitum и **chelonei.** Для этих микобактерии характерен чрезвычайно быстрый рост; первичное выделение занимает 1 — 5 нед, но при последующем субкультивировании для роста этих микобактерии требуется всего 5 дней. Микобактерии этих видов не требовательны к составу питательных сред и быстро размножаются на большинстве из них. Эти виды микроорганизмов ответственны практически за все известные инфекции, вызванные быстрорастущими микобактериями. M. fortuitum более часто ассоциируется с посттравматическими

и послеоперационными инфекциями кожи и мягких тканей. M. chelonei — более частая причина легочных инфекций и диссеминированных заболеваний. Для клинических целей определение видовой принадлежности возбудителя необязательно. Широко распространенные в окружающей природной среде и в больничном окружении, а также высокоустойчивые к лекарственным препаратам, антисептикам и дезинфицирующим средствам, эти быстрорастущие микобактерни служат важной причиной внутрибольничных инфекций.

Большинство инфекций человека связано с нарушением целостности кожных покровов и повреждениями мягких тканей. Ингаляционные поражения легких осложняют течение сопутствующих легочных заболеваний. Хотя при этом могут развиваться и хронические гранулематозные реакции с признаками казеоза, отличительной чертой этих поражений являются нагноительные процессы с образованием микроабсцессов, в которых при окраске по Граму выявляют дифтероидоподобные микроорганизмы. Инфекции развиваются после кардиоторакальных операций, маммо- и артропластических вмешательств, инъекций, операций на глазном яблоке, проведения диализа. Клинические проявления включают лимфаденит, кератит, остеомиелит, менингит и эндокардиты с вовлечением в процесс сердечных клапанов. Гематогенная диссеминация инфекции наблюдается редко и связана с нарушением защитных механизмов больного.

Адекватная очистка и дренирование раны с удалением инородных тел и омертвевших тканей показаны во всех возможных случаях. Многие штаммы возбудителя высокоустойчивы ко всем противомикробным препаратам, поэтому при определении адекватного терапевтического режима следует учитывать результаты определения лекарственной чувствительности микроорганизмов. Как правило, наибольшую активность проявляет амикацин, однако также доказана эффективность гентамицина, цефокситина, доксициклина, эритромицина, сульфаниламидов, рифампицина и этамбутола. Сульфаниламиды более эффективны в отношении M. fortuitum, а эритромицин подавляет некоторые штаммы M. chelonei. Наличие лекарственно-устойчивых микроорганизмов делает предпочтительным использование одновременно двух или трех препаратов.

Другие микобактерий. M. haemophilum проявляет себя как кожный патоген. Это психрофил, для своего развития требующий присутствия в питательных средах железа. Все известные случаи заболевания, вызванные этим микроорганизмом, наблюдались у больных с иммунодефицитом. Изъязвляющиеся кожные очаги с наличием в них кислотоустойчивых микобактерий, которые не выделяются при культивировании, описаны у людей, проживающих в штате Миннесота, а также в пограничных с Канадой районах. Болезнь самоизлечивается. Неклассифицируемые виды микобактерий были выделены как этиологические агенты при воспалительных заболеваниях кишечника; они могли быть аналогичны M. paratuberculosis, возбудителю болезни Joune, болезни кишечника жвачных животных.

По мере совершенствования лабораторных и клинических методов список заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями, может пополниться.

Список литературы

Collins C. H., Grange 1. M. Mycobacterium marinum infections in man. — J. Hyg. (Lond.), 1985, 94, 135.

Greene J. B., Sidhu 0. S. Mycobacterium avium-intracellulare: A cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abusers. — Ann. intern. Med., 1982, 97, 539.

Lichtenstein I. H., MacGregor R. R. Mycobacterial infections in renal transplant recipients: Report of five cases and review of the literature. — Rev. infect. Dis., 1983, 5, 216.

Roth R. /., Owen R. L. Intestinal infection with *Mycobacterium avium* in acquired immune deficiency syndrome (AIDS).— Dig. Dis. Sci., 1985, 30, 497.

Runyon E. H. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. — Med. Clin. N. Amer., 1959, 43, 273.

Sanders W. E. Other *Mycobacterium* species. — In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 2d ed./Eds. G. L. Mandel et al. New York: Wiley, 1985.

Wallace R. J., Swenson J. M. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. — Rev. infect. Dis., 1983, 5, 657.
Wallace R. J. Treatment of nonpulmonary infections due to *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonei* on the basis of in vitro susceptibilities. — J. infect. Dis., 1985, 52, 500.
Weinberg J. R., Gertner D. Disseminated *Mycobacterium xenopi* infection.— Lancet, 1985, 1, 1033.
Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. — Amer. Rev. resp. Dis.. 1979, 119, 107.
Wong B., Edwards F. F. Continuous high-grade *Mycobacterium avium-intracellulare* bacteremia in patients with the acquired immune deficiency syndrome. — Amer. J. Med., 1985, 78, 35.

РАЗДЕЛ 5

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ СПИРОХЕТАМИ

ГЛАВА 122

СИФИЛИС

Кинг К. Холмс, Шейла А. Люкхарт
(King K. Holmes, Sheila A. Lukehart)

Определение. Сифилис — хроническая системная инфекция, вызываемая Treponema pallidum подвид paliidum. Передастся половым путем, инкубационный период в среднем продолжается около 3 нед и сопровождается развитием первичного очага поражения, связанного с регионарным лимфаденитом. Вторичная бактериемическая стадия связана с развитием генерализованных очагов поражения слизистых оболочек и кожных покровов и генерализованной лимфаденопатией. Латентный период субклинического течения инфекции продолжается много лет. И примерно в 30 % нелеченых случаев развивается третичная стадия, характеризующаяся развитием прогрессирующих деструктивных слизисто-кожных, мышечно-костных или паренхиматозных очагов; аортитов или поражений центральной нервной системы.

Этиология. Открытие T. pallidum в сифилитическом материале было сделано Шаудинном и Хофманом в 1905 г. Treponema pallidum — один из многих спиралевидных микроорганизмов, передвигающихся посредством вращательных движений вокруг своей продольной оси. Спирохеты включают три рода микроорганизмов, патогенных для человека и многих животных; Leptospira, вызывающая лептоспироз человека; Borrelia, включая B. recurrentis и B. vincentii, которые вызывают рецидивирующую лихорадку и язвенно-пленчатую ангину (ангину Венсана), так же как и B. burgdorferi, этиологический агент болезни Лима; Treponema, ответственные за заболевания, известные как трепонематозы. Treponema включает T. pallidum подвид pallidum (далее обозначается как T. pallidum), вызывающий сифилис; T. pallidum подвид pertenue, T. pallidum подвид endemicum и T. carateum, микроорганизмы, которые вызывают фрамбезию, эндемический сифилис и пинту (см. гл. 123); T. paraluiscuniculi — возбудителя сифилиса кроликов. К другим трепонемам относятся непатогенные виды, обнаруживаемые в ротовой полости человека, и некоторые виды сапрофитических анаэробных генитальных трепонем, обладающих низкой патогенностью и часто сосуществующих с анаэробными грамотрицательными палочками в язвенных генитальных очагах (так называемые фузоспирохетические инфекции). При исследовании в темном поле они могут быть ошибочно приняты за T. pallidum.

T. pallidum —тонкий нежный микроорганизм, имеющий от 6 до 14 завитков спирали и заостренные концы. Общая длина спирохеты составляет 6—15 мкм, ширина — 0,2 мкм. Цитоплазма окружена трехслойной цитоплазматической мембраной, которая в свою очередь окружена нежным внутренним слизистопептидным слоем — перипластом. Считается, что он состоит из перемежающихся молекул N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты и создает некоторую структурную ригидность, тогда как наружный слой — липопротеиновая мембрана — селективно проницаема и осмотически чувствительна. Спиральная структура T. pallidum поддерживается шестью фибриллами, по три с каждого конца микробной клетки. Фибриллы обматывают клетку, располагаясь в пространстве между внутренней клеточной стенкой и наружной клеточной мембраной, и, по всей вероятности, являются сокращающимся элементом клетки, ответственным

за ее подвижность. Ни один из четырех патогенных видов трепонем не удалось до сих пор вырастить in vitro в количествах, достаточных для проведения детального изучения микроорганизма, и никаких существенных морфологических, серологических или метаболических различий между ними не установлено. Они различаются первично в соответствии с вызываемыми ими клиническими синдромами. Немногочисленные исследования с заражением животных также выявили некоторые различия в ответной реакции макроорганизма и в вирулентности даже среди различных штаммов T. pallidum. Единственным известным естественным хозяином бледной спирохеты является человек. Многих млекопитающих можно заразить T. pallidum, но только у людей, человекообразных обезьян и некоторых лабораторных животных развиваются сифилитические очаги поражения. Вирулентные штаммы T. pallidum поддерживаются на кроликах.

Историческая справка. Первые описания сифилиса относятся к концу XV столетия, когда пандемия, известная как великая оспа (сифилис) в отличие от малой оспы (оспа), распространилась по Европе и Азии. Тяжелые формы болезни и смертельные исходы часто наблюдались в течение вторичной стадии заболевания, указывая на высокую необъяснимую вирулентность возбудителя, почти не встречающуюся в настоящее время, за исключением случаев врожденного сифилиса. Характер распространения болезни половым путем был установлен еще во время Европейской пандемии. Затем последовало описание первичной и вторичной стадий заболевания. На протяжении XVIII и XIX веков были распознаны основные сердечно-сосудистые и неврологические осложнения позднего сифилиса. Сифилитическая природа гумм не была установлена до текущего столетия.

Большая серия важных научных достижений началась в 1903 г. в связи с успешным воспроизведением сифилиса на приматах. Открытие возбудителя сифилиса, обнаруженного в сыворотке из вторичных сифилитических очагов поражения, было сделано в 1905 г. В 1910 г. были внедрены в практику реакция связывания комплемента для диагностики, а также соединение мышьяка, арсфенамин [(Arsphenqmine), соединение 606, сальварсан (Salvarsan)], эффективный препарат для лечения сифилиса.

Эпидемиология. Почти во всех случаях заражение сифилисом происходит в результате полового контакта при наличии инфекционных очагов (шанкр, бляшка на слизистой оболочке, кожная сыпь или широкая кондилома). В редких случаях инфекция распространяется посредством неполовых персональных контактов, внутриутробного заражения или при переливаниях крови.

В США смертность детей от сифилиса и вновь выявленные случаи сифилитических психозов снизились с 1940 г. на 99 %. Общее число случаев позднего и позднего скрытого сифилиса с 1943 г. снижается почти ежегодно. В 1983 г. уровень заболеваемости составляет 7,4 на 100 000 населения, что соответствует снижению заболеваемости с 1943 г. на 98 %. В 1983 г. было зарегистрировано только 239 случаев врожденного сифилиса, что означает снижение с 1941 г. на 98 %. Однако в 1984 г. был зарегистрирован 321 случай — повышение на 34 % по сравнению с предыдущим годом. Количество новых случаев инфекционного сифилиса достигло апогея в 1947 г., затем постепенно снизилось до 6000 в 1957 г., но затем в конце 70-х годов вновь начало увеличиваться. В 1984 г. было зарегистрировано 285 599 случаев первичного и вторичного сифилиса и 23 117 случаев раннего скрытого сифилиса. Рассчитанное число незарегистрированных случаев значительно больше.

Пик заболеваемости сифилисом наблюдается в возрастной группе от 15 до 34 лет. В США соотношение зарегистрированных случаев раннего (менее 1 года) сифилиса у мужчин и женщин увеличилось с 0,8:1 в 1950 г. до 3,2:1 в 1980 г. и снизилось до 2,6: 1 в 1983 г. Высокий показатель соотношения сифилиса у мужчин и женщин объясняется диспропорциональным распространением сифилиса среди мужчин-гомосексуалистов. Среди всех мужчин с первичным, вторичным или ранним скрытым сифилисом, опрошенных в США в 1980 г., половина были гомо- или бисексуалистами. Было высказано соображение, что наблюдавшееся с 1983 г. снижение частоты распространяющихся половыми путями болезней, включая сифилис, объясняется эпидемией СПИДа, за счет которой снизилось количество новых половых связей у гомосексуалистов. В отношении сифилиса существуют данные, свидетельствующие в пользу этой гипотезы. В то же время, хотя общее количество зарегистрированных случаев первичного и вторичного

сифилиса снизилось с 1983 по 1984 г. на 12,7 %, количество случаев первичного и вторичного сифилиса среди женщин на этот же период снизилось также на 12,2 %. Эти данные показывают, что среди гомосексуалистов снижение заболеваемости происходит не быстрее, чем среди гетеросексуалов.

Хотя, согласно официальным данным, заболеваемость сифилисом выше среди лиц неевропеоидной расы, чем среди представителей европеоидной расы, а заболеваемость городского населения выше, чем сельского, эти различия частично объясняются тем, что городское население лечится в государственных учреждениях, где обязательна полная регистрация. Наивысшие показатели заболеваемости ранним сифилисом отмечаются в южных и юго-западных штатах, т. е. в регионах с преобладанием сельского населения.

Среди больных с зарегистрированным в 1983 г. ранним сифилисом 52 % были выявлены в результате их личного обращения к врачу, 24 % — как лица, входившие в контакт с больным, и 23 % в результате серологического скрининга. Опрос больных ранними формами сифилиса выявлял в среднем на каждого заболевшего по 1,98 сексуальных контактов. Приблизительно один или два индивида, называемые контактами по сифилису, оказывались зараженными. У многих контактных лиц в момент их первого обследования уже имелись клинические проявления сифилиса, а около 30 %, вероятно, неинфицированных лиц, контактировавших с больным сифилисом, обследованных в течение 30 дней с момента заражения, находились в инкубационном периоде, болезни, и в случае отсутствия лечения у них развивался клинически выраженный сифилис. В связи с этим выявление и «эпидемиологическое» лечение всех контактных лиц, недавно подвергшихся заражению, стало важным аспектом борьбы с сифилисом. Большое значение имеет выявление больных сифилисом с помощью серологического обследования и в первую очередь беременных женщин, всех больных при поступлении в лечебные учреждения, новобранцев и лиц, проходящих медицинское обследование. Из 45 млн проб крови, исследованных в США в течение 1980 г., 1,5 млн дали положительный результат и явились показателем нелеченого сифилиса, ранее леченого сифилиса или были ложноположительными. Из всех зарегистрированных в 1983 г. случаев раннего сифилиса продолжительностью менее 1 года 47 % были выявлены либо как прямой результат контакта, либо при серологическом тестировании. Более противоречивыми являются правила и инструкции, требующие рутинного серологического обследования на сифилис перед вступлением в брак. Из 3,8 млн серологических исследований на наличие сифилиса, выполненных перед вступлением в брак в 1978 г., только 1 из 8461 пробы была положительной в отношении заразительного сифилиса. Число положительных результатов, касающихся скрытого сифилиса, требующего лечения, вероятно, больше, хотя точные национальные данные неизвестны. Каждая форма инфекции требует специального анализа и учета; в общем наиболее высокие показатели, по данным серологических исследований, выполненных перед вступлением в брак, получены в таких южных штатах, как Техас и округ Колумбия.

Естественное течение и патогенез нелеченого сифилиса. Возбудитель сифилиса быстро пенетрирует интактные слизистые оболочки или поврежденные участки кожи и в течение нескольких часов внедряется в лимфатические сосуды и кровь, вызывая развитие системной инфекции и метастатических фокусов задолго до появления первичного очага или после его появления. Кровь больного, находящегося в инкубационном периоде сифилиса, индуцирована и может служить источником распространения болезни. Время генерации T. pallidum составляет приблизительно от 30 до 33 ч, а продолжительность инкубационного периода обратно пропорциональна количеству внедрившихся в организм микроорганизмов. К моменту появления клинически выраженного очага концентрация спирохет обычно достигает по крайней мере 10^7 микробных тел на 1 г ткани. При экспериментальном заражении кроликов или человека инфекцию могут вызывать очень малые количества спирохет. Это ведет к развитию видимого очага поражения только спустя несколько недель, хотя гистологические изменения появляются раньше. Внутрикожное введение 10^6 микроорганизмов обычно вызывает образование очага поражения в течение 72 ч. Количество особей возбудителя, необходимое для развития у человека выраженной инфекции, было определено с помощью введения каждому из 8 добровольцев трех различных доз возбудителя одновременно в разные участки. За тот период времени, в течение которого у всех

испытуемых в месте введения 10^3 микроорганизмов развился шанкр, в участках введения 10^2 и 10 микробных тел он образовался у 63 и 38 % соответственно. Инкубационный период при введении самой малой дозы колебался от 20 до 42 дней. На основании этих результатов инфекционная доза (ID50) была определена как равная 57 КОЕ T. pallidum. В среднем инкубационный период у человека составляет 21 день при условии, что средняя доза заражения при инфицировании естественным путем составляет от 500 до 1000 КОЕ T. pallidum. Хотя традиционно продолжительность инкубационного периода определяют в интервале 9-90 дней, экспериментальные исследования по заражению человека и кроликов показали, что период с момента инокуляции возбудителя до появления видимого первичного очага редко превышает 6 нед. Лечение во время инкубационного периода замедляет развитие первичного очага, но нет оснований считать, что оно уменьшает вероятность возникновения симптоматического заболевания.

Первый очаг появляется на месте внедрения возбудителя, персистирует в течение 2—6 нед и затем спонтанно излечивается. Гистологическое исследование первичных очагов выявляет периваскулярную инфильтрацию, преимущественно лимфоцитами, плазматическими клетками и гистиоцитами, с пролиферацией эндотелия капилляров и последующей облитерацией мелких кровеносных сосудов. В это время спирохета выявляется в- шанкре в пространствах между эпителиальными клетками, а также в инвагинациях или фагосомах, образованных эпителиальными клетками, фибробластами, плазматическими клетками и эндотелиальными клетками малых капилляров, в лимфатических каналах и в регионарных лимфатических узлах. Могут выявляться макрофаги, захватившие спирохет в фагоцитарные вакуоли, где они подвергаются разрушению.

Генерализованные паренхиматозные, органические и слизисто-кожные проявления вторичного сифилиса обычно выявляются через 6—9 нед после заживления шанкра, хотя у 15 % больных вторичным сифилисом имеются персистирующие или заживающие шанкры. У другой категории больных вторичные очаги могут появляться только спустя несколько месяцев после заживления шанкра, а в некоторых случаях латентная стадия болезни развивается без проявления каких-либо вторичных очагов. Во вторичных пятнисто-папулезных кожных очагах обнаруживаются гистологические признаки гиперкератоза эпидермиса, пролиферация капилляров с набуханием эндотелия в поверхностных слоях истинной кожи и кожных сосочках с миграцией полиморфно-ядерных лейкоцитов, а в глубоких слоях истинной кожи -- периваскулярной инфильтрацией моноцитами, плазматическими клетками и лимфоцитами. Спирохеты обнаруживаются во многих тканях, включая водные среды глаза и спинномозговую жидкость. Изменения состава цереброспинальной жидкости наблюдаются во время вторичной стадии сифилиса у 40 % больных. Гепатит и обусловленный иммунными комплексами гломерулонефрит наблюдаются относительно редко, однако они расцениваются как проявления раннего сифилиса. Генерализованную лимфадеиопатию выявляют у 85 % больных вторичным сифилисом; она характеризуется заметной фолликулярной гиперплазией с гистиоцитарной инфильтрацией и лимфоцитарным истощением паракортикальных отделов; в этих участках спирохеты присутствуют в наибольших количествах. Причины парадоксального появления вторичных проявлений сифилиса на фоне высоких титров гуморальных антител (включая иммобилизующие антитела) к T. pallidum неизвестны. Активные проявления вторичных очагов ослабевают в течение 2 6 нед, и болезнь переходит в латентную стадию, выявляемую только с помощью серологических исследований. В доантибактериальную эру у 25 % нелеченых больных отмечали развитие одной или нескольких последующих генерализаций процесса или развитие локализованных слизисто-кожных рецидивов поражения на протяжении первых 2—4 лет после заражения. Так как 90 % таких рецидивов инфекции наблюдаются в течение первого года заболевания, выявление и обследование половых партнеров чрезвычайно важны для той категории больных сифилисом, продолжительность заболевания у которых составляет менее 1 года.

Всемирная организация здравоохранения произвольно разделяет скрытый (латентный) сифилис на две стадии: ранний скрытый сифилис (продолжительностью менее 1 года) и поздний скрытый сифилис (продолжительностью более 1 года). Однако в связи с тем, что рецидивы инфекции могут развиваться в течение первых 2 лет и риск врожденного сифилиса в течение этого времени после

заражения остается достаточно высоким, Международная Классификация Болезней определяет ранний скрытый сифилис как заболевание продолжительностью менее 2 лет, а поздний скрытый сифилис как процесс, продолжающийся более 2 лет. В доантибактериальный период примерно у 30 % больных с нелеченым латентным сифилисом развивалось клинически выраженное третичное заболевание. В настоящее время достижения в области медицинского просвещения общества, специфическая и адекватная терапия раннего и скрытого сифилиса значительно снизили частоту третичных заболеваний. В прошлом наиболее распространенным типом третичной стадии болезни была гумма, доброкачественный гранулематозный очаг. В наши дни гумма встречается очень редко, вероятно потому, что она легко поддается воздействию очень низких доз противосифилитических препаратов. Оставшиеся третичные очаги вызваны облитерирующим эндартериитом мелких сосудов, затрагивающим vasa vasorum восходящей аорты и, реже, центральную нервную систему. Факторы, определяющие развитие третичной стадии заболевания, неизвестны.

Ретроспективное изучение течения нелеченого сифилиса проводили на группе около 2000 больных с клинически выраженным первичным или вторичным сифилисом (Осло, 1891—1951 г.), проспективное изучение проводили на 431 представителе негроидной популяции (мужчины) с выявленным серологическим методом скрытым сифилисом продолжительностью 3 и более лет [Tuskegee, 1932—1972 гг.]; ретроспективно изучали результаты вскрытия 198 больных, умерших от нелеченого сифилиса.

В исследовании, проведенном в Осло, установили, что у 24 % больных вторичные рецидивирующие очаги развились в течение 4 лет, а у 28 % в конечном итоге появились один или несколько симптомов позднего сифилиса. Сифилитическое поражение сердечно-сосудистой системы, включая аортит, обнаружено у 10 % больных, однако у лиц, заразившихся сифилисом в возрасте до 15 лет, вовлечения в процесс сердечно-сосудистой системы не отмечено. Симптоматический сифилис нервной системы отмечается у 7 % больных, а у 16 % развивается доброкачественный третичный сифилис (гумма кожи, слизистых оболочек или костей). Сифилис является первичной причиной смерти у 15 % мужчин и у 8 % женщин. Однако многие больные, оставшиеся в живых к моменту завершения исследования в Осло, составили группу риска в отношении развития осложнений, таких как туберкулез или другие инфекции, признаки которых были в свое время проигнорированы, поэтому цифры, полученные в Осло, по-видимому, отражают минимальный риск поздних осложнений. По результатам вскрытия сердечно-сосудистый сифилис обнаружен у 35 % мужчин и 22 % женщин. Таким образом, тяжелые поздние осложнения чаще наблюдаются у мужчин, чем у женщин.

В исследовании, проведенном в Tuskegee, показано, что уровень смертности у нелеченых больных сифилисом лиц негроидной расы составил среди мужчин в возрасте 25—50 лет на 17 % выше, чем среди мужчин, не страдавших сифилисом, а 30 % всех смертельных исходов обусловлены сифилисом сердечно-сосудистой и нервной систем. Этические вопросы, поднятые этим исследованием, возникли в доантибактериальную эру, а затем переместились на ранние 70-е годы. Они имели большое влияние на развитие современного направления в проведении медицинских экспериментов на человеке. Наиболее важным фактором повышения уровня смертности является сердечно-сосудистый сифилис. Анатомические признаки аортита обнаруживаются у 40—60 % подвергнутых аутопсии умерших от сифилиса (по сравнению с 15 % в контроле), тогда как сифилис центральной нервной системы был обнаружен только у 4 %. У больных отмечалось повышение артериального давления. По данным исследования, проведенного в Tuskegee, заболеваемость сердечно-сосудистым сифилисом была выше, а сифилисом центральной нервной системы — ниже, чем по данным исследования в Осло. Оба этих исследования показали, что примерно у 30 % больных с нелеченым сифилисом развиваются клинические и патологоанатомические проявления третичного сифилиса; около 25 % умирают непосредственно в результате третичного сифилиса, и, кроме того, отмечаются смертельные исходы как опосредованный результат третичного сифилиса. Нелеченый сифилис может повысить чувствительность больных к другим заболеваниям, так же как и лица, заразившиеся сифилисом, могут одновременно стать более чувствительными к другим болезням.

Проявления. Первичный сифилис. Типичный первичный шанкр обычно начинается как единичная безболезненная папула, которая быстро становится эрозированной, уплотняется (не всегда), приобретая хрящевидную консистенцию, выявляемую при пальпации по краям и в области дна язвы (рис. 122-1): Результаты гистологического исследования язвы свидетельствуют о мононуклеарных и гистиоцитарных инфильтратах с облитерирующим эндартериитом и периартериитом мелких сосудов. При электронно-микроскопическом исследовании T. pallidum выявляется в интерстициальных периваскулярных пространствах и в фагосомах, образованных макрофагами, нейтрофилами, эндотелиальными и плазматическими клетками.

У гетеросексуальных мужчин шанкр обычно локализуется на половом члене. У гомосексуальных мужчин шанкр часто обнаруживается в анальном канале или прямой кишке, в ротовой полости или на наружных половых органах. Он может располагаться на любом участке тела. У женщин наиболее часто местами локализации шанкра являются шейка матки и половые губы. У женщин и у мужчин-гомосексуалистов первичный сифилис часто не диагностируется. Например, в течение 1974 г. в США 42 % случаев раннего сифилиса у гетеросексуальных мужчин было выявлено на первичных стадиях, тогда как у гомосексуальных мужчин было выявлено только 23% ранних случаев, а среди женщин--лишь 11%. Аноректальный сифилис составляет только, около 15 % первичного сифилиса среди гомосексуалистов в США, что, по всей вероятности, объясняется тем, что аноректальные шанкры наиболее часто протекают бессимптомно, не обнаруживаются при клиническом обследовании больных с подозрением на сифилис, или врачу при обследовании анальных очагов не удается определить их сифилитическую природу. Первичный очаг сопровождается регионарной лимфаденопатией, развивающейся в течение одной недели с момента появления очага. Лимфатические узлы уплотнены, безболезненны, нагноения нет. Паховая лимфаденопатия носит двусторонний характер и наблюдается при шанкре, локализующемся как в области прямой кишки, так и в области половых органов, так как лимфатический дренаж ануса осуществляется в паховые лимфоузлы. Заживление шанкра происходит в течение 4—6 нед (с колебаниями от 2 до 12 нед), но лимфаденопатия может персистировать в течение месяцев.

Распространены атипичные первичные очаги. Клинические проявления зависят от количества возбудителя, проникшего в организм, и от предшествующего развитию инфекции иммунного статуса больного. Большая доза заражения вызывает в неиммунном организме добровольцев образование язвенного очага, в отделяемом которого в темном поле обнаруживаются спирохеты, а у лиц с первичным сифилисом в анамнезе – образование бактериоскопически отрицательной по данным исследования в темном поле малой папулы, бессимптомной сероположительной латентной инфекции, или реакция полностью отсутствует. Малая доза заражения даже у неиммунных лиц вызывает лишь образование папулезных очагов. Следовательно, диагноз сифилиса должен устанавливаться даже в случаях обнаружения тривиальных или атипичных генитальных очагов, дающих отрицательные результаты при исследовании в темном поле зрения. К наиболее распространенным генитальным очагам, которые необходимо дифференцировать от первичного сифилиса, относятся суперинфицированные травматические очаги, поражения половых органов вирусом простого герпеса (см. гл. 136) и мягкий шанкр (см. гл. 110). Первичный генитальный герпес может вызывать пйховую аденопатию; лимфатические узлы при пальпации болезненные и сопровождаются развитием множественных болезненных везикул, которые позднее изъязвляются, системными симптомами и лихорадкой. Рецидивирующий генитальный герпес, как правило, начинается с формирования скопления болезненных везикул, обычно без сопутствующей аденопатии. Мягкий шанкр характеризуется образованием болезненных, поверхностных экссудативных, неуплотненных, чаше всего множественных язв. Аденопатия может быть одно- или двусторонней, лимфатические узлы болезненные и нагнаивающиеся.

Вторичиый сифилис. Проявления вторичной стадии сифилиса многообразны, но обычно включают локализованные или диффузные симметричные слизисто-кожные очаги и генерализованную лимфаденопатию с безболезненными лимфатическими узлами. Заживление первичного шанкра наблюдается примерно

Рис. 122-1. Первичный шанкр мужского полового члена. (Перепечатано с разрешения Sexually Transmitted Diseases. Prof. Dr. E. Stolz, Rotterdam, Boehringer Ingelheim International, 1977.)

в 15 % случаев. Кожные изменения проявляются макулярными, папулезными, папулосквамозными, а иногда и пустулезными сифилидами, часто с одновременным наличием одной или нескольких форм проявления. Высыпания могут быть настолько мало выраженными, что приблизительно у 25 % больных с видимой сыпью вторичного сифилиса протекают незаметно. Начальные очаги поражения двусторонние, симметричные, бледно-красные или розовые, не вызывающие зуда, несливные, в виде округлых пятен диаметром 5—10 мм, располагающиеся на туловище или конечностях (рис. 122-2). Спустя 1—2 мес появляются также папулезные очаги от 3 до 10 мм в диаметре. При прогрессировании они могут формировать различные переходные очаги вплоть до некротических, напоминающих пустулы, что сопровождается усилением эндартериита и периваскулярной мононуклеарной инфильтрации. Эти очаги склонны к распространению и могут локализоваться на ладонях и подошвах (рис. 122-3), на лице и волосистой части кожи головы. Крошечные папулезные фолликулярные сифилиды, вовлекающие в процесс волосяные фолликулы, могут вызывать развитие алопеции (alopecia areata) и потерю волосистого покрова головы, бровей или бороды. При вторичном сифилисе так же, как и яри других системных заболеваниях, возможна потеря волосистого покрова вне петехиальных участков (telogen effuvium). Прогрессирующий облитерируюший эндартериит и ишемия приводят к поверхностному шелушению папул (папулочешуйчатые сифилиды), а в ряде случаев — к центральному некрозу (пустулезный сифилид). В участках тела с повышенной влажностью, температурой и наличием опрелостей, включая перианальные области, наружные женские половые органы, мошонку,и внутренние поверхности бедер, подмышечные впадины, участки кожи под отвислыми молочными железами, папулы увеличиваются в размерах, подвергаются эрозии, и. на месте их формируются широкие, влажные розовые или грязно-серые высокозаразительные очаги, называемые широкими кондиломами. Такие образования наблюдаются у 10 % больных вторичным сифилисом. Поверхностные эрозии слизистых оболочек, получившие название слизистых бляшек, развиваются почти у 30 % больных и могут располагаться на губах, слизистой оболочке ротовой полости и языка (рис. 122-4), неба, глотки, наружных женских половых органов и влагалища, мужском половом члене или внутренней поверхности крайней плоти. Типичная слизистая бляшка представляет собой безболезненную серебристо-серую эрозию, окруженную красной периферической зоной.

Широкие кондиломы особенно распространены во время рецидивов вторичного сифилиса. При этом кожные очаги имеют тенденцию асимметричного распространения, характеризуются более выраженной инфильтрацией, напоминающей кожные очаги позднего сифилиса и, вероятно, отражающей усиливающийся клеточный иммунитет.

К числу конституциональных симптомов, сопровождающих вторичный сифилис или предшествующих ему, относятся ангины (15—г3О%), лихорадка (5—

Рис. 122-2. Макулопапулезная сыпь при вторичном сифилисе. (Перепечатано с разрешения из Sexually Transmitted Diseases. Prof. Dr. E. Stolz. Rotterdam; Boehringer Ingelheim International, 1977.)

Рис. 122-3. Вторичная сыпь на ладонях и подошвах. (Из Ronald Roddy; перепечатано с разрешения из Gynec. and Obstet. Ed. J. W. Sciarra, New York; Harper and Row, 1985.)

8 %), снижение массы тела (2—20 %), недомогание (25 %), анорексия, головная боль (10%) и менингеальные симптомы (5%). Острый менингит наблюдается только у 1—2 % больных, но увеличение количества клеточных элементов и повышение уровня белка в спинномозговой жидкости обнаружено у 30 % и более больных. Почти у 40 % больных вторичным сифилисом удается обнаружить T. pallidum при введении спинномозговой жидкости кроликам. Это часто корре-

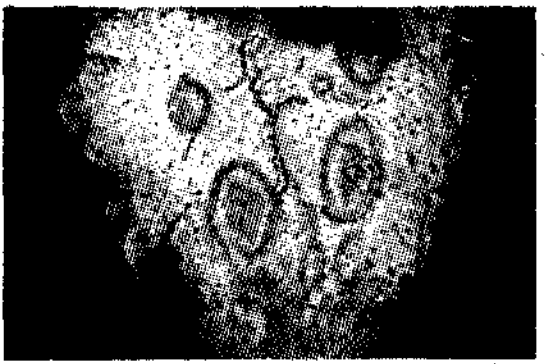

Рис. 122-4. Макулезная сыпь на языке. (Из Ronald Roddy перепечатано с разрешения из Sexually Transmitted Diseases/Eds. K. K. Holmes et al., New York; McGraw-Hill, 1984.)

лирует с патологическими изменениями состава спинномозговой жидкости, но может также наблюдаться и у больных с нормальным ее составом.

При вторичном сифилисе часто поражается желудочно-кишечный тракт, что может проявляться гипертрофическим сифилитическим гастритом, подозрительным на linitis plastica или лимфосаркому желудка, бляшковидный проктит или же либо язвенное, либо состоящее из скопления очагов злокачественное новообразование прямой и сигмовидной кишок.

К другим менее распространенным осложнениям вторичного сифилиса относятся гепатиты, нефропатия, артриты, периоститы и иридоциклиты. К числу изменений органа зрения, позволяющих заподозрить вторичный сифилис, относятся необъяснимые другими причинами изменения соска зрительного яблока, невриты зрительного нерва и синдром пигментированного ретинита, а также классический (особенно гранулематозный) ирит или увеит. Диагноз вторичного сифилиса часто устанавливается только после того, как выявляется неэффективность стероидной терапии. Сифилитический гепатит распознается по наличию необычайно высокого уровня сывороточной щелочной фосфатазы и по неспецифическим гистологическим изменениям, которые не имеют ничего общего с вирусным гепатитом и характеризуются умеренно выраженным воспалением с инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами и лимфоцитами, некоторым повреждением клеток печени и отсутствием холестаза. Вовлечение в процесс почек проявляется протеинурией, острым нефротическим синдромом или, реже, геморрагическим гломерулонефритом. По данным электронно-микроскопического исследования, в почечной ткани обнаруживаются субэпителиальные скопления электронно-плотных масс и гломерулярных иммунных комплексов. Это позволяет предположить, что указанное осложнение является формой гломерулонефрита, обусловленного иммунными комплексами. Передний • увеит описан у 5—10% больных вторичным сифилисом; в водных средах глаза обнаруживается бледная трепонема.

Скрытый сифилис. Диагноз скрытого сифилиса устанавливается на основании обнаружения специфических антител к спирохетам при одновременном нормальном составе спинномозговой жидкости, отсутствии выявляемых при физикальном обследовании и на рентгенограмме органов грудной клетки клинических проявлений сифилиса, наличии в анамнезе указаний на первичные или вторичные очаги и экспозиции сифилису или на рождение ребенка с врожденным сифилисом. Ранний скрытый сифилис развивается в течение года после заражения, тогда как поздний скрытый сифилис, развитие которого отмечается через 1 год после заражения у нелеченых больных, связан с относительным иммунитетом к рецидиву инфекции и с возросшей резистентностью к реинфекции. В этой стадии течения болезни возбудитель может периодически выявляться в кровотоке. Беременные женщины со скрытым сифилисом могут инифицировать плод, находящийся в матке, а трансфузионный сифилис передается от больных с многолетним скрытым сифилисом. До последнего времени считалось, что имеется

три возможных исхода нелеченого позднего скрытого сифилиса: он может персистировать в организме зараженного индивида на протяжении всей его жизни; может завершиться развитием позднего сифилиса или спонтанным излечением инфекции с переходом ранее положительных серологических реакций в отрицательные. Однако в настоящее время считается установленным, что более чувствительные тесты по выявлению антител к спирохетам у подобных больных почти никогда не становятся отрицательными. У 50- 70 % нелеченых больных со скрытым сифилисом клинически выраженный поздний сифилис не развивался, но говорить о спонтанном излечении не представлялось возможным.

Поздний сифилис. Клинические проявления медленно прогрессирующего воспалительного поражения аорты или центральной нервной системы развиваются на ранних этапах патогенеза сифилиса. Наличие раннего сифилитического аортита выявлялось вскоре после развития вторичных очагов. Больные, у которых на ранних стадиях сифилиса развивались изменения спинномозговой жидкости, составляют группу риска в отношении поздних неврологических осложнений.

Бессимптомный нейросифилис. Больные с нелеченым латентным сифилисом, у которых в течение 2 лет после заражения состав спинномозговой жидкости оставался нормальным, в дальнейшем не подвергаются риску развития нейросифилиса, за исключением случаев появления патологии сосудистого типа. Диагноз бессимптомного нейросифилиса был установлен у больных с патологическими изменениями состава спинномозговой жидкости, включая плеоцитоз, повышенный уровень содержания белка или положительные результаты исследования спинномозговой жидкости с помощью реакции Вассермана или теста Исследовательской лаборатории по венерическим болезням. Изменения одного или нескольких из этих показателей обнаруживаются у 20—30 % больных с нелеченым сифилисом после 2 лет течения болезни. Полная спонтанная регрессия заболевания наблюдалась редко. Риск прогрессирования бессимптомного нейросифилиса и перехода его в симптоматический нейросифилис в 2 3 раза выше у лиц европеоидной расы по сравнению с негроидной и в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин. Риск развития паренхиматозного сифилиса (сухотка спинного мозга или генерализованный парез) в 5 раз выше у мужчин по сравнению с женщинами.

У больных с нелеченым бессимптомным нейросифилисом общая кумулятивная вероятная частота прогрессирования процесса и перехода его в клинически выраженной нейросифилис в течение первых 10 лет болезни составляет около 20 %, но с течением времени она возрастает и бывает максимальной у тех больных, у которых обнаруживаются наиболее высокие показатели плеоцитоза и уровня содержания белка. Исследования цереброспинальной жидкости на наличие антител к спирохетам сложны и дают противоречивые результаты. Они обсуждаются ниже в разделе «Лабораторные исследования».

Симптоматический нейросифилис. Хотя распространены смешанные формы процесса, основными клиническими проявлениями симптоматического нейросифилиса являются формы, характеризующиеся менингососудистыми и паренхиматозными проявлениями. Первые включают генерализованный парез и сухотку спинного мозга. Интервал времени с момента заражения до развития клинически выраженных симптомов менингососудистого сифилиса колеблется от нескольких месяцев до 12 лет (в среднем 7 лет), общего (генерализованного) пареза — 20 лет, спинной сухотки — от 25 до 30 лет. Однако у многих больных симптоматическим нейросифилисом, особенно в эру антибиотиков, не удается установить классическую клиническую картину, а наблюдаются смешанные, слабовыраженные или неполные в симптоматическом отношении синдромы.

Менингососудистый сифилис связан с диффузным воспалением мягких мозговых и паутинных оболочек мозга одновременно с локальным или распространенным вовлечением в процесс малых, средних или крупных сосудов. Наиболее распространенным проявлением у относительно молодых людей является приступообразный синдром с вовлечением средней мозговой артерии. Однако в отличие от характерного для тромботического или эмболического приступообразного синдрома, характеризующегося внезапным развитием, менингососудистый сифилис часто развивается после подострого энцефалитического продромального

состояния с головными болями, головокружениями, бессонницей и психическими нарушениями, сопровождающимися постепенным прогрессированием сосудистого синдрома. Клинические проявления генерализованного пареза отражают широко распространенные паренхиматозные повреждения и включают изменения, соответствующие мнемоническому парезу: особенности личности, аффект, рефлексы (гиперактивные), синдром Аргайла Робертсона, сознание (иллюзии, бредовые идеи, галлюцинации), интеллект (снижение памяти в отношении недавних событий, ослабление способности к счету, оценке происходящего, интуиции) и речь.

Сухотка спинного мозга проявляется симптомами и признаками демиелинизации задних стволов спинного мозга, дорсальных корешковых ганглиев. К числу этих симптомов относятся атаксическая «широкая» походка и пошатывание при ходьбе (больной сначала становится на пятки, затем - на всю стопу, — «штампует пятками»), К этой же категории симптомов относятся парестезии, дизурия, импотенция, арефлексия, потеря чувства положения тела, глубокие боли и чувство повышения температуры тела. Трофическая дегенерация суставов (суставы Шарко) и перфорирующие изъязвления ступней ног могут быть результатом потери болевой чувствительности. Синдром Аргайла Робертсона, встречающийся как при сухотке спинного мозга, так и при генерализованном парезе, характеризуется уменьшением размера и изменением формы зрачка, сохранностью реакции на аккомодацию, но отсутствием реакции на свет. Сухотка спинного мозга часто сопровождается атрофией зрительного нерва.

Сифилис сердечно-сосудистой системы. Поражения сердечно-сосудистой системы ограничены крупными сосудами, кровоснабжение которых осуществляется vasa vasorum. Облитерирующий эндартериит vasa vasorum вызывает некроз срединной оболочки с деструкцией эластической ткани, особенно в восходящем и поперечном сегментах дуги аорты, приводящий к неосложненному аортиту, аортальной регургитации, мешковидной аневризме или стенозу устьев коронарных артерий. До недавнего времени эти осложнения не были описаны как последствия врожденного сифилиса или сифилиса, приобретенного в возрасте до 14 лет, что позволяло предположить наличие у детей и подростков некоторой необъяснимой резистентности крупных кровеносных сосудов к инвазии T. pallidum. Проявление симптомов наблюдается в период от 10 до 40 лет после заражения. Сердечно-сосудистые осложнения развиваются чаще и в более молодом возрасте у мужчин, чем у женщин; у представителей негроидной популяции чаще, чем европеоидной. При позднем нелеченом сифилисе частота симптоматических сердечнр-сосудистых осложнений составляет приблизительно 10 %, причем аортальная регургитация наблюдается в 2—4 раза чаще, чем аневризма. Однако сифилитический аортит можно обнаружить на вскрытии почти у 50 % мужчин негроидной популяции, страдающих нелеченым сифилисом.

Бессимптомный сифилитический аортит можно заподозрить прижизненно, если на рентгенограммах органов грудной полости выявляется линейная кальцификация восходящей ветви аорты, так как артериосклеротические заболевания редко сопровождаются такими признаками. Расширение аорты и звенящий характер звука на аорте являются недостоверными признаками аортита. Сифилитические аневризмы обычно относятся к мешковидным, иногда веретенообразным, и никогда не ведут к расслоению. Аневризма брюшного отдела аорты развивается приблизительно в одном из 10 случаев аневризм сифилитического происхождения, как правило, эти аневризмы возникают в брюшном участке аорты выше уровня отхождения почечных артерий, тогда как артериосклеротические аневризмы брюшного отдела аорты обычно обнаруживаются ниже места их отхождения. С возрастом почти у 40 % больных сифилисом сердечно-сосудистой системы развиваются поражения нервной системы.

Поздние очаговые поражения глаз. Ирит, сопровождающийся болевым синдромом, фотофобией и ослаблением зрения или хориоретинитом, наблюдается только при вторичном сифилисе. Прилипание радужной оболочки к передней поверхности хрусталика может вызвать развитие фиксированного зрачка, что необходимо отличать от синдрома Аргайла Робертсона.

Поздний доброкачественный сифилис (гумма). Гуммы могут быть множественными или диффузными, но обычно они представлены единичными очагами, диаметр которых варьирует от микроскопических размеров

до нескольких сантиметров. Гистологически они состоят из участков гранулематозного воспаления с центральным некрозом, окруженным мононуклеарными, эпителиоидными или фибробластическими клетками, немногочисленными гигантскими клетками; сопровождаются периваскулитом. Микроскопически возбудитель редко выявляется в очагах поражения; чаще T. pallidum удается выделить путем заражения кроликов. Наиболее часто в процесс вовлекаются кожные покровы, кости, ротовая полость, верхние отделы органов дыхания, гортань, печень и желудок. В сущности в процесс может вовлекаться любой орган. Гуммы кожи представляют собой безболезненные, узловатые, папулезно-чешуйчатые или язвенные очаги, которые уплотняются и формируют характерные округлые или дугообразные участки с периферической гиперпигментацией. Процесс протекает вяло, и очаги могут излечиваться самопроизвольно с формированием рубцов. Однако в некоторых случаях наблюдается их быстрое прогрессирование, приводящее к деструкции. Сифилитические гуммы имеют сходство с проявлениями многих других хронических гранулематозных заболеваний, включая туберкулез и саркоидоз, лепру и глубокие микозы. Гуммозные процессы в костной ткани чаще всего затрагивают длинные трубчатые кости нижних конечностей, но могут поражать любую кость скелета. Травма служит предрасполагающим фактором и обусловливает соответствующую локализацию поражения. Характерными симптомами обычно являются болезненность и локальные боли. Далеко зашедшие формы процесса, характеризующиеся выраженными рентгенологическими изменениями, сопровождаются периоститом или склерозирующим остеомиелитом. Гуммы, локализующиеся в верхних дыхательных путях, приводят к перфорации носовой перегородки или небной кости. Гуммозный гепатит сопровождается болезненностью, эпигастральными болями, небольшим повышением температуры тела и иногда спленомегалией и анемией.

На основании данных гистологических исследований, выявивших наличие некротических изменений гумм, сделано предположение, что эти изменения служат проявлением гиперчувствительюсти замедленного типа к T. pallidum, предположительно опосредуемой сенсибилизированными Т-лимфоцитами и макрофагами. В районах, эндемичных по сифилису среди детей, реинфекция может проявляться именно в виде гумм. Когда один из членов семьи подвергается инфицированию, у его реинфицирующихся при этом родственников развиваются гуммы. Экспериментальное введение T. pallidum лицам со скрытым или поздним сифилисом иногда также приводит к формированию гумм на месте введения возбудителя.

Так как гистологические изменения могут лишь вызывать подозрение на сифилис, но не быть специфическими, диагноз позднего доброкачественного сифилиса подтверждается на основании серологических исследований и пробного лечения. Применение пенициллина приводит к быстрому излечению активных гуммозных очаров.

Врожденный сифилис. Передача T. pallidum от больной сифилисом матери плоду происходит через плаценту на любой стадии беременности, но очаги врожденного сифилиса развиваются только после 4-го месяца беременности, когда у плода начинается формирование иммунной системы. Это позволяет предположить, что патогенез врожденного сифилиса скорее зависит от иммунной реакции макроорганизма, чем от непосредственного токсического воздействия T. pallidum. Риск заражения плода при нелеченом раннем сифилисе матери оценивается в 75—95%. В том случае, если мать больна сифилисом более 2 лет, риск заражения плода снижается до 35 %, однако сохраняется даже при позднем скрытом сифилисе. Адекватное лечение матери в период до 16 нед беременности должно предотвратить заражение плода. На протяжении последнего десятилетия число зарегистрированных случаев врожденного сифилиса у детей в возрасте до 1 года остается стабильным, составляя около 2 случаев на каждые 100 зарегистрированных заболеваний женщин первичным и вторичным сифилисом. Однако драматическое увеличение числа случаев первичного и вторичного сифилиса среди женщин в период 1978—1983 гг. с 5331 до 9082 сопровождалось учащением врожденного сифилиса у новорожденных со 107 до 158 случаев, что составило 48 %. В 1984 г. было зарегистрировано 240 новорожденных с врожденным сифилисом (увеличение на 120% по сравнению с показателями 1978 г.). Изучение 50 случаев, зарегистрированных в 1982 г., показало, что 56 % матерей

инфицированных детей не подвергались предродовому обследованию, но имели положительные серологические реакции во время родов, 14 % имели отрицательные реакции или не обследовались во время беременности, а 14 % во время родов имели отрицательные серологические реакции и, вероятно, заразились на поздних сроках беременности. Лабораторные ошибки установлены в 2 % наблюдений, промедление с лечением со стороны врачей - • в 6 %, неудачи лечения —- в 8 %. Сифилис, приобретенный во время беременности, может протекать у матери бессимптомно, тогда как у плода он почти всегда вызывает тяжелую инфекцию. Нелеченая инфекция матери приводит к гибели плода почти в 40 % случаев (мертворожденность наблюдается чаще, чем аборты, потому что патологические изменения проявляются у плода в поздние сроки внутриутробного развития), преждевременным родам, смерти новорожденных или к развитию врожденного сифилиса. Среди матерей с нелеченым сифилисом продолжительностью менее 2 лет у 21 % отмечаются аборты или рождение мертвых детей, у 13 % дети погибали в течение 2 мес после рождения, у 43 % младенцы, больные сифилисом, к двухмесячному возрасту еще сохраняют жизнеспособность и у 23 % младенцы не были заражены сифилисом. Следовательно, можно говорить о целесообразности рутинных серологических исследований на сифилис в ранние сроки беременности и во время родов, а также повторные серологические исследования беременных женщин из групп высокого риска в III триместре беременности.

При рождении живого ребенка клинические проявления сифилиса обнаруживаются только в случаях молниеносного врожденного сифилиса; прогноз у этих детей обычно неблагоприятный. Наиболее распространенной клинической проблемой является рождение женщиной с положительными серологическими реакциями внешне здорового ребенка.

Проявления врожденного сифилиса могут быть разделены на три группы: ранние проявления, которые обнаруживаются в течение первых 2 лет жизни, но чаще в период между 2-й и 10-й неделями; заболевание заразное и напоминает тяжелый вторичный сифилис у взрослых; поздние проявления, обнаруживаемые у ребенка в возрасте старше 2 лет; это состояние не контагиозно; остаточные признаки врожденного сифилиса. В 1984 г. 75 % зарегистрированных случаев врожденного сифилиса были диагностированы на протяжении первого года жизни ребенка.

Самым ранним признаком врожденного сифилиса служит ринит (затруднение дыхания), вскоре дополняющийся другими поражениями слизистых оболочек и кожных покровов. Они могут иметь буллезиый характер (сифилитическая пузырчатка), представлять собой везикулы, поверхностные десквамации, петехии и позднее папулезно-чешуйчатые очаги, пятнистые высыпания на слизистых оболочках и широкие кондиломы. Наиболее распространенными ранними проявлениями являются остеохондриты и оститы, как правило, поражающие длинные трубчатые кости в области метафиза, прогрессирующие в течение первых 6 мес жизни, а затем спонтанно прекращающиеся; и периоститы, прогрессирующие значительно дольше. Весьма часто обнаруживаются гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, анемия, желтуха, тромбоцитопения и лейкоцитоз. Анемия обычно гипопролиферативная, но может быть и гемолитической (пароксизмальная холодная гемоглобинурия). Нефротический синдром при раннем врожденном сифилисе, как и при вторичном сифилисе взрослых, проявляется гломерулонефритом, обусловленным иммунными комплексами.

Врожденный сифилис новорожденных следует дифференцировать от других генерализованных врожденных инфекций, включая краснуху, цитомегаловирусную и герпетическую инфекции, токсоплазмоз и эритробластоз. Новорожденные погибают обычно от легочных кровотечений, вторичной бактериальной инфекции или тяжелого гепатита. При гистологическом исследовании обнаруживают интерстициальное и периваскулярное воспаление с разнообразной фибробластической пролиферацией, распространяющейся на кожные покровы, кости, печень, почки, поджелудочную железу, селезенку, легкие и кишечник, а также очаги экстрамедуллярного гематопоэза.

Поздний врожденный сифилис определяют как врожденный сифилис, не леченый в первые 2 года жизни ребенка. Почти в 60 % наблюдений инфекция остается скрытой, хотя клиническая симптоматика в некотором отношении отличается от таковой при позднем приобретенном сифилисе взрослых. Например,

при позднем врожденном сифилисе редко развивается сифилис сердечно-сосудистой системы, тогда как значительно чаще выявляется интерстициальный кератит, развивающийся в возрасте от 5 до 25 лет. Он характеризуется острым течением с фотофобией, болями, инъекцией сосудов роговицы, сопровождается гиперемией поверхностных и глубоких сосудов роговицы, прогрессирующей несмотря на антибактериальную терапию и иногда приобретающей двустороннее распространение. Лечебный эффект в этих случаях может быть достигнут с помощью кортикостероидной терапии. Несмотря на то что при интерстициальном кератите в жидких средах глаза иногда обнаруживают трепонем, патогенез заболевания не совсем ясен и относится на счет реакции гиперчувствительности замедленного типа. Другие проявления позднего врожденного сифилиса, связанные с развитием интерстициального кератита, потеря слуха, обусловленная поражением VIII пары черепных нервов, и рецидивирующая артропатия. Двусторонние выпоты в коленный сустав известны как синдром Клаттона. Исследование спинномозговой жидкости выявляет бессимптомный нейросифилис почти у 30 % нелеченых больных независимо от наличия других поздних клинических проявлений, а выраженный клинически нейросифилис развивается у 25 % детей с нелеченым врожденным сифилисом, достигших возраста 6 лет и старше. Клинические проявления врожденного сифилиса соответствуют таковым при нейросифилисе взрослых. Гуммозные периоститы развиваются у детей и подростков в возрасте от 5 до 20 лет и так же, как при неполовом эндемическом детском сифилисе, характеризуются склонностью к деструкции твердого неба и носовой перегородки.

К характерным признакам врожденного сифилиса относят зубы Гетчинсона с полулунными выемками на режущем крае; передние верхние резцы широко расставлены, имеют характерную штифтообразную форму коронки; моляры имеют вид «тутовой ягоды»; коренные зубы, развивающиеся в возрасте 6 лет, имеют множественные плохо развитые шипы вместо обычно существующих четырех мощных выступов. При врожденной эктодермальной дисплазии могут также выявляться характерные изменения лица: выдающиеся лобные бугры, седловидный нос, недоразвитая верхняя челюсть. Саблевидные голени, или переднее искривление большеберцовых костей, наблюдаются редко, но, вероятно, в прошлом они были более распространенными, так как сифилитический периостит передней поверхности болыпеберцовой кости нередко сочетался с недостаточностью витамина D. Весьма характерно наличие линейных рубцов в углах рта и носа, развивающихся в результате вторичного бактериального инфицирования трещин на коже лица. К другим характерным признакам относятся необъяснимая глухота, поздние хориоретиниты, атрофия зрительного нерва и помутнение роговицы, возникающие в результате перенесенного интерстициального кератита.

Лабораторные исследования. Микроскопия в темном поле зрения. Бактериоскопия в темном поле зрения — основной метод исследования кожных очагов, таких как шанкр первичного сифилиса или кондилома вторичного сифилиса. При микроскопии в темном поле материала сухих макулопапулезных очагов вторичного сифилиса обнаружить возбудитель удается далеко не всегда, поэтому лучше подвергать исследованию аспират из лимфатического узла. Поверхность подлежащего исследованию Язвенного очага очищают ватно-марлевым тампоном, затем осторожно массируют стерильным марлевым тампоном, так чтобы не вызвать кровотечения. Затем очаг поражения слегка сдавливают, чтобы вызвать выделение серозного транссудата, каплю которого помещают на предметное стекло. При необходимости транссудат смешивают с равным объемом изотонического раствора (без добавления бактериостатических средств), покрывают покровным стеклом и немедленно исследуют в темном поле зрения или под фазово-контрастным микроскопом на наличие возбудителя. Исследование должен производить опытный работник. Однократный отрицательный результат не исключает наличия сифилиса, так как для обнаружения трепонем в 1 мл транссудата должно присутствовать по крайней мере 10^4 микробных тел, а отрицательный результат может быть обусловлен предшествующим местным применением антисептиков или очищением очага, произведенным обследуемым больным. В связи с этим необходимо избегать очистки очага поражения или местного применения медикаментов, а исследование в темном поле зрения следует повторять в течение трех последовательных дней, прежде чем считать результаты его отрицательными.

Прямая иммунофлюоресцнция. В большинстве случаев заболевание сифилисом диагностируется в приемных частных врачей, по тем или иным причинам не применяющих исследование п темном поле зрения, и это вызвало необходимость в разработке альтернативных методов идентификации трепонем в экссудате.

Применяемый в центральных лабораториях тест прямой иммунофлюоресценции антител (DFA-TR) основан на использовании конъюгированных с флюоресцеином поликлональных антител для выявления T. pallidum в фиксированных мазках, приготовленных из материала, полученного из подозрительных на сифилис очагов. Наличие антител, перекрестно реагирующих с сапрофитирующими непатогенными спирохетами и окрашивающих их, обусловливает тщательную абсорбцию антисыворотки с использованием истинного возбудителя в целях получения специфического реагента.

Разработана усовершенствованная техника реакции прямой иммунофлюоресценции, при которой используются моноклональные антитела, специфичные только в отношении патогенных спирохет. В клинических испытаниях этой методики было показано, что она также чувствительна и специфична, как и исследование в темном поле.

Выявление T. pallidum в тканях. При наличии клинических или гистологических признаков, позволяющих заподозрить диагноз сифилиса, для его подтверждения часто возникает необходимость выявить T. pallidum в тканях. Хотя микроорганизм сравнительно легко может выявляться методом серебрения, результаты следует оценивать с осторожностью, так как часто выявляются артефакты. Более достоверным считается обнаружение трепонем в тканях с помощью моноклональных или поликлональных антител к бледной трепонеме.

Серологическая диагностика сифилиса. Многообразие серологических реакций для диагностики сифилиса приводит к ненужным затруднениям. Сифилитическая инфекция вызывает образование двух типов антител, неспецифических реагиновых антител и специфических антитрепонемных антител, которые определяются с помощью тестов, направленных соответственно на выявление нетрепонемных и трепонемных компонентов (табл. 122-1). Как те, так и другие тесты используются у лиц с любой инфекцией, вызванной трепонемами, будь то фрамбезия, пинта или эндемический сифилис.

Нетрепонемные антитела, образующиеся при сифилисе, содержат IgG- и IgM-иммуноглобулины, направленные против линоидного антигена, образующегося при взаимодействии T. pallidum с тканями макроорганизма, и, вероятно, против липоидного антигена самой T. pallidum. Термин «реагин» неудачен, так как не имеющие к нему отношения антитела IgE, участвующие в некоторых аллергических феноменах, также известны как реагины.

Наиболее широко применяемыми лабораторными тестами для выявления нетрепонемных, или реагиновых, антител являются ускоренный тест выявления реагинов в плазме (RPR), который может быть автоматизирован (ART), и VDRL-тест на стекле (названный так но названию лаборатории Venereal Disease Research Laboratory, предложившей его и разработавшей специальный антиген — прим. нерев.). Другими менее распространенными тестами для выявления нетрепонемных антител являются тест определения неподогретых сывороточных реагинов (USR) и тест скрининга реагинов (RST). В этих тестах антитела выявляются на основании микроскопической (VDRL, USR) или макроскопической (RPR, RST) флоккуляции суспензии антигена (см. табл. 122-1)

Тест RPR более дорогостоящ, чем тест VDRL, но проще в выполнении и не требует подогрева сыворотки. Он является методом выбора при необходимости срочной постановки диагноза в клинических или амбулаторных условиях. Реагенты для теста VDRL значительно дешевле, но их необходимо готовить ежедневно. Хотя для замены VDRL-теста разработаны более простые макроскопические методы, в частности RPR-исследование сыворотки, используемое во многих лабораториях, VDRL-тест остается стандартным для исследования спинномозговой жидкости.

RPR- и VDRL-гесты одинаково чувствительны и могут использоваться для начального скрининга или количественного определения титра сывороточных реагиновых антител. Титр реагиновых антител отражает активность процесса: при прогрессировании первичного сифилиса может наблюдаться четырехкратное

или более увеличение титра реагиновых антител; титры, определяемые с помощью VDRL, как правило, составляют 1:32 и выше при вторичном сифилисе; персистирующее снижение титра после лечения раннего сифилиса является важным доказательством эффективности терапии. Титры, установленные с помощью RPR, не коррелируют полностью с титрами VDRL, и при последующем количественном определении титров (для оценки эффективности проводимого лечения) следует пользоваться каким-либо одним тестом.

Для выявления специфических антител против трепонем существуют три стандартных метода: реакция абсорбции флюоресцирующих антител к трепонемам (FTA-ABS), реакция микрогемагглютинации для выявления антител к T. pallidum (MHA-TP) и реакция гемагглютинации трепонем на сифилис (HATTS). Последний гемагглютинационный тест широко используется в Канаде и в Европе, но не получил распространения в Соединенных Штатах Америки.

Для постановки реакции FTA-ABS сыворотка больного предварительно разводится с субстанцией, содержащей антигены непатогенных спирохет (сорбент) для того, чтобы связать групповые антитела, которые могут образовываться в организме в ответ на вегетирование в нем оральных или генитальных спирохет — сапрофитов. Затем абсорбированная сыворотка больного помещается на стекло, на котором фиксирована T. pallidum. Если в сыворотке больного присутствуют специфические антитела к возбудителю сифилиса, они связываются с высушенными фиксированными спирохетами, а затем выявляются при добавлении меченного флюоресцеином античеловеческого гамма-глобулина и последующем исследовании препарата методом флюоресцентной микроскопии. В реакциях гемагглютинации T. pallidum (MHA-TP, HATT, и TPHA) также используются сорбентоподобные разведения для связывания групповых антител' к спирохетам. Специфические антитела к возбудителю сифилиса выявляются с помощью агглютинации покрытых T. pallidum бараньих или индюшиных эритроцитов. Наиболее специфичным лабораторным тестом является тест иммобилизации возбудителя, при котором иммобилизация живых T. pallidum осуществляется с помощью иммунной сыворотки и комплемента. Однако эта реакция весьма трудоемка, а потому в США она используется только в научно-исследовательских лабораториях. Обе реакции — гемагглютинаций и FTA-ABS — очень специфичны и в случае применения их для подтверждения положительных результатов реагинового теста высокоэффективны для диагностики сифилиса. Однако даже эти реакции могут давать от I до 2 % ложноположительных результатов при массовых скрининговых обследованиях населения.

Относительная чувствительность реакций VDRL, FTA-ABS и MHA-TP на различных стадиях течения сифилитической инфекции отражена в табл. 122-2. Нетрепонемные реакции оказываются неэффективными примерно у 30 % больных первичным или поздним сифилисом. На ранних стадиях первичного сифилиса максимального выявления антител можно добиться, либо применяя тест FTA-ABS, либо просто повторяя реакцию VRDL через каждые 1—2 нед, если результаты первичной постановки этой реакции были отрицательными. Однако результатов одного реагинового теста недостаточно при подозрении на поздний симптоматический сифилис, в этом случае следует использовать более чувствительный FTA-ABS-тест. При первичном сифилисе реакции гемагглютинации оказываются даже менее чувствительными, чем реагиновые тесты, но при других стадиях заболевания они так же чувствительны, как FTA-ABS. При вторичном сифилисе все нетрепонемные и трепонемные реакции достаточно чувствительны, и отрицательный их результат фактически исключает диагноз сифилиса у больного с наличием подозрительных очагов на коже и слизистых оболочках (необходимо учитывать, что 1-2% больных вторичным сифилисом не реагируют или слабо реагируют в реакции VDRL с неразведенной сывороткой; при более высоких разведениях можно получить положительный результат — феномен проагглютинационной зоны — прозоны).

Ложноположительные серологические реакции на сифилис. Так как антиген, используемый в нетрепонемных реакциях, обнаруживается в других тканях, тесты могут давать положительные результаты у лиц, не имеющих трепонемной инфекции, хотя титр в этом случае редко превышает 1:8. Установлено, что среди лиц, положительно реагировавших на реагиновые тесты, от 20 до 40 % дают ложноположительыые реакции, однако этот про-

Таблица 122-1. Серологическая диагностика сифилиса

Нетрепонемные (реагиновые) реакции

Микроскопическая флоккуляция: Научно-исследовательская лаборатория венерических болезней (VDRL)
Макроскопическая флоккуляция: быстрый сывороточный реагин (RPR)

Трепонемные реакции

Иммунофлюоресценция: флюоресцентная абсорбция антител к тренонемам (FTA-ABS)
Гемагглютинация: определение гемагглютинации T. pallidum (MHA-TP, HATTS, TPHA)
Иммобилизация: иммобилизация T. pallidum (TPI)

Таблица 122-2. Эффективность серологических диагностических реакций при нелеченом сифилисе

Реакция	Стадия болезни, доля положительных результатов, %[a]			
	первичная	вторичная	скрытая	третичная
VDRL	59—87	100	73-91	37—94
FTA-ABS	86—100	99-100	96 99	96--100
MHA-TP	64 87	96-100	96—100	94- 100

[a] Представленные цифры процентов не следует интерпретировать как абсолютные, так как в некоторых категориях обследовано малое число больных и результаты исследований варьируют в разных сериях.
Из: H. Jaffe, Management of the reactive serology. — In: Sexually Transmitted Diseases [Eds. K. K. Holmes et al. — New York: McGraw-Hill, 1984 (с разрешения).]

цент широко варьирует в зависимости от состава обследуемого населения. Среди населения, отобранного для скрининга в связи с наличием сходных с сифилисом симптомов, наличием в анамнезе указания на экспозицию инфекции или находящегося в группе повышенного риска по данной инфекции, процент ложноположительных результатов значительно ниже. Ложноположительные реагиновые реакции классифицируются как острые, если они стали отрицательными в течение 6 мес. Острые ложноположительные реагиновые реакции наблюдаются при целом ряде заболеваний, таких как вирусные инфекции, микоплазменные пневмонии и малярия, а также в результате иммунизации против некоторых инфекций. Хронические реакции, сохраняющиеся в течение 6 и более месяцев, наблюдаются при наркомании, аутоиммунных заболеваниях и в пожилом возрасте. Ложноположительные реакции отмечаются у 25 % наркоманов и у 10—20 % больных с активной системной красной волчанкой. У 15—45 % лиц, имеющих хронические ложноположительные реакции, предполагается их аутоиммунный характер, обусловленный наличием у больных системной красной волчанки или других заболеваний соединительной ткани. К числу антител, с большой частотой обнаруживаемых в сыворотке крови лиц с ложноположительными реакциями, относятся антиядерные, антитиреоидные и антимитохондриальные антитела, а также ревматоидный фактор и криоглобулины. Антитела Доната Ландштсйнера, ответственные за холодовую пароксизмальную гемоглобулинурию, относятся к гемолизинам, выявляемым при сифилисе. По мере увеличения возраста частота ложноположительных реакций возрастает и у лиц старте 70 лет 10 % дают ложноположительные реакции на реагины сифилиса. Другие заболевания, связанные с гипер-

глобулинемией, в частности лепра, могут также вызывать хронические ложноположительные реакции.

У больных с ложноположительными реагиновыми реакциями диагноз сифилиса исключается при получении отрицательных результатов специфических трепонемных тестов. Результаты FTA-ABS-теста обычно бывают отрицательными, сомнительными или положительными. Сомнительные (пограничные) результаты наблюдаются главным образом у беременных женщин или у лиц, страдающих болезнями, для которых характерен нарушенный или повышенный уровень глобулинов, что обычно не связано с клиническими, анамнестическими или другими серологическими признаками сифилиса. Следовательно, сомнительные реакции следует всегда повторять и интерпретировать с особой осторожностью. Типичные положительные результаты теста FTA-ABS, как правило, свидетельствуют о наличии сифилиса. Хотя ложноположительные результаты FTA-ABS-тестов отмечены в 15 % у больных с активной системной красной волчанкой, флюоресцентная окраска при этом в большинстве случаев была «сомнительной» или атипичной, выявляя структуры в форме четок. По всей вероятности, это объясняется прикреплением антиядерных антител к ДНК тренонемы или просачиванием нуклеопротеина через щели в наружной мембране микроорганизма. Тем не менее из-за вероятности ложноположительных реакций FTA-ABS только положительные результаты TPI считаются доказательными в отношении текущей или имевшей место в прошлом сифилитической инфекции.

В практических целях большинство клиницистов должны быть знакомы с тремя основными направлениями применения серологических реакций на сифилис: для тестирования больших количеств сывороток в целях скрининга или в диагностических целях (например, RPR или VDRL); для количественной оценки титра реагиновых антител в целях определения клинической активности сифилиса или эффективности лечения (например, VDRL или RPR); для подтверждения диагноза сифилиса у больных с положительными результатами реагиновых реакций или с наличием клинического подозрения на сифилис (например, FTA-ABS, МНА-TP, MATT).

Оценка бессимптомного нейросифилиса. Бессимптомное вовлечение в процесс центральной нервной системы выявляется при исследовании цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). На стадии первичного сифилиса изменения состава ЦСЖ наблюдаются редко, но при вторичном или скрытом сифилисе плеоцитоз или повышение уровня протеина обнаруживаются у 40 % больных. При заражении кроликов ЦСЖ, полученной от больных вторичным сифилисом, возбудитель выявляется в 40 % проб, при скрытом сифилисе — значительно реже. Присутствие бледной трепонемы в ЦСЖ часто сопровождается наличием каких-либо других изменений в ее составе, но в то же время микроорганизм может быть обнаружен и в пробах ЦСЖ от больных без признаков плеоцитоза или повышенного уровня белка. В допенициллиновую эру риск развития клинически выраженного нейросифилиса в значительной степени коррелировал с интенсивностью изменений состава ЦСЖ на ранней стадии течения болезни. Исследование ЦСЖ следует рекомендовать всем больным с положительными серологическими реакциями и неврологическими признаками или симптомами, а также больным с нелеченым сифилисом неизвестной продолжительности или с сифилисом длительностью более 1 года. Возможность того, что бессимптомный нейросифилис уже развился у некоторых больных с вторичным или ранним скрытым заболеванием, не исключает этих рекомендаций. Из-за того что стандартная терапия, проводимая по поводу раннего сифилиса, не позволяет достигнуть в ЦСЖ бактерицидных для возбудителя концентраций лекарственных препаратов, некоторые специалисты советуют производить при вторичном и раннем скрытом сифилисе люмбальные пункции с последующим длительным наблюдением тех больных, у которых выявляются изменения состава ЦСЖ.

ЦСЖ исследуют на наличие плеоцитоза, повышение уровня белка и реактивность в VDRL. Реакция ЦСЖ-VDRL высокоспецифична, если ЦСЖ не содержит примеси крови. Однако эта реакция относительно нечувствительна и может быть отрицательной даже в случае прогрессирующего симптоматического нейросифилиса. Неабсорбированный FTA-тест, применяемый для исследования ЦСЖ, значительно чаще дает положительные результаты на всех стадиях сифилиса, чем VDRL, но может отражать пассивное проникновение сывороточных антител в

ЦСЖ. Вследствие этого большинство специалистов не рекомендуют применять FTA-тест для исследования цереброспинальной жидкости. Аналогичным образом, получение положительных результатов при исследовании ЦСЖ в FTA-ABS при отсутствии других характерных изменений ее состава у больного с неспецифической неврологической симптоматикой не может служить доказательством наличия у этого больного «атипичного» нейросифилиса. Однако даже при отсутствии подтверждающего исследования ЦСЖ у любого больного с положительными результатами исследования сыворотки крови на антитела к трепонемам, имеющего также симптомы, позволяющие заподозрить нейросифилис, вполне обоснованным является применение терапевтических доз пенициллина, согласно дозировкам, рекомендуемым при лечении нейросифилиса.

К попыткам найти более чувствительный и специфичный маркер для диагностики нейросифилиса относится олигоклональное связывание ЦСЖ и измерение продукции антитрепонемных IgM и IgG. В ЦСЖ, выделенной от 80 % больных множественным склерозом и приблизительно от 40 % больных с другими воспалительными заболеваниями ЦНС (нейросифилис, бактериальный менингит, вирусный энцефалит, подострый склерозирующий панэнцефалит), наблюдается дискретное олигоклональное связывание иммуноглобулина в области гамма-глобулина под влиянием электрофореза ЦСЖ в агарозном геле. Считается, что эти антитела продуцируются интратекально и обладают специфичностью в отношении этиологического агента (например, T. patlidum при сифилисе и вирус кори при подостром склерозирующем панэнцефалите). Однако тест олигоклонального связывания per se неспецифичен для нейросифилиса у больных с положительными серологическими реакциями. Интратекальная продукция специфических антисифилитических антител IgG и IgM установлена разными методами, но этот вопрос еще находится в стадии исследования.

Лечение приобретенного сифилиса. Пенициллин G является препаратом выбора для лечения больных на всех стадиях сифилиса. Бактерицидное действие препарата по отношению к возбудителю проявляется при очень низких его концентрациях. Лечение продолжительное, что обусловлено медленным размножением трепонем. Для лечения больных сифилисом применяются также препараты группы тетрациклина, эритромицин и цефалоспорины. Аминогликозиды подавляют рост бледной трепонемы только в очень высоких дозах, сульфаниламиды неэффективны. Оптимальные дозы и продолжительность лечения не установлены ни для одного антимикробного препарата и ни для одной стадии течения болезни. Рекомендации Службы Здравоохранения США основаны на ограниченных клинических испытаниях и их следует интерпретировать в свете приводимых ниже соображений.

Продолжительность применения конкретного лечебного режима возрастает по мере прогрессирования инфекции и перехода ее из инкубационного периода в серонегативный первичный, серопозитивный первичный, вторичный и поздний сифилис. Следовательно, вполне вероятно, но не подтверждено, что по мере прогрессирования болезни продолжительность лечения следует увеличивать. На основании этого при лечении вторичного, скрытого или позднего сифилиса некоторые специалисты используют более длительные курсы лечения, чем это рекомендовано Службой Здравоохранения США.

Оптимальные дозы и продолжительность лечения не подвергались тщательной оценке в хорошо контролируемых исследованиях. Многочисленные данные позволяют предположить, что для излечения больного с ранним сифилисом необходимо довести уровень содержания пенициллина G в сыворотке крови до 0,03 мкг/мл или более на протяжении по крайней мере 7 дней. Другие полученные экспериментальным путем выводы, которые можно извлечь из опубликованных материалов, заключаются в следующем: 1 — расширенное лечение водными суспензиями бензилпенициллина G новокаиновой соли продолжительностью до 2 нед не улучшает результаты терапии по поводу первичного или вторичного сифилиса; 2 - изучение экспериментального сифилиса показало, что T. pallidum начинает регенерировать, если содержание пенициллина в крови снижается до суббактериостатического уровня на период длительностью от 18 до 24 ч; 3 .. повышение дозы кристаллического пенициллина G от 0,03 до 0,6 мкг/мл на период времени более 9 ч приводит к прогрессирующему увеличению скорости исчезновения возбудителя из области твердого шанкра, но дальнейшее повыше-

ние дозы не оказывает такого влияния; 4 — концентрация пенициллина G, достигаемая в сыворотке крови после одной инъекции 2 400 000 ЕД бициллина-1, недостаточна для максимальной элиминации возбудителя.

Медикаментозные режимы, рекомендуемые в настоящее время Центром по борьбе с болезнями для лечения больных сифилисом, суммированы в табл. 122-3 и представлены ниже.

Ранний сифилис. Если в самом начале инкубационного периода сифилиса проводится лечение по поводу одновременно приобретенной гонореи (4 800 000 ЕД бензилпенициллина G новокаиновой соли в сочетании с 1 г пробенецида), то это способствует излечению от сифилиса. Ампициллин — пробенецид и тетрациклин при применении их в режимах, рекомендованных для лечения гонореи, вероятно, также эффективны при сифилисе в инкубационный период болезни, хотя доказательств этого нет. Для больных гонореей, получавших лечение рекомендованными дозами бензилпенициллина G новокаиновой соли, ампициллина или тетрациклина, последующее серологическое исследование на сифилис считается необязательным. Профилактическое (абортивное, «эпидемиологическое») лечение рекомендуется лицам с признаками серонегативного сифилиса, имевших контакт с сифилитической инфекцией на протяжении предшествующих 6 нед.-Перед началом лечения должны быть предприняты все возможные исследования для установления диагноза и подтверждения его данными серологического исследования. Лекарственные режимы, рекомендуемые для профилактики сифилиса, аналогичны терапевтическим режимам для лечения раннего сифилиса.

Бициллин-1 — наиболее широко применяемый препарат для лечения раннего сифилиса, включая первичный, вторичный и ранний скрытый сифилис, несмотря на то что этот препарат гораздо более болезненный при инъекциях, чем новокаиновая соль бензилпенициллина G. Эффективность однократной дозы в 2 400 000 ЕД при первичном сифилисе составляет более 95 %, а при лечении больных с вторичным сифилисом применяют вторую дозу в 2 400 000 ЕД спустя I нед после введения первой дозы препарата.

Поздний скрытый и поздний сифилис. Для лечения больных с поздним скрытым сифилисом (с нормальным составом ЦСЖ), сифилисом сердечно-сосудистой системы и поздним доброкачественным сифилисом (гумма) рекомендуется применение бициллина-1 в дозе 2 400 000 ЕД 1 раз в неделю в течение 3 нед (суммарная доза 7 200 000 ЕД). Для оценки состояния больного при скрытом сифилисе длительностью более 1 года, при подозрении на нейросифилис, а также в случае поздних осложнений, не относящихся к проявлениям симптоматического нейросифилиса, необходимо производить люмбальную пункцию, так как бессимптомный нейросифилис может сочетаться с другими поздними осложнениями. Динамика изменений состава ЦСЖ может в дальнейшем использоваться как руководство к терапии. В отношении применения бициллина-1 при

Таблица 122-3. **Рекомендованные схемы лечения больных сифилисом**

Стадия заболевания	Больные без повышенной чувствительности к пенициллину	Больные с повышенной чувствительностью к пенициллину
Первичный, вторичный или ранний скрытый сифилис	Бициллин-1 2 400 000 ЕД в однократной дозе **внутримышечно** (по 1 200 000 ЕД в каждое бедро)	Тетрациклина гидрохлорид, 2 г ежедневно в течение 15 дней
Поздний скрытый сифилис или скрытый неопределенной продолжительности	Люмбальная пункция ЦСЖ не изменена; бициллин-1 2 400 000 ЕД **внутримышечно** 1 раз в неделю в течение 3 нед	Люмбальная пункция ЦСЖ не изменена: лечение, как при нейросифилисе
	ЦСЖ измененная: лечение как при нейросифилисе	ЦСЖ изменена: лечение, как при нейросифилисе

Продолжение

Стадии заболевания	Больные без повышенной чувствительности к пенициллину	Больные с повышенной чувствительностью к пенициллину
Нейросифилис[*] (бессимптомный или с симптомами)	Водная суспензия бензилпенициллина Q новокаиновой соли 2 400 000 ЕД внутримышечно ежедневно + пробенецид 500 мг перорально 4 раза в день в течение 10 дней; затем бициллин-1 2 400 000 ЕД **внутримышечно** 1 раз в неделю в течение 3 нед Или водный раствор пенициллина G 12 000 000-24 000 000 ЕД в сутки внутривенно в течение не менее 10 дней, затем бициллин-1, 2 400 000 ЕД **внутримышечно** 1 раз в неделю в течение 3 нед	Тетрациклина гидрохлорид, 2 г ежедневно в течение 30 дней
Поздний сифилис сердечно-сосудистой системы или доброкачественный третичный сифилис	Бициллин-1, 2 400 000 ЕД **внутримышечно** ежедневно в течение 3 нед	Лечение, как при нейросифилисе
Врожденный сифилис (см. текст)	Водная суспензия бензилпенициллина G 50 000 ЕД/кг **внутримышечно** ежедневно в течение не менее 10 дней Или водный кристаллический пенициллин G по 25 000 ЕД/кг 2 раза в сутки, **внутримышечно или внутривенно,** в течение не менее 10 дней Или только при неизмененной ЦСЖ: бициллин-1 50 000 ЕД/кг **внутримышечно** в однократной дозе	Антибиотики, не относящиеся к пенициллинам, не должны использоваться
Сифилис в период беременности	Согласно стадии болезни	См. текст

[*] Бициллин-1 дает худшие результаты при лечении симптоматического нейросифилиса. Несмотря на то что тетрациклин был рекомендован CDC Комитетом по лечению сифилиса для лечения больных с сифилисом центральной нервной системы и повышенной чувствительностью к пенициллину, опыт применения препарата при этой форме заболевания минимальный (не удается достичь высокого уровня содержания препарата в ЦСЖ). Теоретически доксициклин при нейросифилисе обладает более высокой эффективностью, чем тетрациклина гидрохлорид, благ.одаря лучшей проницаемости в ЦСЖ, хотя контрольные исследования не были проведены. Многие больные, у которых в анамнезе имеется аллергия к пенициллину, при постановке кожных проб на немедленную чувствительность к пенициллину дают отрицательную реакцию и могут получать водный кристаллический пенициллин G при сифилисе ЦНС под строгим контролем в стационаре. Некоторые цефалоспорины третьей генерации (например, цефтриаксон, цефотаксим) дают при сифилисе ЦНС хорошие результаты у больных с повышенной чувствительностью к пенициллину, однако это требует дальнейшего изучения.

Из: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 1985. — Morb. Mort. Week. Rep., 1985, Suppl 34 (4S).

сифилисе сердечно-сосудистой системы в литературе сообщений нет, и эффективность препарата ни при одной из разновидностей этой формы заболевания не доказана. Эффективность пенициллинов при сифилисе сердечно-сосудистой системы редко бывает выраженной, так как аневризму аорты или аортальную регургитацию невозможно излечить с помощью антибиотиков, хотя они и в состоянии приостановить дальнейшее прогрессирование болезни.

Напротив, при третичном доброкачественном и менингеально-сосудистом сифилисе ответная реакция на введение пенициллина G достаточно выражена. Эффективность пенициллина при паренхиматозном нейросифилисе варьирует. При совместном исследовании эффективности лечения 1086 лиц, страдающих парезами, было установлено, что частота клинического улучшения или стабилизации процесса при применении пенициллина колебалась от 38 % у лиц с тяжелыми поражениями до 81 % у лиц с легкими формами заболевания. Оказалось, что все больные с рецидивом заболевания после первоначально достигнутого улучшения состава ЦСЖ получили в процессе лечения менее 6 000 000 ЕД пенициллина, и после повторного лечения у всех было достигнуто излечение и нормализация клеточного состава ЦСЖ. Сухотка спинного мозга и атрофия зрительного нерва лечению поддаются редко. В целом в случае неактивного нейросифилиса с уже сформировавшимися неврологическими осложнениями лечение лишь иногда приводит к клинически выраженному улучшению состояния больного и повторное лечение нецелесообразно. Однако сохраняющийся плеоцитоз ЦСЖ или повторное его выявление после первоначального улучшения, наступившего в результате лечения, указывают на наличие активной инфекции в организме, при которой дополнительное лечение может оказаться эффективным. Оптимальная доза препарата и продолжительность лечения пенициллином при нейросифилисе не определены, но эффективность применения от 600 000 до 900 000 ЕД новокаиновой соли бензилпенициллина ежедневно в течение 10 дней около 90 %. Рекомендации по лечению нейросифилиса, разработанные в 1985 г. Центром по борьбе с болезнями, представлены в табл. 122-3. Так как однократное применение бициллина-1 в дозе 2 400 000 ЕД для взрослых или 50 000 ЕД на 1 кг массы тела у детей не создает достаточных концентраций в ЦСЖ, применение этой формы пенициллина нецелесообразно при лечении больных нейросифилисом. Кроме того, установлено, что у 25 % больных бессимптомным нейросифилисом, получавших лечение однократной дозой бициллина-1, равной 2 400 000 ЕД, в последующем развивались рецидивы заболевания. С другой стороны, применение пенициллина G внутривенно в дозе 12 000 000 ЕД и более в сутки в течение 10 дней и дольше обеспечивает в ЦСЖ бактерицидную для возбудителя концентрацию препарата и в ряде случаев позволяет излечить даже тех больных, у которых обычная терапия оказалась неэффективной. Не существует данных, обосновывающих применение при нейросифилисе каких-либо других антибиотиков, кроме пенициллина G, однако некоторые представители цефалоспоринов третьего поколения (например, цефтриаксон, цефотаксим) могут оказаться перспективными и заслуживают дальнейшего изучения.

Лечение сифилиса при беременности. При первичном посещении женской консультации по поводу беременности каждая женщина должна быть обследована на отсутствие сифилиса, а женщины, принадлежащие к группам повышенного риска заболевания инфекциями, передающимися половым путем, должны подвергаться повторному обследованию в III триместре беременности. В случае серологически подтвержденного наличия сифилиса, даже при отсутствии клинических проявлений болезни и сведений в анамнезе о лечении по поводу сифилиса, необходимо незамедлительное адекватное лечение, которое должно проводиться в соответствии со стадией заболевания так же, как и у других категорий больных. Из-за риска развития реакции Яриша—Герсгеймера некоторые эксперты рекомендуют лечение женщин, срок беременности которых исчисляется несколькими месяцами, проводить в условиях стационара с тем, чтобы в случае преждевременных родов иметь возможность своевременно применить токолитическую терапию.

Если у больной наблюдается повышенная чувствительность к пенициллину, подтвержденная немедленной аллергической кожной реакцией при постановке кожных проб с тест-препаратами пенициллина, в распоряжении врачей практически нет доказанной альтернативы пенициллинотерапии. Эритромицин, наиболее

часто рекомендуемый при наличии повышенной чувствительности к пенициллину у беременных женщин, плохо проникает через плаценту, в результате чего концентрация препарата в крови плода составляет лишь 0—20 % от концентрации его в крови матери. Есть сообщения о рождении инфицированных детей после лечения их матерей от сифилиса в период беременности рекомендуемыми дозами эритромицина. Эритромицина эстолат обладает токсическим воздействием на печень беременных женщин. Альтернативу могут составить доксициклин в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 15 дней, или некоторые цефалоспорины (например, цефтриаксон), однако доксициклин потенциально токсичен для женщин в период беременности, а цефалоспорины в ряде случаев могут вызвать аллергические реакции у лиц, страдающих повышенной чувствительностью к пенициллину.

После проведенного лечения на протяжении всей беременности следует ежемесячно проверять количественную реагиновую реакцию и в случае четырехкратного повышения титра курс лечения должен быть повторен. Женщины, получившие курс терапии, у которых на протяжении последующих трех месяцев не будет установлено четырехкратное снижение титра, также подлежат обязательному повторному лечению.

Оценка и лечение больных с врожденным сифилисом. Новорожденные младенцы матерей, положительно реагирующих в VDRL или FTA-ABS реакциях, как правило, тоже имеют положительные реакции, независимо от того, инфицированы они сифилисом или нет, так как происходит трансплацентарное распространение материнских антител IgG. Антитела IgM обнаруживаются у новорожденного в пуповине или в крови с помощью модифицированной реакции FTA-ABS с использованием меченного флюоресцеином античеловеческого IgM. Однако вследствие того, что в организме младенца с возможными различными врожденными заболеваниями могут продуцироваться антитела IgM к материнским аллотипам IgG (ревматоидный фактор), специфичность этой реакции сомнительна. Обнаруженные в реакции IgM-FTA-ABS антитела IgM могут затем быть с большей вероятностью направлены против материнских антител IgG, специфично связанных с бледной трепонемой, чем против самого возбудителя. В связи со спорной чувствительностью и специфичностью реакция IgM-FTA-ABS в настоящее время не рекомендуется для применения. Вместо этого ежемесячно проводятся количественные реагиновые реакции у детей без клинически выраженных признаков болезни, рожденных матерями, получавшими в период беременности адекватную пенициллинотерапию. Возрастающие или персистирующие титры указывают на наличие инфекции и на необходимость немедленного лечения ребенка. Если сероположительная мать получила недостаточное лечение пенициллином, лечение другими препаратами (не пенициллином), если сведения об этом отсутствуют или систематическое наблюдение за ребенком затруднено, лечение такого ребенка необходимо начать сразу после рождения. Неблагоразумно в таких случаях откладывать лечение до получения доказательств его необходимости. Перед началом лечения в подобных случаях следует провести исследование ЦСЖ.

Расчет дозы пенициллина для лечения больных с поздним врожденным сифилисом аналогичен расчету, применяемому при лечении младенцев, и ему следуют до тех пор, пока величина дозы, основанная на расчете на I кг массы тела, не достигнет величины, обычно применяемой при лечении нейросифилиса у взрослых.

Реакция Яриша - Герсгеймера. В начале лечения у больных может развиться тяжелая реакция, проявляющаяся повышением температуры тела (в среднем на 1,5 °С), ознобом, миалгией, головной болью, тахикардией, учащением дыхания, повышением количества нейтрофилов в периферической крови (число лейкоцитов достигает 12,5 • 10^9/л), легкой гипотензией с расширением сосудов. Эта реакция наблюдается примерно у 50 % больных первичным сифилисом, у 90 % больных вторичным сифилисом и у 25 % больных с ранним скрытым сифилисом. Развитие симптомов наблюдается примерно через 2 ч после начала лечения, повышенная температурная реакция сохраняется в течение 7 ч, а снижение температуры до исходных цифр достигается в течение 12—24 ч. Наиболее замедленное развитие реакции (через 12-14 ч) отмечается при нейросифилисе. У больных вторичным сифилисом одновременно отмечается усиление эритемы и отека в области очагов поражения на слизистых оболочках и коже. Иногда

во время этой реакции впервые проявляются ранее протекавшие незаметно субклинические или ранние слизисто-кожные очаги. Патогенез этой реакции противоречив. Больных необходимо предупредить о возможности развития таких симптомов, и в случае их возникновения рекомендовать им постельный режим и прием ацетилсалициловой кислоты. При нейросифилисе или сифилисе сердечно-сосудистой системы, за редким исключением, реакцию Яриша — Герсгеймера связывают с острым прогрессированием необратимых повреждений органов.

Отдаленная оценка эффективности лечения больных на всех стадиях- сифилиса. Ответную реакцию больного с ранним сифилисом на лечение определяют по количественным показателям титра в VDRL через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения. Так как реакции FTA-ABS и гемаглютинации остаются положительными почти у всех больных, леченных по поводу раннего сероположительного сифилиса, они не используются для оценки эффективности терапии. В то же время при успешном лечении больных с сероположительным первичным или вторичным сифилисом титр реакции VDRL прогрессивно снижается и становится отрицательным в течение 3—12 мес почти у 75 % и 40 % больных соответственно. Спустя 2 года после лечения первичного сифилиса почти у всех больных наблюдается отрицательная реакция VDRL, хотя у 25 % больных, лечившихся по поводу вторичного сифилиса, и у еще большего процента лиц, лечившихся по поводу раннего скрытого сифилиса, низкий титр реагинов сохраняется. Если реакция VDRL становится отрицательной или титр определяемых в ней реагинов достигает низкого фиксированного уровня в течение 1 или 2 лет после лечения, то проведение в этот период люмбальных пункций становится излишним, так как состав ЦСЖ почти неизменно оказывается при этом нормальным и риск последующего развития нейросифилиса ничтожен. Однако, если на протяжении 12 мес наблюдения титр VDRL, равный 1:8 и более, не снижается по крайней мере в 4 раза, повышается в 4 раза или если клинические симптомы болезни персистируют или рецидивируют, показано повторное лечение. Все усилия должны быть направлены на дифференциацию результата неэффективной терапии от реинфекции с обязательным исследованием ЦСЖ. В случае подозрения на неэффективную терапию, особенно при нарушениях в составе ЦСЖ, лечение следует проводить согласно схеме, рекомендуемой для нейросифилиса. Если после повторного курса лечения положительные серологические реакции сохраняются, но симптомы болезни не выявляются, дальнейшее лечение излишне. У больных, получавших лечение по поводу позднего скрытого сифилиса, до начала лечения часто наблюдается низкий титр VDRL, и поэтому после применения пенициллина у них не удается выявить четырехкратного снижения титра; 56 % таких больных остаются сероположительными при низком титре реакции на протяжении нескольких лет после завершения лечения. Повторное лечение проводить не рекомендуется до тех пор, пока титр не начнет повышаться или не рецидивируют симптомы сифилиса.

Активность, нейросифилиса хорошо коррелирует со степенью плеоцитоза ЦСЖ. Изменения клеточного состава ЦСЖ и, в меньшей степени, концентрации белка являются наиболее чувствительным показателем эффективности проведенного лечения. При бессимптомном нейросифилисе исследования ЦСЖ необходимо повторять каждые 3•- 6 мес на протяжении 3 лет после завершения лечения. Повышенное количество клеточных элементов в ЦСЖ снижается до 0,01 • 10^9/л и менее в течение 3-12 мес у 95 % адекватно леченых больных и во всех случаях нормализуется через 2 ÷ 4 года. Повышенный уровень белка и титр реагинов в ЦСЖ снижаются медленнее и для нормализации их требуется несколько лет.

Персистенция возбудителя. На основании данных микроскопических исследований в темном поле зрения, реакции иммунофлюоресценции антител и метода серебрения сделано предположение о персистирований бледной трепонемы в водных средах, цереброспинальной жидкости, лимфатических узлах, мозге, воспаленных височных артериях и других тканях организма после «адекватной» пенициллинотерапии скрытого или позднего сифилиса. Не удивительно, что, несмотря на лечение пенициллином, возбудитель может персистировать в водных средах или ЦСЖ, что объясняется плохим проникновением антибиотика в эти области, но персистенция в лимфатических узлах и других местах локализации остается необъяснимой. Существующие ограниченные сведения указывают на

то, что резистентность такого персистирующего возбудителя к пенициллину не повышается. Так как данные о персистировании трепонем немногочисленны, нет достаточных оснований для разработки модификаций лечебных комбинаций.

Иммунитет и профилактика сифилиса. Инфицированию подвергаются около 50 % лиц, имевших контакт с больными первичным или вторичным сифилисом. Истинный риск заражения при однократной экспозиции, вероятно, намного ниже. При этом остаются неустановленными относительная важность различных ситуаций в практике половых контактов и гигиенических процедурах, дозы инфицирования, температуры тела и окружающей среды и других местных и системных факторов, воздействующих на распространение сифилитической инфекции. Вызывает некоторый интерес возможная эффективность влагалищных контрацептивных гелей как профилактических средств против венерических болезней, включая сифилис, так как многие из имеющихся в распоряжении препаратов такого рода обладают бактериостатическими и спермицидными свойствами. У человека нет естественной резистентности к инфекции патогенными трепонемами. Частота развития приобретенной резистентности к возбудителю сифилиса после естественной или экспериментальной инфекции находится в прямой зависимости от величины антигенного стимула, которая в свою очередь зависит от дозы заражения и продолжительности течения заболевания до начала лечения. Резистентность людей к реинфекции при внутрикожном внедрении бледной трепонемы изучали на добровольцах. У тех из них, которые прежде лечились по поводу раннего сифилиса, развился первичный очаг поражения и положительная серологическая реакция, тогда как у большинства из тех, кто прежде проходил лечение по поводу позднего скрытого сифилиса, и у лиц с нелеченым скрытым сифилисом первичные очаги или серологические реакции на заражение не развивались. У двух больных, получавших лечение по поводу позднего или позднего врожденного сифилиса, на месте введения возбудителя развились гуммы.

Роль сывороточных антител в иммунитете при сифилисе остается противоречивой. Реагиновые антитела не обладают защитной функцией. Пассивно примененные антитела, полученные от кроликов, выздоравливающих от экспериментального сифилиса, предотвращают или отдаляют развитие клинических проявлений болезни; но все это не предотвращает развитие инфекции. Важность клеточного иммунитета демонстрируется гистологическими исследованиями при экспериментальном сифилисе кроликов, которые выявляют клиренс возбудителя из первичных очагов поражения вскоре после пиковой инфильтрации очагов Т-лимфоцитами и макрофагами. Гистологическое исследование гумм позволяет предположить, что в патогенезе этих очагов принимают участие клеточные иммунные механизмы.

Невозможность культивирования патогенных спирохет in vitro затрудняет анализ, очистку и концентрацию тремонемного антигена, и попытки индуцировать иммунитет против сифилиса с помощью вакцинации мало обнадеживают. Однако повторные инъекции кроликам, обработанным гамма-лучами, подвижных штаммов трепонем вызывают у них развитие иммунитета к повторному заражению возбудителем в дозе 10^3 микробных тел. В настоящее время профилактика сифилиса зависит от применения механических или антисептических профилактических средств и от выявления и лечения больных.

Список литературы

Bryceson A. D. M. Clinical pathology of the Jariseh—Herxheimer reaction. — J. infect. Dis., 1976, 133, 696.

Campisi D., Whitcomb C. Liver disease in early syphilis. — Arch, intern. Med., 1979, 139, 365.

Chapel T. The signs and symptoms of secondary syphilis. — Sex. Trans. Dis., 1980, 7, 161.

Clark E. G., Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis. — Med. Clin. N. Amer., 1964, 48, 613.

Fischer A. et al. Tertiary syphilis in Denmark 1961 — 1970, a description of 105 cases not previously diagnosed or specifically treated. — Acta derm, venereol., 1976, 56, 485.

Fiumara N. J. Treatment of primary and secondary syphilis: Serologic response. — J. A. M. A., 1980, 243, 2500.
Greene B. M. et al. Failure of penicillin G benzathine in the treatment of neurosyphilis. — Arch, intern, med., 1980, 140, 1117.
Hook E. W. II et al. Detection of *Treponema pallidum* in lesion exudate with a pathogen-specific monoclonal antibody. — J. clin. Microbiol., 1985, 22, 241.
Hotson J. R. Modern neurosyphilis: A partially treated chronic meningitis. — West J. Med., 1981, 135, 191.
Idsoe O. et al. Penicillin in the treatment of syphilis. — Bull. WHO, 47 (Suppl), 1.
Jaffe H. W. The laboratory diagnosis of syphilis: New concepts. — Ann. intern. Med., 1975, 83, 846.
Johnson R. C. (Ed.) The Biology of the Parasitic Spirochetes. — New York: Academic, 1976.
Luger A. et al. Diagnosis of neurosyphilis by examination of the cerebrospinal fluid. — Brit. J. vener. Dis., 1981, 57, 232.
Lukehari S. *A.* et al. Characterization of lymphocyte responsiveness in early experimental syphilis: 11. Nature of cellular infiltration and *Treponema pallidum* distribution in testicular infection. — J. Immunol., 1980, 124, 461.
Magnuson H. J. et al. Inoculation studies in human volunteers. — Medicine, 1956, 35, 33.
Mascola L. et al. Congenital syphilis. Why is it still occuring? — J. A. M. A., 1984, 252, 17.
Mohr J. A. et al. Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. — J. A. M. A., 1976, 236, 2208.
Moore J. E., Horkins H. H. Asymptomatic neurosyphilis. VI. The prognosis of early and late asymptomatic neurosyphilis. — J. A. M. A., 1930, 95, 1637.
Muller P., Moskophidis M. Estimation of the local production of antibodies to *Treponema pallidum* in the central nervous system df patients with neurosyphilis. - - Brit. J. vener. Dis., 1983, 59, 80.
Paley S. S. Syphilis in pregnancy. — N. Y. State J. Med., 1937, 37, 585.
Quinn T. C et al. Rectal mass caused by *Treponema pallidum:* Confirmation by immunofluorescent staining. — Qastroenterology, 1982, 82, 135.
Reimer C. B. et al. The specificity of fetal IgM: Antibody of anti-antibody? -- N.-Y. Acad. Sci., 1975, 254, 77.
Rosahn P. D. Autopsy Studies in Syphilis. — CDC Publication 433, US Department of Health, Education, and Welfare, 1960.
Ross W. //., Sutlon H. F. S. Acquired syphilitic uveitis. — Arch. Ophthal., 1980, 98, 496.
Sexually transmitted diseases treatment guidelines 1985. — Morb. Mort. Week. Rep., 1985, Suppl 34 (4S).
Simon /?. *P.* Neurosyphilis. — Arch. Neurol., 1985, 42, 606.
Turner D. R., Wright D. J. M. Lymphadenopathy in early syphilis. — J. Pathol., 1973, 110, 305.
Zoller M. et al. Detection of syphilitic hearing loss. — Arch. Otolaryng., 1978, 104, 63.

ГЛАВА 123

НЕВЕНЕРИЧЕСКИЕ ТРЕПОНЕМАТОЗЫ: ФРАМБЕЗИЯ, ПИНТА, ЭНДЕМИЧНЫЙ СИФИЛИС

Питер Л. Перайн (Peter L. Ferine)

Общие положения. Невенерические трепонематозы распространены в экономически слабо развитых регионах. Фрамбезия, пинта и эндемичный сифилис отличаются от венерического сифилиса только по клиническим и эпидемиологическим показателям. Фрамбезию и пинту вызывают трепонемы, условно объединенные в один род микроорганизмов (возбудителем фрамбезии служит Treponema pertenue, пинты - T. carateum), однако до сих пор не установлено никаких убе-

дительных морфологических или антигенных различий между T. pertenue, T. carateum и T. pallidum. Этиологический агент эндемичного сифилиса обычно отождествляется с T. pallidum и иногда обозначается как T. pallidum endemicum. При пинте поражаются кожные покровы, при фрамбезии — кожные покровы и кости, а при эндемическом сифилисе — кожные покровы, кости и слизистые оболочки. Все эти заболевания имеют тенденцию развиваться и прогрессировать по определенным стадиям, которые, однако, никогда не бывают так четко выражены и точно предсказуемы, как при сифилисе. Врожденные формы заболевания и поражения сердечно-сосудистой и центральной нервной системы наблюдаются редко или совсем не выявляются при невенерических трепонематозах, тогда как весьма распространены при сифилисе. Совершенно не ясно, обусловлены ли клинические и эпидемиологические различия фрамбезии, пинты, эндемичного сифилиса и венерического сифилиса определенными факторами микроорганизма и окружающей среды или же они являются результатом неустановленных еще биологических различий этиологических агентов. Взаимоотношения трепонематозов суммированы в табл. 123-1.

Таблица 123-1. **Этиология, эпидемиология** и **клинические проявления трепонематозов**

	Венерический сифилис	**Эндемичный сифилис**	**Фрамбезия**	**Пинта**
Возбудитель	T. pallidum	T. pallidum endemicum	T. pertenue	T. carateum
Пути передачи	Половой, трансплацентарный[1]	Домашние контакты: через рот, через посуду при приеме жидкостей и пищи	Чрескожный ? Через насекомых	Чрескожный ? Через насекомых
Восприимчивый возраст	Взрослый.	Ранний детский	Ранний детский	Подростковый
Первичный очаг	Кожная язва (шанкр)	Редко выявляется	Фрамбезиома (малина), или «материнская фрамбезия»	Неизъязвляющаяся папула с сателлитами
Вторичный очаг	Слизи-стокожный очаг; иногда периостит	Цветущие слизисто-кожные очаги (слизистые пятна, папулы, широкие кондиломы); остеопериоститы	Кожные папуло-чешуйчатые очаги; остеопериоститы	Пинтиды
Третичный	Гумма, сифилис сердечно-сосудистой и центральной нервной системы	Деструктивные кожные костно-суставные гуммы	Деструктивные кожные костно-суставные гуммы	Дисхроматические, ахроматические пятна

[1] Так как невенерические трепонематозы обычно приобретаются в детстве и трепонемная бактериемия развивается с течением времени, то передача инфекции при рождении от матери ребенку возможна только при проявлениях венерического сифилиса взрослых.

Эпидемиология. У некоторых популяций низших приматов выявляются антитела к трепонемам в тех районах Африки, где широко распространены заболевания людей фрамбезией и эндемичным сифилисом, а. в кожных очагах поражения и в лимфатических узлах животных, дающих положительные серологические реакции, обнаруживаются патогенные трепонемы. Эти трепонемы вызывают образование очагов, напоминающих таковые при фрамбезии, у чувствительных к инфекции обезьян и хомяков.

Фрамбезией и эндемичным сифилисом болеют главным образом дети. Фрамбезия распространена во всем мире в районе тропиков Рака и Козерога, во влажном теплом климате. Распространению фрамбезии среди детей способствуют низкий уровень жизни, несоблюдение правил гигиены, частые травмы кожных покровов. Распространение возбудителя происходит при прямом контакте с очагом поражения и, вероятно, при пассивном переносе возбудителя насекомыми. Эндемичный сифилис распространен в сухом субтропическом или умеренном климате на континенте Африки, в восточном Средиземноморье, на Арабском полуострове и в центральной Азии, но не встречается в западном полушарии. Прямой кожный контакт как возможный путь заражения наблюдается реже, чем при фрамбезии. Поражение слизистых оболочек значительно чаще отмечается при прямом контакте через рот или загрязненные предметы домашнего обихода, такие как посуда и кухонная утварь. Венерический сифилис может распространяться и неполовыми путями, особенно среди детей; в этом случае наблюдаются домашние вспышки инфекции, когда скученность и нищета благоприятствуют распространению возбудителя.

Пинта — наиболее доброкачественное заболевание этой группы, наблюдающееся только в западном полушарии, хотя некоторые кожные очаги измененной пигментации, напоминающие поздние стадии пинты, могут наблюдаться при фрамбезии и эндемичном сифилисе. Болеют в основном дети в возрасте от 10 до 20 лет. Пинта относится к высококонтагиозным болезням, пути ее распространения окончательно не установлены.

Массовая кампания по ликвидации эндемических невенерических трепонематозов, проведенная по инициативе Всемирной организации здравоохранения и Фонда ООН помощи детям в период с 1948 по 1969 г., оказалась необычайно успешной. В 46 странах было обследовано более 160 млн человек и приблизительно 50 млн больных, контактных лиц и носителей скрытой инфекции были подвергнуты лечению. Эта программа имела большое значение. Во многих регионах, особенно сельских, распространенность активных случаев заболевания фрамбезией снизилась более чем с 20 % до 1 %. В Боснии (Югославия) эндемичный сифилис был ликвидирован — это единственный пример полной ликвидации эндемического трепонематоза.

Ослабление деятельности по активному выявлению фрамбезии после массовой кампании привело к росту заболеваемости, особенно в Африке. Болезнь не удалось полностью ликвидировать в какой-либо обширной области. Берег Слоновой Кости, Гана, Того и Бенин имеют большие резервуары фрамбезии, и выявляемые в этих странах заболевания составляют более 90 % всех случаев, зарегистрированных ВОЗ с 1982 г. В северных районах этих стран, а также среди населения Мали, Нигера, Буркина Фасо и Сенегала в некоторых районах распространенность эндемичного сифилиса достигает от 10 до 15 %. Эти показатели превышают цифры, полученные ранее при проведении массовой кампании по выявлению и лечению больных. Случаи серологически активных заболеваний и поздних проявлений эндемичного сифилиса продолжают выявляться среди кочевников в Саудовской Аравии. Возрождение заболеваемости фрамбезией и эндемичным сифилисом привело к новой кампании по борьбе с фрамбезией в Гане в 1980 г. Планируются новые кампании по борьбе с фрамбезией и эндемичным сифилисом в странах Африки.

После проведения в некоторых районах (Нигерия, Новая Гвинея, Босния) массовых кампаний у новорожденных, не имеющих никаких клинических проявлений болезни, процент положительных антител к трепонемам и реагинам был весьма низким. Эти данные могут отражать наличие аттенуированной или бессимптомной инфекции или же просто указывать на снижение прогностической ценности серологических исследований (вероятность наличия заболевания, если серологическая реакция положительная), когда распространенность болезни резко снижается.

На Американском континенте очаги фрамбезии существуют на Гаити, в Доминиканской Республике, Санта-Лючии, Перу, Колумбии и Эквадоре, некоторых районах Бразилии, Гвианы, Суринама. Локализация пинты ограничена Центральной Америкой и северными районами Южной Америки, где она сосредоточена в отдаленных поселениях индейцев. Ее распространенность в настоящее время, вероятно, составляет менее 1 % от уровня заболеваемости, наблюдаемого 20 лет назад.

Биологические взаимоотношения. Специфические антитела к T. pallidum вырабатываются у лиц, больных фрамбезией, пинтой или эндемичным сифилисом, но время появления этих антител после начала заболевания варьирует. Ни один из применяемых тестов: тест абсорбции флюоресцирующих антител к трепонемам (FTA-ABS), тест гемаплютинации T. pallidum (TPHA), тест иммобилизации T. pallidum (TPI) — не позволяют проводить дифференциальную диагностику трепонематозов.

Кроме различий в клинических и эпидемиологических проявлениях трепонематозов у людей, различны также чувствительность к ним животных и некоторые проявления экспериментальных инфекций. В частности, T. carateum вызывает у шимпанзе инфекцию, напоминающую пинту, но попытки заразить ею других экспериментальных животных оказались безуспешными. Были установлены различия в характере заболеваний, возникающих у кроликов и золотистых хомячков при заражении их T. pallidum и T. pertenue. Экспериментальное заражение кроликов одним из видов трепонем вызывает более выраженный иммунитет к последующему повторному заражению гомологичным, чем гетерологичным, видом. Однако эти межвидовые различия в иммунитете к суперинфекции выражены не больше, чем внутривидовые различия между разными штаммами T. pallidum. Лица, перенесшие фрамбезию или пинту, считаются относительно иммунными к сифилису, а лица с активной пинтой или сифилисом не поддаются суперинфекции T. pertenue при экспериментальном заражении.

Клинические проявления. Фрамбезия. Фрамбезия, также известная как контагиозное тропическое заболевание кожи, южноамериканский лейшманиоз— хроническое инфекционное заболевание детей, вызываемое T..pertenue и характеризующееся первоначальным кожным очагом (очагами), вслед за которым развиваются рецидивирующие, недеструктивные вторичные очаги на коже и в костях. На поздних стадиях заболевания выявляются деструктивные поражения кожных покровов, костей и суставов.

Инкубационный период после экспериментального заражения чувствительных к инфекции людей колеблется от 3 до 4 нед. Повреждения кожных покровов при укусах насекомых, ссадинах или травмах усиливают восприимчивость к инфекции; наиболее часто распространение возбудителя осуществляется пальцами рук, загрязненными при прямом или непрямом контакте с материалом из более ранних очагов инфекции. Первоначальный ранний очаг проявляется в виде единичной папулы, которая обычно локализуется на нижних конечностях. Размер очага поражения увеличивается, он приобретает папилломатозный характер. Этот очаг известен как фрамбезиома (малина), или «материнская фрамбезия». Поверхностные слои ее постепенно разрушаются, и она покрывается тонким желтоватым налетом серозного экссудата, содержащего T. pertenue. Эритема и уплотнение очага не развиваются, однако отмечают слабый зуд и регионарную лимфаденопатию. Первичный очаг поражения обычно заживает в течение 6 мес. В результате бактериемии, вызванной трепонемами, и аутоинфекции развивается вторичное генерализованное высыпание однообразных кожных очагов, проявляющееся до или после окончательного заживления первичного очага и наиболее интенсивно выраженное на обнаженных поверхностях тела. Проявляются ранние кожные очаги фрамбезии в десквамативно-папулезной, макулезной или папилломатозной форме (рис. 123-1). Болезненные папилломы на подошвах приводят к образованию глубоких трещин и резкой болезненности при ходьбе, у больных проявляются симптомы так называемой походки краба (crab yaws). Заживление ранних очагов происходит медленно и они длительное время остаются источником распространения возбудителя; затем происходит их рубцевание, гиперпигментация или депигментация, напоминающие изменения пигментации, характерные для пинты. При гистологическом исследовании выявляют инфильтрацию мононуклеарными клетками, акантоз (рис. 123-2), гиперкератоз и обилие трепонем; К другим

Рис. 123-1. Ранние очаги фрамбезии с подкожными околосуставными узлам! (левая рука).

проявлениям ранней фрамбезии относятся лимфаденопатия, боли в костях в ночное время суток и полидактилиты, вызванные периоститами. Повышение температуры тела и другие конституциональные симптомы наблюдаются редко, однако это состояние продолжается до тех пор, пока очаги не реинфицируются. Рецидивирующее инфицирование кожных очагов является характерным проявлением фрамбезии в течение 5 лет после первичного заражения. Поздние очаги развиваются примерно у 10 % больных через 5 и более лет после заражения, и в отличие от ранних очагов гистологическими методами в них обнаруживают проявления эндартериита. К поздним очагам относятся гуммы кожи и длинных трубчатых костей, особенно нижних конечностей, гиперкератоз подошв и ладоней, оститы, периоститы, узловатые околосуставные фиброматозпые образования и гидрартрозы.

Поздние очаги фрамбезии обычно характеризуются большей интенсивностью и склонностью к деструкции. Деструктивные поражения носа, верхней челюсти, неба и глотки, получившие название гангоза, или обезображивающий ринофарингит, наблюдаются в позднем периоде течения фрамбезии, как и при лепре и лейшманиозе. Гипертрофические параназальные оститы верхней челюсти формируют типичную картину лица, получившую название гунду.

Клинические проявления фрамбезии имеют в настоящее время меньшее значение для диагностики в связи со снижением распространенности этого заболевания, однако при проведении скрининговых исследований по выявлению фрамбезии сохраняется необходимость постановки легко осуществимых серологических проб, таких как тест быстрого обнаружения реагинов в плазме (RPR), выполняемый средним медицинским персоналом в полевых условиях.

T. pertenue можно выявить при исследовании в темном поле зрения мате-

Рис. 123-2. Вторичные язвенно - папилломатозные очаги при фрамбезии (правая нога).

риала из ранних кожных очагов, однако необходимо тщательно дифференцировать ее от других трепонем, обнаруживаемых в тропических язвах. Тесты на сывороточные реагины становятся положительными через 1 мес, тест FTA-ABS также положителен.

Эндемичный сифилис. Синонимы эндемичного сифилиса:' беджель, сити, личучва, ньювера, баляш и скерлиево. Это хроническая, невенерическая трепонемнан инфекция детского возраста, характеризующаяся ранними очагани поражения, развивающимися на слизистых оболочках, или ел из исто-кожным и очагами, и поражающая главным образом детей. Длительность латентного периода не определена; болезнь характеризуется развитием поздних осложнений, включая гуммы костей и кожных покровов. Этиологический агент, не отличим от P. pallidum. Эндемичный сифилис отличается от врожденного значительно реже встречающимся развитием изменений зубов, интерстициальных кератитов и нейросифилиса. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются достаточно редко как при эндемичном, так и при врожденном сифилисе.

Первичные кожные очаги поражения, локализующиеся, как правило, экстрагенитально, наблюдаются сравнительно часто. Наиболее ранним проявлением эндемичного сифилиса считается обычно бляшка (или пятно) на слизистой оболочке или ел илисто- кожный очаг, напоминающий шелевидную папулу или кондилому вторичного сифилиса и располагающийся в ротовой полости. Как правило, наблюдается периостит. Отмечается регионарная лимфаденопатия, но генерализованная лимфадемопатия обычно отсутствует. Трепонемы в изобилии обнаруживаются во влажных первичных очагах и в аспиратах из регионарных лимфатических узлов. Поздние очаги развиваются после различного по продолжитель-

после латентного периода и являются наиболее частым клиническим проявлением заболевания. Они напоминают очаги позднего доброкачественного сифилиса и выражаются костными или кожными гуммами. Значительно чаще, чем при поздней фрамбезии, наблюдаются деструктивные гуммы, оститы и периоститы костных структур назофарингеальной области. Гуммы обнаруживаются на сосках молочных желез матерей, ранее перенесших эндемичный сифилис или кормивших грудью младенцев с очагами поражения в ротовой полости. Таким образом, в одной и той же семье могут сосуществовать одновременно ранние и поздние стадии болезни. Третичные очаги эндемичного сифилиса развиваются как последствия реинфекции ранее сенсибилизированного организма.

Пинта. Пинта, известная также как «болезнь пинто», карате, азуль или пурпуру, — это инфекционное поражение кожи, вызываемое T. carateum. Это заболевание имеет три стадии, характеризующиеся заметными изменениями окраски кожных покровов; при этом в процесс не вовлекаются костная ткань и внутренние органы; оно не приводит к инвалидности, за исключением косметических дефектов.

Начальный аффект — маленькая папула, появляющаяся через 7—30, дней после внедрения возбудителя и наиболее часто локализующаяся на конечностях, лице, шее или ягодицах. Размер папулы медленно увеличивается за счет распространения к периферии и слияния с более мелкими дочерними папулами. Отмечается регионарная лимфаденопатия. Вторичные высыпания, не связанные с генерализованной лимфаденопатией, появляются в период времени от 1 мес до 1 года после возникновения начального очага. Вторичные очаги, называемые пинтидами, достаточно многочисленны и могут иметь кольцеобразную конфигурацию или форму псориатических бляшек. Первоначально они имеют красную окраску, но постепенно пигментация их усиливается и после экспозиции па солнце с течением времени они приобретают свинцово-синий оттенок. Пигментация развивается особенно быстро на участках тела, подвергающихся воздействию солнечных лучей. Эти пигментированные очаги известны как дисхромические пятна. Содержащиеся в них трепонемы локализуются в основном в эпидермальном слое старых очагов. Гистологическими методами в дерме выявляют отложение пигмента с повышенным содержанием меланина в базальноклеточном слое. На протяжении 3 мес — 1 года большинство пинтидов подвергается депигментации, степень которой варьирует. Очаги приобретают коричневый оттенок, затем становятся белыми, придавая кожным покровам пятнистый характер. Фарфорово-белые ахроматические очаги представляют позднюю стадию болезни, характеризующуюся атрофией эпидермиса и отсутствием меланоцитов и меланина. В трансудатах из ранних, вторичных или дисхроматических очагов можно обнаружить T. caraleum. Серологические тесты на реагиновые и антитрепонемные антитела при пинте положительные, но продолжительность реакции в 4 раза дольше, чем при венерическом сифилисе.

Лечение. Лечение аналогично при всех эндемических трепонематозах. Внутримышечное введение 1 200 000 ЕД бициллина-1 взрослым и 6 000 000 ЕД детям, приводит к быстрому излечению очагов и предотвращает рецидивы. Широко применяется суспензия бензилпенициллина новокаиновой соли в масле и 2 % раствор моностеарата алюминия (РАМ). Лицам с повышенной чувствительностью к пенициллину можно рекомендовать тетрациклина гидрохлорид, в дозах, аналогичных тем, которые применяются при инфекционном сифилисе (см. гл. 122). В районах, где активная форма болезни отмечается менее чем у 5 % населения, заболевших лечат в индивидуальном порядке, а лицам, контактировавшим с ними, проводят лечение противомикробными средствами.

Профилактика. Хотя невенерические трепонематозы поддаются ликвидации труднее, чем оспа, распространение фрамбезии позволило предположить, что при этом заболевании необходим селективный эпидемиологический контроль, как это практикуется в случае оспы. Подобная стратегия предусматривает активное выявление, исследование вспышек и лечение больных с активной формой фрамбезии, а также лиц, имевших с ними контакт, что более рационально, чем массовое лечение.

Список литературы

Burke J. P. et al. (Eds.) International symposium on yaws and ether endemic treponematoses. — Rev. infect. Dis., 1985, 7, S217.
Editorial: Yaws again. — Brit. Med. J., 1980, 2, 1090.
Grin E. !., Guthe T. Evaluation of a previous mass campaign against endemic syphilis in Bosnia and Herzqgovina. — Brit. J. vener'. Dis., 1973, 49, 1.
Guthe T. Clinical, serological and epidemiological features of framboesia tropica (yaws) and its control in rural communities. - Acta derm, venereol., 1969, 49, 343.
Hopkins D. R. Yaws in the Americas, 1950—1975. — J. infect. Dis., 1977, 136, 548.
Ferine P. L. et al. Handbook of Endemic Treponematoses. — WHO, Geneva, 1984.
Treponematoses Research: Report of a WHO Scientific Group. — WHO Technical Report Series, 455, 1970.
World Health Organization: Endemic treponematoses.--Week Epidem.. Rec, 1981, 56, 241.

ГЛАВА 124

ЛЕПТОСПИРОЗ

Джей П. Сэнфорд (Jay P. Sanford)

Определение. Лептоспироз — заболевание, вызываемое представителями рода Leptospira вне зависимости от специфического серотина. Изучение взаимоотношения клинических синдромов и различных серотипов лептоспир позволяет сделать вывод, что один и тот же серотии возбудителя может вызывать разнообразные клинические проявления; и наоборот, один синдром, например асептический менингит, может быть обусловлен несколькими серотипами микроорганизма. Предпочтение поэтому отдается общему термину лептоспироз, а не таким его синонимам, как болезнь Вейля и собачий лептоспироз.

Этиология. Род Leptospira включает в себя только один вид, L. interrogans, который в свою очередь может быть подразделен на два комплекса -- Interrogans и Biflexa. Паразитический (Interrogans) комплекс объединяет патогенные штаммы, тогда как сапрофитный (Biflexa) комплекс — сапрофитные штаммы. Каждый из этих комплексов объединяет микроорганизмы, несущие различные антигены, достаточно стабильные для того, чтобы классифицировать лептоспиры на серотипы (серовары). Серотипы с общими антигенами формируют серогруппы (виды). Таким образом, примером правильного обозначения является следующий: серогруппа Pomona вида L. interrogans или L. interrogans var. pomona, а не L. pomona. Паразитический комплекс в настоящее время содержит около 170 серотипов, составляющих 18 серогрупп (номер, указываемый в скобках, относится к номеру серотипа внутри серогруппы): Icterohemorrhagiae (18), Hendomadis (30), Autumnalis (17), Canicola (12), Australis (12), Tarassovi (17), Pyrogenes (12), Bataviae (10), Javanica (8), Pomona (8), Ballum (3), Cynopteri (3), Celledoni (3), Grippotyphosa (5), Panama (92), Shermani (1), Ranarum (2) и Bufonis (1). В Соединенных Штатах Америки выделяют по крайней мере 27 серотипов лептоспир.

Эпидемиология. Считается, что лептоспироз является наиболее распространенным зоонозом в мире. Случаи заболевания регулярно выявляются на всех континентах, кроме Антарктиды, особенно широко распространены они в тропиках. Лептоспироз зарегистрирован во всех регионах США, включая бесплодные пустыни, такие как Аризона. В период с 1974 по 1983 г. ежегодно сообщалось о 61 —110 случаях заболеваний. Случаи лептосиироза у человека обычно спорадические и не играют важной роли в поддержании резервуара инфекции. Заболевание распространено у целого ряда диких и домашних животных, включая пойкилотермных позвоночных. У многих видов животных, в частности у опоссумов, скунсов, енотов и лис. процент зараженных лептоспирозом животных в популяции нередко достигает 10 50. Часто наблюдается распространение какого-

либо^специфического серотипа лептоспир между животными одного вида, например серотип Pomona, тесно связанный с домашним скотом, был обнаружен у собак. Степень тяжести заболевания у животных варьирует от слабовыраженной до тяжелой смертельной. Даже в случае бессимптомного течения болезни животные могут быть носителями больших количеств лептоспир в почках (более 10^{6} микробных тел в 1 г ткани). У многих видов животных может развиваться состояние носительства, сопровождающееся выделением лептоспиры с мочой в течение месяцев или лет. Иммунизация собак не всегда предотвращает у них состояние носительства или выделения лептоспир в окружающую среду.

Выживаемость лептоспир в природе регулируется многими факторами, включая pH мочи организма хозяина, pH почвы или воды, в которую они попадают при выделении, а также температуру окружающей среды. В участках почвы, загрязненных мочой («мочевые пятна»), лептоспиры сохраняют инфицирующие свойства в течение 6—48 ч. Кислая реакция мочи ограничивает срок выживания лептоспир; однако если реакция мочи нейтральная или щелочная и при выделении микроорганизм попадает в аналогичную по реакции влажную среду с низким содержанием солей, не загрязненную обильна другой микрофлорой или детергентами и имеющую температуру свыше 22 °С, в таких условиях лептоспиры могут переживать в течение нескольких недель. У человека заболевание развивается либо в результате прямого контакта с мочой или тканями больных животных, либо передается непрямым путем через загрязненную воду, почву или другие факторы окружающей среды. У человека входными воротами инфекции, как правило, служит поврежденная кожа, особенно в области ступней, а также подвергающиеся воздействию инфекционного материала слизистые оболочки конъюнктивы, носовой или ротовой полости. Ранее существовавшая концепция, что возбудитель может пенетрировать неповрежденную кожу, в настоящее время является спорной. Несмотря на то, что лептоспиры были выделены из организма клещей, роль этих насекомых в переносе инфекции считается несущественной.

В связи с повсеместным распространением зараженных животных лептоспирозом могут поражаться люди различных возрастных групп вне зависимости от половой принадлежности. Однако это прежде всего болезнь подростков и людей среднего возраста (около 50 % больных в возрасте от 10 до 39 лет). Заболевание поражает преимущественно мужчин (80 %) и развивается чаще в период жаркой погоды: в США 50 % заболеваний приходится на период с июля по октябрь, хотя ярко выраженной сезонности у лептоспироза нет. Широкий спектр животных, являющихся источниками инфекции, обусловливает распространение заболевания как среди сельских, так и среди городских жителей. Лептоспироз считался профессиональным заболеванием, однако усиление борьбы с крысами и улучшение гигиенических условий снизили заболеваемость среди профессиональных групп, таких как шахтеры, работники, обслуживающие канализационные системы. Впоследствии эпидемиологическая ситуация изменилась; в США и Великобритании наиболее распространен лептоспироз, связанный с водными источниками и зараженным крупным рогатым скотом. В настоящее время менее 20 % больных имеют прямой контакт с животными; это преимущественно фермеры, конюхи или работники скотобоен. У большинства больных заражение происходит случайно; около 60 % заболеваний наблюдаются у детей, студентов или домашних хозяек. Плавание или частичное погружение в загрязненную лептоспирами воду, например, проезд на мотоцикле через загрязненный водоем, рассматривается как причина заражения у 20 % больных, а также причина большинства зарегистрированных массовых- вспышек заболевания. На Гавайях 20 % случаев заболевания связывается с индустрией водных культур, тогда как в Италии лептоспироз остается наиболее распространенным в районах выращивания риса в долине реки По.

Патологические изменения. У больных, умерших при значительных поражениях печени и почек (синдром Вейля), отмечают наличие кровоизлияний и желчного окрашивания тканей. Многочисленные кровоизлияния, интенсивность которых варьирует от петехиальных до более выраженных, наиболее интенсивны в области скелетных мышц, почек, надпочечников, печени, желудка, селезенки и легких.

В скелетных мышцах обнаруживаются типичные для лептоспироза фокальные некротические и некробиотические изменения. Биопсии, выполненные на ранних фазах заболевания, выявляют отек и вакуолизацию. С помощью техники

флюоресцирующих антител в этих очагах обнаруживается антиген лептоспир. Заживление происходит за счет формирования новых миофибрилл с минимальным фиброзом. В период острой фазы болезни в почках развиваются очаги поражения, локализующиеся в основном в канальцах. Степень выраженности патологических изменений в канальцах варьирует от простого расширения дистальных извитых канальцев до дегенерации, некроза и рубцевания базальных мембран. Неизменно обнаруживаются интерстициальный отек и клеточная инфильтрация, преимущественно лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, гистиоцитов и плазматических клеток. Очаговые изменения в клубочках либо полностью отсутствуют, либо представлены мезангиальной гиперплазией и фокальными процессами выпотевания, которые интерпретируются как неспецифические изменения, связанные с острым воспалением и выпотеванием белка. Микроскопические изменения в печени не носят диагностического характера и мало коррелируют со степенью функционального повреждения органа. Проявляются они мутным набуханием паренхиматозных клеток, разрушением печеночных тяжей, расширением купферовских клеток и стазом желчи в желчных протоках. Изменения, выявляемые в ткани мозга и в мозговых оболочках, также минимальны и не имеют диагностического значения. Микроскопически выявляют признаки миокардита. В легких обнаруживают кровоизлияния, локализованные геморрагические пневмониты. При импрегнации серебром в просвете почечных канальцев удается выявить возбудитель, однако в других органах он обнаруживается редко.

Клинические проявления. Общие симптомы. Инкубационный период после заражения колеблется от 2 до 26 дней, как правило, составляет от 7 до 13 дней; в среднем — 10 дней.

Лептоспироз — заболевание с типичным двухфазным течением. Во время лептоспиремии, или первой фазы, возбудитель обнаруживается в крови и в цереброспинальной жидкости. Начало заболевания обычно внезапное и характеризуется головной болью, локализующейся, как правило, в лобных отделах, реже ретроорбитально, но иногда головная боль может носить двустороннюю височную локализацию или захватывать область затылка. У большинства больных наблюдаются тяжелые мышечные боли ноющего характера; в процесс обычно вовлекаются мышцы бедра и поясничной области, причем часто это сопровождается резкой болью при пальпации. Миалгия может сопровождаться чрезвычайно резко выраженной гиперестезией кожи (сильная жгучая боль). Весьма характерны ознобы, развивающиеся вслед за стремительным подъемом температуры тела. Лептоспиремическая фаза болезни, характеризующаяся описанными симптомами, продолжается от 4 до 9 дней. На протяжении этого периода отмечаются повторные ознобы, значительное повышение температуры тела (до 38,9 °С и более), головные боли и сохраняющаяся тяжелая миалгия. У 50 % больных наблюдаются потеря аппетита, тошнота и рвота. Иногда развивается диарея. Симптоматика со стороны легких, обычно проявляющаяся либо кашлем, либо болями в груди, непостоянна и может наблюдаться у 25-86 % больных. Кровохарканье наблюдается реже. Известны случаи развития синдрома острой дыхательной недостаточности взрослых (дистресс-синдром). При физикальном обследовании больного в этот период отмечают остротекущий процесс с фебрильной температурой тела, относительной брадикардией и нормальным артериальным давлением. Нарушения чувствительности могут быть обнаружены не более чем в 25 % случаев. В Китае у детей, больных лептоспирозом, описаны транзиторные приступы нарушения мозгового кровообращения (ишемия), обусловленные развитием лептоспироз ного артериита.

Наиболее характерным физикальным признаком является кровоизлияние в конъюнктиву, которое обычно проявляется" как первый признак уже на 3-й или 4-й день, хотя у некоторых больных может и отсутствовать. Оно может сочетаться с фотофобией, но редко сопровождается серозной или гнойной секрецией. К менее распространенным симптомам относятся гиперемия глотки, кровоизлияния в коже, кожные высыпания. Последние чаще всего располагаются на туловище и носят характер макулезных, макулопапулезных или напоминают крапивницу. В ряде случаев отмечают также спленомегалию, гепатомегалию, лимфаденопатию или желтуху: Первая фаза болезни заканчивается через 4—9 дней, при этом симптомы стихают или исчезают, что соответствует исчезновению лептоспир из крови и церебральной жидкости.

Вторая фаза заболевания характеризуется как иммунная и коррелирует с появлением циркулирующих антител IgM. Концентрация С3 в сыворотке крови во время этой фазы остается в пределах нормальных величин. В клинических проявлениях, наблюдаемых в это время, отмечается большее разнообразие, чем в предыдущую фазу. После относительно бессимптомного периода в течение первых 1 — 3 дней температура тела вновь повышается и появляются ранние симптомы, могут развиться явления менингизма. Температура тела резко превышает 38,9 °С и сохраняется обычно от 1 до 3 дней. Нередко лихорадка отсутствует или носит транзиторный характер. Даже при отсутствии признаков раздражения мозговых оболочек рутинное исследование цереброспинальной жидкости после 7-го дня болезни выявляет плеоцитоз у 50—90 % больных. Менее распространенными проявлениями второй фазы болезни являются иридоциклит, неврит зрительного нерва и другие изменения со стороны нервной системы, включая энцефалиты, миелиты и периферические невропатии.

Некоторые клиницисты выделяют третью фазу, или фазу конвалесценции, обычно между 2-й и 4-й неделями, когда и лихорадка, и ноющие боли могут рецидивировать. Патогенез этой стадии не ясея.

Во время беременности лептоспироз может быть фактором риска в отношении жизнеспособности плода.

Специфические признаки. Синдром Вейля. Синдром Вейля, который может быть. вызван возбудителем, не относящимся к серотипу Icterohemorragiae, — это тяжелое заболевание, характеризующееся желтухой, анемией, нарушениями сознания и продолжительной лихорадкой. В отношении патогенеза этого синдрома не установлено окончательно, является ли он результатом прямого токсического воздействия лептоспир или же последствием иммунной ответной реакции организма на антигены лептоспир. Гипотезу о токсическом воздействии можно рассматривать как более приемлемую.

Начало и первая стадия идентичны таковым при лептоспирозе менее тяжелых форм. Отличительные признаки синдрома Вейля проявляются на 3—6-й день, но максимальной выраженности они достигают в период второй стадии болезни. Как и при более легких формах лептоспироза, тенденция к затиханию симптоматики отмечается примерно к 7-му дню болезни, однако при развитии рецидива лихорадка приобретает выраженный характер и может персистировать на протяжении нескольких недель. Преобладают симптомы поражения либо почек, либо печени. При поражении печени отмечается болезненность в правом верхнем квадранте живота, увеличение размеров органа; эти симптомы наблюдаются также и при желтухе. Уровень глютамикощавелевокислой трансаминазы (ГЩТ) в сыворотке крови резко повышается более чем в 5 раз независимо от степени гипербилирубинемии, преимущественно конъюгированной (прямая). Например, уровень билирубина в сыворотке составляет 40 мг/дл, ГЩТ — 170 МЕ. Преобладающим механизмом, по всей вероятности, является внутриклеточный блок экскреции билирубина.

Изменения со стороны почек проявляются прежде всего протеинурией, пиурией, гематурией и азотемией. Дизурия наблюдается редко. Тяжелые поражения почек обычно проявляются в форме острого некроза канальцев, связанного с олигурией. Пиковый уровень азота мочевины в крови обычно наблюдается на 5—7-й день. В этой группе особенно часто наблюдаются носовые и желудочные кровотечения, кровохарканья, кровоизлияния в надпочечники, геморрагические пневмонии и субарахноидальные кровоизлияния. Эти осложнения объясняются наличием диффузных васкулитов с повреждением капилляров. Кроме того, у некоторых больных наблюдаются гипопротромбинемия и тромбоцитопения.

Асептический менингит. От 5 до 13% спорадических случаев асептических менингитов относят к заболеваниям лептоспирозной этиологии. При быстром прогрессировании болезни до начала иммунной фазы плеоцитоз не обнаруживается. Количество лейкоцитов может доходить до $1 \cdot 10^9$/л с преобладанием нейтрофилов или мононуклеаров. Концентрация глюкозы в цереброспинальной жидкости почти всегда в пределах нормы, реже — понижена (гипогликорахия), В противоположность многим асептическим менингитам вирусной этиологии при лептоспирозе уровень белка в ЦСЖ может достигать 100 мг/дл на ранних сроках заболевания. Для больных с желтухой характерна ксантохромная окраска ЦСЖ. По всей вероятности, асептический менингит может вызвать

любой из серотипов лептоспир, патогенных для человека. Наиболее часто ими являются Canicola, Icterohemorragiae и Pomona.

Претибиальная лихорадка (лихорадка форта Брегг). Заболевание наблюдалось летом 1942 г. и первоначальные симптомы его походили на таковые, характерные для первой фазы лептоспироза. Единственным отличительным признаком было появление приблизительно на 4-й день болезни сыпи в виде симметрично расположенных в области передних поверхностей голени эритематозных, слегка приподнятых очагов диаметром 2—5 см. В противоположность другим лептоспирозным синдромам у 95 % больных наблюдали спленомегалию. Было установлено, что эта вспышка заболевания была вызвана серогрунгюй Autumnalis. В последующем обнаружили, что заболевания, вызываемые лептоспирами группы Pomona, также сопровождаются кожными высыпаниями, обычно расположенными на туловище, но возможна локализация и в области голени.

Миокардит. Лептоспироз сопровождается нарушением ритма сердца, включая пароксизмальную фибрилляцию предсердий, мерцание предсердий, желудочковую тахикардию и преждевременное сокращение желудочков, однако, как правило, эти проявления не имеют большого клинического значения. Значительно реже наблюдается расширение сердца с острой недостаточностью левого желудочка. Болезнь характеризуется также желтухой, инфильтративными изменениями в легких, артритами, кожной сыпью. Возбудитель относят к серотипам Icterohetnorrhagiae, Pomona и Grippotyphosa.

Особенности проявления лептоспироза у детей. Описано несколько клинических проявлений болезни, которые свойственны лишь детям, или чрезвычайно редко наблюдаются у взрослых больных. К ним относятся повышение артериального давления, акалькулезный холецистит (у пяти из девяти детей из одной группы), панкреатит, абдоминальные каузалгический синдром и периферическая десквамация сыпи, характерная для гангрены или сердечно-легочной недостаточности. Такие признаки, как десквамация, вовлечение в процесс миокарда и водянка желчного пузыря, позволяют предположить наличие синдрома Кавасаки (см. гл.'49).

Лабораторные исследования. У больных без признаков желтухи количество лейкоцитов варьирует от уровня, характерного для лейкопении до небольшого повышения. У больных с желтухой количество лейкоцитов составляет около $70 \cdot 10^9$/л. Однако несмотря на общее количество лейкоцитов, во время первой фазы болезни часто отмечается нейтрофилия, превышающая 70 %.

В культуре патогенных лептоспир обнаруживаются гемолитические субстанции. В противоположность гемолизинам бактериального происхождения, не обладающим гемолитическим действием in vivo, гемолизины лептоспир таким действием, по-видимому, обладают. Особая типичность течения болезни у лиц с желтухой и анемией в большинстве случаев обусловлена внутрисосудистым гемолизом. Другими причинами развития анемии являются развивающиеся вторично после кровотечения потеря крови и азотемия. У больных без желтухи анемия при лептоспирозе не наблюдается.

Может наблюдаться тромбоцитоиения, по всей вероятности, обусловленная кровотечением (количество тромбоцитов менее $30 \cdot 10^9$/л). К числу дополнительных гематологических нарушений относится повышение СОЭ до 50 мм/ч, наблюдаемое более чем у 50 % больных.

Исследование мочи во время лептоспиремической фазы болезни выявляет небольшую протеинурию, цилиндры и повышенное содержание клеточных элементов. В случае течения заболевания без развития желтухи эти изменения быстро, в течение недели, исчезают. Протеинурия и изменения в составе осадка мочи обычно не связаны с повышением в крови уровня азота мочевины. Так как безжелтушная форма заболевания часто остается недиагностированной, частота выявления азотемии при наличии желтухи оказывается довольно высокой. Азотемия обнаруживается примерно у 25 % больных. У 75 % из них содержание в крови азота мочевины составляет менее 100 мг/дл. Азотемия, как правило, сочетается с желтухой. Уровень сывороточного билирубина может достигать 65 мг/дл, однако у 00 % таких больных он составляет менее 20 мг/дл. В течение первой фазы заболевания у 50 % больных выявляется повышенный уровень креатининфосфокиназы, причем средний ее показатель в 5 раз превышает норму.

Это не характерно для вирусного гепатита, и при наличии у больного небольшого повышения уровня трансаминазы в сочетании с выраженным повышением уровня креатининфосфокиназы диагноз лептоспироза становится более вероятным, чем диагноз вирусного гепатита.

Диагностика. Диагностика основывается на результатах бактериологического или серологического исследований. При постановке диагноза у больного лептоспирозом наиболее часто возникает подозрение на менингит, гепатит, нефрит, лихорадку неясного происхождения, инфлюэнцу, синдром Кавасаки, токсический шоковый синдром, болезнь легионеров. Лептосниры выделяются сравнительно легко из крови и цереброспинальной жидкости во время первой фазы болезни или из мочи во время второй фазы. Лептосниры выделяются с мочой в течение 11 мес с момента начала заболевания и могут персистировать в организме, несмотря на антимикробную терапию. Для выделения лептоспир цельную кровь следует немедленно засевать в пробирки, содержащие полужидкую среду, например среду Флётчера или среду EMJH. Если в распоряжении исследователя нет подходящей среды для посева, необходимо иметь в виду, что в крови, к которой добавлен антикоагулянт (предпочтительно оксалат натрия), лептоспиры сохраняют жизнеспособность до 11 дней. Для выделения возбудителя можно воспользоваться также бирлогическим методом (заражение животных, предпочтительнее сосунков хомяков или морских свинок); этот метод приобретает особую ценность, если исследуемый материал сильно загрязнен. Применяется также прямое исследование крови или мочи в темном поле зрения, однако этот метод настолько часто дает отрицательные или ошибочные результаты, что пользоваться им не следует. Во второй фазе заболевания применимы серологические методы исследования, так как антитела появляются с 6—12-го дня заболевания. Чаще всего применяются две реакции: реакция макроскопической агглютинации, или агглютинации на стекле, которая легко вьтолнима, но Отличается низкой специфичностью и чувствительностью, а поэтому может использоваться только для скрининга, и реакция микроскопической агглютинации, более сложная в постановке, но в то же время и более специфичная. Серологическим критерием диагноза является нарастание титра антител в течение болезни в 4 и более раз. В процессе реакции агглютинации обычно наблюдаются перекрестное реагирование между различными серотипами возбудителя, в связи с чем определить серотип без выделения возбудителя не представляется возможным.

Прогноз. Прогноз заболевания зависит как от вирулентности возбудителя, так и от общего состояния больного. В период с 1974 по 1981 г. в США смертность при зарегистрированных случаях болезни колебалась от 2,5 до 16,4 % в год, составляя в среднем 7,1 %. Наиболее важным фактором со стороны макроорганизма, влияющим на показатель уровня смертности, является возраст больного. В репрезентативных сериях исследований уровень смертности возрастает с 10 % среди мужчин в возрасте моложе 50 лет до 56 % среди мужчин более старшего возраста. Вирулентность возбудителя более всего коррелирует с развитием желтухи. Среди больных, у которых лептоспироз протекает без желтухи, смертельные исходы наблюдаются очень редко, но при развитии желтухи смертность колеблется от 15 до 48 %. Отдаленный прогноз после острого поражения почек при лептоспирозе благоприятный. Скорость клубочковой фильтрации обычно восстанавливается до нормы в течение 2 мес, однако у некоторых больных отмечается остаточная дисфункция канальцев, в частности дефект концентрационной способности.

Лечение. Целый ряд антимикробных препаратов, включая пенициллин, стрептомицин, производные тетрациклина, левомицетин и эритромицин, эффективны in vitro и при экспериментальной лептоспирозной инфекции. Данные относительно эффективности антибиотиков у людей противоречивы. Для того чтобы противомикробные препараты оказали выраженный эффект, они должны быть применены в первые 4 дня от начала заболевания. В течение первых 4—6 ч после начала лечения пенициллином G может развиться реакция Яриша—Герсгеймера, которая предположительно указывает на наличие у пенициллина противолептоспирозной активности. Клинические исследования показали, высокую эффективность доксициклина как профилактического средства в дозе 200 мг перорально 1 раз в неделю. Более того, доксициклин (100 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней) при условии применения его в первые 4 дня от начала заболевания

способствует значительному сокращению продолжительности лихорадочного периода и большинства другиу симптомов, а также существенно снижает частоту развития леитоспирурии. Оба исследования были выполнены у больных, заболевших в Панаме. Как правило, эпидемиологические условия и клинические проявления заболевания при лептоспирозе типичны. Поэтому можно полагать, что сделанные на основании этих исследований выводы применимы и к другим областям, а также могут быть распространены и на препараты группы тетрациклина при условии использования их в соответствующих дозах. Существует общее мнение, что антимикробные препараты, примененные после 5-го дня болезни, не оказывают благоприятного воздействия. В клинике существует мнение, что уменьшению болезненных проявлений может способствовать своевременно (как можно раньше) назначенный постельный режим. При наличии азотемии и желтухи необходимо поддерживать жидкостный и электролитный баланс в организме. Так как развивающиеся при лептоспирозе повреждения почек обратимы, больные с азотемией могут получать лечение с помощью перитонеального диализа или гемодиализа. Из опубликованных сообщений можно предположить, что благоприятное влияние при лечении больных с резко выраженной гипербилирубинемией могут оказывать обменные трансфузии.

Список литературы

Alston J. M., Broom J. C. Leptospirosis in Man and Animals. - Edinburgh: E and S Livingstone, 1958.

Damude D. F. et al. The problem of human leptospirosis in Barbados. — Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 1979, 73, 169.

Edwards G. A., Domtn M. Human leptospirosis. — Medicine, 1960, 39, 117.

Feigin R. D., Anderson D. C. Human leptospirosis. — CRC Crit. rev. Clin. Lab. Sci., 1975, 5, 413.

Johnson R. C. The Biology of Parasitic Spirochetes. •– New York: Academic, 1976.

Johnson W. D. Jr. et al. Serum creatine phosphokinase in leptospirosis. — J. A. M. A., 1975, 233, 981.

McClain J. B. et al. Doxycycline therapy for leptospirosis. — Ann. intern. Med., 1984, 100, 696.

Public Health Laboratory Service: Update on leptospirosis. — Brit. med. J., 1985, 290, 1502.

Takafuji E. T. et al. An efficacy trial of doxocycline chemoprophylaxis against leptospirosis. — New Engl. J. Med., 1984, 310, 497.

Winearls C. G. et al. Acute renal failure due to leptospirosis: Clinical features and outcome in six cases. — Quart. J. Med., 1984, 53, 487.

Wong M. L et al. Leptospirosis: A childhood disease. — J. Pediatr., 1977, 90, 532.

ГЛАВА 125

ЛИХОРАДКА ОТ УКУСА КРЫС

Ян В. Хиршманн (Jan V. Hirschmann)

Определение. Лихорадка от укуса крыс относится к инфекциям, вызываемым Streptobacillus rnoniliformis или Spirillum minus. Инфекция, вызываемая S. minus, известна также под названием содоку.

Этиология и эпидемиология. S. moniliformis — аэробная неподвижная грамотрицательная бактерия, во время роста образует цепочки, состоящие из микробных клеток веретенообразной формы. При посеве крови обычно на 2--7-й день появляется рост в виде типичных колоний, напоминающих гриб дождевик. Часто спонтанно образуются стабильные L-формы микроорганизма.

Носоглотка крыс служит естественным резервуаром S. moniliformis, которые выделяются почти у половины этих животных. У человека инфекция обычно развивается после укуса диких крыс, после укуса лабораторных крыс, которые могут быть носителями больших количеств этого возбудителя, а также иногда и после

укуса других грызунов. Причиной инфекции может быть также употребление в пищу зараженных продуктов. Эпидемия в Хейверхилле (Массачусетс) в 1926 г., во время которой заболели 86 человек, была вызвана употреблением зараженного молока или мороженого. Она породила термин хейверхиллская лихорадка в случае, если инфекция имеет пищевое происхождение.

Spirillum minus — короткий, толстый, спиралевидный грамотрицательный микроорганизм размером от 2 до 5 мкм с 2—5 завитками и терминальным жгутиком, благодаря которому его общая длина достигает 6—10 мкм. При микроскопии в темном поле бактерия выявляется по характерным спазматическим движениям и стремительным движениям жгутика. Микроорганизм может быть обнаружен при окраске по Райту препаратов крови, полученных от больного человека или животных. На искусственных питательных средах он не растет и выделение его от больных возможно только посредством заражения лабораторных животных.

В естественных резервуарах состояние носительства возбудителя среди диких крыс достигает 25 % популяции. У крыс он вызывает интерстициальные кератиты и конъюнктивиты. У человека инфекции, вызванные S. minus, почти всегда являются следствием укуса крыс.

Клинические проявления. Инкубационный период при инфекции, вызванной S. moniliformis, короткий, менее 10 дней, чаще 1—3 дня, но иногда может затягиваться до 22 дней. Заболевание развивается внезапно и проявляется лихорадкой, ознобом, головными болями и миалгиями, составляющими начальный комплекс клинических проявлений. Место укуса обычно не изменено, но иногда в этой области могут наблюдаться припухлость, изъязвление и регионарная лимфаденопатия. Примерно в 75 % наблюдений при заболевании развивается макулезная сыпь, которая появляется обычно через 1—3 дня после начала болезни и бывает наиболее выраженной на конечностях, могут поражаться также стопы и ладони. Сыпь может быть генерализованной петехиальной, зудящей или пустулезной. В течение первой недели заболевания примерно у 50 % больных развиваются артралгии или артриты, обычно характеризующиеся множественным асимметричным вовлечением в процесс крупных суставов. При отсутствии лечения заболевание может продолжаться в течение нескольких недель с персистирующей или рецидивирующей лихорадкой и артритами. Осложнения при инфекции S. moniliformis включают эндокардиты и локализованные абсцессы мягких тканей или мозга.

При инфекциях, вызванных S. minus, инкубационный период более длительный и составляет обычно от 1 до 4 нед, с колебаниями от 1 до 36 дней. Место укуса при этой инфекции, как правило, после первоначального заживления к моменту начала общего заболевания становится отечным, болезненным и гиперемированным. Часто развиваются лимфангийт и регионарная лимфаденопатия. Лихорадка обычно носит рецидивирующий характер с периодами фебрильной температуры от 2 до 4 дней, перемежающимися афебрильными периодами такой же продолжительности. Периоды повышения температуры тела сопровождаются головными болями, фотофобией, тошнотой и рвотой. Осложнения со стороны суставов встречаются редко. Сыпь наблюдается более чем у 50 % больных и проявляется макулярными красновато-коричневыми или пурпурно-красными кожными высыпаниями с типичной локализацией на конечностях. При отсутствии лечения это рецидивирующее заболевание может поддерживаться на протяжении месяцев. Изредка развивается бактериальный эндокардит.

Лабораторные исследования. При инфекциях, вызванных S. moniliformis, количество лейкоцитов повышено, отмечается нейтрофилия и повышенное содержание незрелых форм. Возбудитель может быть выделен из крови, суставной жидкости или гноя. Положительная серологическая реакция выявляется с помощью теста агглютинации со 2-й недели заболевания.

При инфекции, вызванной S. minus, количество лейкоцитов в пределах нормы или слегка повышено. Возбудитель выявляется в крови при окраске препаратов по Райту или при исследовании в темном поле. В случае подозрения на заболевание кровь следует ввести в брюшную полость мыши или морской свинки. Спустя 5—15 дней возбудитель может быть обнаружен при исследовании в темном поле крови или перитонеальной жидкости подопытного животного. Примерно у 50 % больных выявляются биологические ложноположительные пробы на сифилис.

Дифференциальная диагностика. При наличии в анамнезе сведений об укусе крысой, основными клиническими признаками, позволяющими дифференцировать инфекцию, вызванную S. moniliformis, от инфекции, вызванной S. minus, являются различия в продолжительности инкубационного периода, состояние места укуса, характер лихорадки и наличие или отсутствие симптоматики со стороны суставов.

Лечение и прогноз. В. период, предшествовавший введению в практику эффективной химиотерапии; смертность от инфекций, вызванных S. moniliformis, составляла примерно 10 %; от инфекций, вызванных Spirillum minus, — около 6 %. Наиболее эффективным лечебным режимом при инфекциях, вызванных обоими возбудителями, является применение в течение 7—10 дней новокаиновой соли бензилпенициллина внутримышечно по 600 000 ЕД 2 раза в сутки или применение пенициллина V перорально по 0,6 г 4 раза в сутки ежедневно. Для больных с повышенной чувствительностью к пенициллину рекомендуются эритромицин или тетрациклин перорально по 0,5 г 4 раза в сутки ежедневно. Больным с эндокардитом рекомендуется внутривенное введение пенициллина G в дозе 12 000 000— 16 000 000 ЕД ежедневно в течение 4 нед.

Список литературы

Cole У. S. et al. Rat-bite fever.— Ann. intern. Med., 1969, 71, 979.

McCormack R. C et al. Endocarditis due to *Streptobacillus. moniliformis.*— J. A. M. A., 1967, 200, 77.

Rat-bite fever in a college student — California. — Morb. Mort. Week. Rep., 1984, June 8.

Roughgarden J. W. Antimicrobial therapy of rat-bits fever: A review. — Arch. intern. Med., 1965, 116, 39.

ГЛАВА 126

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ВОЗВРАТНЫЙ ТИФ

Питер Л. Перайн (Peter L. Ferine)

Определение. Эпидемический возвратный тиф — острая инфекция, характеризующаяся повторными циклами подъема температуры тела, которые отделены друг от друга бессимптомными интервалами кажущегося выздоровления. Вызывается спирохетами рода Borrelia и представлена двумя эпидемиологическими разновидностями - болезнью, передающейся вшами, и болезнью, передающейся клещами.

Этиология. Представители рода Borellia — грациозные, спиралевидной формы, подвижные микроорганизмы длиной от 7 до 20 мкм, диаметром 0,7 мкм. В отличие от других спирохет они легко окрашиваются анилиновыми красителями. Они являются микроаэрофилами, и штаммы, паразитирующие в организме клещей, хорошо растут на среде Kelly. Боррелии — возбудители клещевого возвратного гифа — в антигенном отношении более разнообразны, чем возбудители эпидемического возвратного тифа, и более широко распространены в природе. Возбудителем эпидемического возвратного тифа является B. recurrentis. Возбудители клещевого возвратного тифа названы соответственно клещам, их переносчикам. В США к ним относятся B. hermsi, B. parked и B. turicate.

Эпидемиология. Эпидемиологический возвратный тиф передается от человека человеку только при укусе вшей, которые засасывают кровь, зараженную B. recurrentis. Спирохеты пенетрируют стенку кишечника вши и размножаются в ее теле. Заражение происходит, когда вошь раздавливают в месте укуса или при расчесывании места укуса. Резервуар инфекции в животном мире не установлен. Инфекция носит эндемический характер в отдельных районах центральной и восточной Африки, в Перуанских Андах и в Китае, где нищета и скученность способствуют усиленному размножению вшей, особенно во время голода и войн. В текущем столетии в Африке, на Среднем Востоке и в. Европе отмечалось не-

сколько пандемий, охвативших 50 млн человек и приведших к гибели 5 млн заболевших. Подобно тифу, это заболевание в настоящее время выявляется в лагерях для беженцев в Эфиопии и Судане. Б'диничные' случаи эпидемической возвратной лихорадки были завезены в Европу и Северную Америку.

Клеши — переносчики возвратного тифа принадлежат к нескольким видам рода Ornithodorus. Эти долгоживушие аргасовые клещи склонны к уединенному проживанию, они, как правило, кусают но ночам белок и других мелких грызунов, добывающих пищу в земле. Укусы их безболезненны и продолжаются менее часа. На месте укуса через несколько дней может появиться маленький зудящий струп. Клещи, как самцы, так и самки, обычно являются потенциальными носителями инфекции, причем самки передают спирохеты своему потомству. Резервуар возвратной клещевой лихорадки, ограниченный клещами и грызунами, может в течение десятилетий существовать поблизости от человеческого жилья. Передача инфекции человеку происходит, если зараженная спирохетами слюна клеща или тканевая жидкость из тела клеща загрязнит место укуса. В США большинство случаев заболевания возникают весной и летом, в период активности клещей и грызунов, чаще всего в западных штатах, от Техаса на юге до Колорадо. Вашингтона, Монтаны и Айдахо на северо-западе. Случаи групповых заболеваний часто связаны с посещением жилищ, массивно заселенных клещами, путешественниками из других регионов страны.

Патогенез и патологические изменения. Проникнув в организм человека, боррелия внедряется в кровеносное русло и вызывает спирохетемию. Хотя при этом спирохеты заселяют большинство органов и тканей, сохраняется и размножается возбудитель прежде всего в сосудистой системе. Лихорадка, первое проявление заболева-ния, начинается через 3·· 12 дней после заражения. Тяжесть лихорадочного состояния и повреждений тканей в определенной степени коррелирует с количеством циркулирующих спирохет, число которых при тяжелых формах болезни может достигать более 100 • 10^2/л. Широко распространены повреждения боррелиями эндотелия и подострое диссеминированное внутрисосудистое свертывание с тромбоцитопенией и выходом элементов крови в серозные мембраны и кожу. Через 3—5 дней после начала заболевания появляются иммобилизующие (опсонизирующие) антитела, и возбудитель быстро захватывается из кровяного русла посредством лейкоцитарного фагоцитоза, что сопровождается кратковременным подъемом температуры тела. Точные механизмы, вызывающие лихорадку и кризы, не известны, но, по всей вероятности, в них принимают участие присущие боррелиям эндотокенноподобные вещества и/или неэндотоксиновые иирогенные субстанции. Температура тела снижается, но небольшое количество спирохет нового антигенного варианта сохраняется в крови или в тканях. Новый вариант образуется спонтанно при генетических мутациях с частотой одной особи на 10^3— 10^5 спирохет и несет поверхностные протеины, отличные от таковых у спирохет, вызвавших инфекцию, или у предыдущего серотипа. Возбудители этого нового антигенного типа размножаются и после латентного периода, равного приблизительно] нед, количество их достигает выявляемого предела, после чего они вызывают второй приступ лихорадки. При эпидемической возвратной лихорадке число рецидивов меньше, чем при клещевой, что, вероятно, обусловлено продукцией антител к общим интегральным протеинам, которые имеются в составе каждого нового варианта.

На аутопсии выявляются микроабсцессы в селезенке, петехии на серозных оболочках, внутричерепные кровоизлияния, диффузный гистиоцитарный миокардит, гепатит с фокальными очагами некроза. Спирохеты могут также проникать через плаценту и вызывать аборты или рецидивирующую лихорадку у новорожденных.

Клиническое проявление. Симптомы и признаки болезни более выражены при эпидемической возвратной лихорадке, а при клещевой лихорадке степень тяжести их может варьировать в зависимости от вида возбудителя. После инкубационного периода продолжительностью от 3 до 18 дней заболевание развивается остро, внезапно и проявляется резким подъемом температуры тела (39—40 °С), которая сохраняется до момента развития кризиса. У больных отмечается резкая слабость с некоторыми нарушениями психического статуса. Они жалуются на головные боли, боли в мышцах и суставах, слабость и потерю аппетита. Часто отмечаются тошнота, рвота, боли в верхних отделах живота, непродуктив-

ный кашель. Пульс ускоряется соответственно повышению температуры тела и при эпидемической возвратной лихорадке нередко отмечается нарушение желудочкового ритма. Расширение границ сердца и сердечная недостаточность наблюдаются редко. Примерно у 40 % больных развиваются явления менингизма. Печень и селезенка болезненны при пальпации и увеличены у большинства больных, особенно у страдающих эпидемической возвратной лихорадкой. Желтуха, как вторичное осложнение развивающегося поражения печеночных клеток, наблюдается у 10—80 % больных; обычно это осложнение возникает на поздних стадиях развития заболевания и более свойственно эпидемической форме заболевания.

Кровотечение характерно для обоих типов заболевания. У 10—60 % больных отмечается петехиальная или напоминающая кровоподтеки экхимотическая сыпь. Позднее с развитием гепатита у 25 % больных наблюдаются тяжелые и продолжительные носовые кровотечения. Реже наблюдают кровохарканье, гематурию, кровоизлияния под конъюнктиву и в сетчатку. В терминальных стадиях заболеваний со смертельным исходом могут отмечаться мозговые и желудочно-кишечные кровоизлияния. Транзиторные локальные неврологические симптомы могут развиваться без внутричерепного кровотечения. Распространена фотофобия, а у больных с клещевым возвратным тифом после нескольких рецидивов может развиться ирит или иридоциклит, ведущие к нарушению зрения.

Через 3—6 дней после начала заболевания оно разрешается развитием кризиса, начинающегося с кратковременного периода ознобов, которые сопровождаются преходящими, но резко выраженными подъемами температуры тела, увеличением числа сердечных сокращений, частоты дыхания и систолического кровяного давления. Это в свою очередь сопровождается снижением температуры тела и периферической сосудистой сопротивляемости, что приводит к состоянию гипотензии, продолжающемуся в течение нескольких часов. Во время гипотензивной фазы заболевания могут развиваться острая сердечная недостаточность и фатальная сердечная аритмия, но у большинства больных все физиологические показатели возвращаются к норме в течение 24 ч, и хотя у больного сохраняется выраженная слабость, наступает выздоровление. Идентичный кризис — реакция, сходная с реакцией Яриша — Герсгеймера - может развиваться под влиянием антибиотиков. Медиаторы этого не установлены, однако известно, что начальным этапом является фагоцитоз опсонизированных или поврежденных антибиотиками спирохет. Период кажущегося выздоровления с нормальной температурой тела продолжается от 5 до 7 дней, после чего развивается рецидив с подъемом температуры. При рецидиве все симптомы выражены слабее, сохраняются менее продолжительный период времени и кризис протекает менее тяжело, чем при первом эпизоде болезни. Тогда как при эпидемическом возвратном тифе наблюдается только один или два рецидива, при клещевой возвратной лихорадке на протяжении нескольких недель заболевания отмечается множество рецидивов.

Лабораторные исследования. Характерна умеренная анемия. Количество лейкоцитов обычно в пределах нормы и только в пиковый период наблюдается лейкопения. СОЭ повышена. Регулярно выявляется тромбоцитопения с числом тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9$/л и увеличение времени кровотечения. Характерны повышенный уровень сывороточных аминотрансфераз, билирубина.и увеличение времени образования протромбина и, частично, тромбопластина. У большинства больных с эпидемической возвратной лихорадкой выявляется азотемия, не связанная с объемом внеклеточной жидкости. Изменения на электрокардиограмме характеризуются увеличением интервала *QTc*. У большинства больных с эпидемической и у 30 % больных с клещевой возвратной лихорадкой появляются агглютинины к антигенам Proteus OXK.

Диагностика основывается на выявлении боррелий в периферической крови во время приступов лихорадки с помощью исследования мазков крови, окрашенных по Гимзе или Райту. Могут потребоваться повторные исследования. Подвижные спирохеты могут выявляться во влажных препаратах свежеполученной крови при исследовании в темном поле или с помощью фазово-контрастного микроскопа. При подозрении на клещевую возвратную лихорадку и отрицательных результатах применения прямых методов выявления возбудителя можно ввести кровь больного мышам или крысам и затем повторно исследовать их кровь на присутствие спирохет.

Дифференциальная диагностика. При дифференциальной диагностике необходимо учитывать следующие острые лихорадочные заболевания: болезнь Лима, лихорадку от укуса крыс, сальмонеллез, тиф и болезнь Вейля. Практически ошибки наблюдаются редко, если учитывается наличие в анамнезе больного сведений о путешествиях и производится тщательное исследование мазков крови.

Лечение. При лечении пенициллином, тетрациклином, эритромицином или левомицетином происходит быстрое освобождение крови от спирохет. Первая доза любого из этих антимикробных препаратов обычно провоцирует реакцию, подобную реакции Яриша—Герсгеймера, которая развивается через 1—2 ч после начала лечения. При эпидемическом возвратном тифе реакция бывает настолько тяжелой, что может привести ~к фатальному исходу; при клещевом возвратном тифе реакция Яриша Герсгеймера менее выражена. Лечение должно осуществляться в стационаре, где обеспечена поддерживающая терапия и могут быть правильно оценены жизненно важные показатели. В течение первых 24 ч с момента начала лечения для предотвращения связанной с положением тела гипотензии и развития потенциально фатальных сердечных аритмий необходим постельный режим. В целях понижения температуры тела целесообразны прием парацетамола и обтирание теплой влажной губкой. У большинства больных отмечается гиповолемия, и на протяжении первых 24 ч лечения им требуется введение 4 и более литров изотонического раствора. Больным с кровотечением и желтухой рекомендуется витамин К; гепарин оказывается неэффективным для борьбы с коагулопатией, и назначать его не следует.

При эпидемическом возвратном тифе препаратами выбора являются тетрациклин, левомицетин или стеарат эритромицина по 500 мг в однократной дозе перорально или внутривенно. Детям в возрасте до 12 лет следует назначать '/г дозы. Медленное внутривенное введение мептазинола в дозе 100 мг одновременно с приемом тетрациклина уменьшает выраженность реакции, подобной реакции Яриша—Герсгеймера.

При клещевой возвратной лихорадке рекомендуется применение гидрохлорида тетрациклина по 500 мг перорально в однократной дозе, возможно внутривенное введение препарата. Также эффективен доксициклин в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Для детей в возрасте моложе 12 лет рекомендуется '/2 дозы. Больным с повышенной чувствительностью к тетрациклину применяют стеарат эритромицина или левомицетин по 500 мг перорально каждые 6 ч в течение 10 дней.

Прогноз. При отсутствии лечения частота смертельных исходов во время эпидемий эпидемического возвратного тифа колеблется от 30 до 70 %. Адекватное лечение снижает смертность до 1 % и менее. К побочным реакциям относятся выраженная желтуха, бредовое состояние или кома, непрекращающееся кровотечение и выраженное удлинение интервала *QTc*.

Одновременно с эпидемическим возвратным тифом у больного могут проявляться тиф, малярия и кишечная лихорадка, которые, вероятно, повышают смертность, особенно во время эпидемий.

Список литературы

Horton J. M., Blaser M. J. The spectrum of relapsing fever in the Rocky Mountains. — Arch, intern. Med., 1985, 145, 871.

Judge D. M. et al. Louse-borne relapsing fever in man. — Arch. Path., 1974, 97, 136.

Perine P. L., Teklu B. Antibiotic treatment of relapsing fever in Ethiopia: A report of 377 cases. — Amer. J. trop. Med. Hyg.,-1983, 32, 1096.

Southern P. M., Sanford J. P. Relapsing fever: A clinical and microbiological review. — Medicine, 1969, 48, 129.

Teklu B. et al. Meptazinol diminishes the Jarisch-Herxheimer reaction of relapsing fever. — Lancet, 1983, 1, 835.

Warrell D. M. et al. Pathophysiology and immunology of the Jarisch — Herxheimer — like reaction in louse— borne relapsing fever: Comparison of tetracycline and solw release penicillin. — J. infect. Dis., 1983, 147, 898.

ГЛАВА 127

БОЛЕЗНЬ ЛИМА

Аллен К. Стиир (Allen C. Steere)

Определение. Болезнь Лима вызывается спирохетами и передается клещами. Начинается обычно с появления увеличивающегося в размерах кожного очага поражения, сопровождающегося развитием «гриппоподобного» или «менингитоподобного» симптомов (первая стадия). Эта фаза заболевания может сопровождаться истинным менингитом, центральными или периферическими невритами, кардитом или мигрирующими мышечно-скелетными болями (вторая стадия), интермиттирующими или хроническими артритами, или хроническими, или кожными изменениями (третья стадия). Отдельные проявления этой болезни были впервые описаны в Европе и получили различные названия. Начальный кожный очаг известен как хроническая мигрирующая эритема (ХМЭ), а неврологические проявления получили название синдрома Bannwarth'a, хронического лимфоцитарного менингита, или клещевого менингополиневрита. К болезни Лима в Европе были отнесены еще два патологических состояния - лимфоцитома и хронический атрофический акродерматит. Хотя частота отдельных проявлений болезни в разных регионах варьирует, основные же проявления аналогичны.

Этиология. Этиологический агент заболевания был первоначально назван спирохетой болезни Лима, или спирохетой Ixodes dammini, или спирохетой I. ricinus. Было показано, что все возбудители, выделенные как в США, так и в Европе, относятся к одному виду микроорганизмов и получили название Borrelia burgdorferi. Длина спирохеты Лима от И до 25 мкм, она имеет от 7 до 11 жгутиков. Соотношение цитозин: гуанин в процентах составляет 27,3 • 30,5. Как и другие представители Borrelia, спирохета Лима растет на модифицированной среде Kelly.

Эпидемиология. Болезнь Лима встречается повсеместно, что соответствует географическому распространению определенных видов иксодовых клещей — I. dammini, I. pacificus и 1. ricinus. Установлено, что в распространении заболевания могут принимать участие единичные клещи Amblyomma americanum, являющиеся в отдельных случаях переносчиками возбудителя, а также, вероятно, и другие, еще не идентифицированные клещи.

I. dammini — основной переносчик инфекции в северо-восточных районах США от Массачусетса до Мэриленда и в среднезападных штатах Висконсине и Миннесоте. При исследовании иксодовых клещей I. dammini в этих штатах 20 % и более клешей были инфицированы B. burgdorferi, а большинство случаев заболевания болезнью Лима в США зарегистрировано именно в этих штатах. I. pacificus является переносчиком инфекции в Калифорнии, Орегоне, Неваде, Юте и Монтане. Исследования показали, что среди этих клещей спирохетой Лима инфицированы приблизительно 1 % и менее и соответственно в этих районах заболевает значительно меньшее число людей. Спорадические случаи заболеваний, обусловленные, вероятно, другими переносчиками, зарегистрированы на юго-востоке США — в Вирджинии, Северной Каролине, Джорджии, Флориде, в Индиане, Кентукки, Теннесси, Арканзасе и Техасе. Заразиться болезнью Лима можно на всей территории Европы от Великобритании до Скандинавии и России, где переносчиком инфекции служит 1. ricinus. Заболевание описано также в Австралии. . Резервуаром неполовозрелых особей I. dammini являются мыши с белыми лапками, зрелых особей клеща • • • •белохвостые олени.

Большинство случаев заболевания регистрируются летом. Обычно заболевают люди, совершающие пешие путешествия, отдыхающие в палатках, охотящиеся или проживающие в лесных и сельских районах. Заражаются люди различного возраста независимо от половой принадлежности. Первый известный случай заболевания в Соединенных Штатах наблюдался в 1962 г., но в настоящее время ежегодно в летний период поражаются более 1000 человек.

Клинические проявления. Как и другие вызываемые спирохетами заболевания, болезнь Лима протекает по определенным стадиям, с ремиссиями и обострениями, и различными клиническими проявлениями, характерными для каждой стадии. Первая стадия заболевания продолжается несколько недель, вторая —

протекает в течение нескольких последующих месяцев, и третья — проявляется в период от нескольких месяцев до нескольких лет с момента начала болезни. Степень клинической тяжести заболевания подвержена значительным колебаниям. У одних больных развивается только ХМЭ, у других болезнь протекает тяжело, с поражением кожных покровов, нервной системы сердца и суставов одновременно. У некоторых больных в первой стадии при отсутствии ХМЭ отмечаются только неспецифические симптомы. У других признаками заболевания служат симптомы поражения нервной системы сердца, суставов.

Первая стадия. После инкубационного периода, который может продолжаться от 3 до 32 дней, обычно появляется ХМЭ. Вначале на месте укуса клеща появляется красное пятно или папула, которая постепенно увеличивается до размеров большого округлого очага с ярко-красной внешней границей и частичным просветлением в центре. Из-за малых размеров иксодовых клещей большинство пациентов не помнят о факте предшествующего появлению папулы укуса клеща. Иногда центр очага становится интенсивно эритематозным, уплотненным, везикулярным или некротическим. В других случаях увеличивающийся в размерах очаг остается интенсивно красным, вокруг него появляется несколько красных колец, или же центральный участок очага приобретает синеватый оттенок, а затем обесцвечивается. Хотя очаг может располагаться в любом участке тела, особенно часто он локализуется на бедре, паховой области и в подмышечной впадине. Температура в области очага бывает повышена, но болезненность выявляется не всегда. При биопсии кожи обнаруживаются периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов и гистиоцитов и хорошо выраженные иммунные комплексы. У отдельных больных спирохета Лима остается локализованной в области кожного очага и регионарных лимфатических узлов; в этих случаях общие конституциональные клинические симптомы выражены слабо. У других больных возбудитель с кровью распространяется в различные органы. В течение нескольких дней после начала ХМЭ у таких больных формируются вторичные кольцевидные кожные очаги, аналогичные по своему виду первичному очагу. Кроме указанных симптомов, у больных можно обнаружить сыпь на скулах, диффузную эритему, крапивницу или быстро проходящие кожные высыпания. Этот процесс часто сопровождается сильными головными болями, некоторой ригидностью шейных мышц, лихорадкой, ознобами, мигрирующими мышечно-скелетными болями, артралгиями и выраженным недомоганием и усталостью. Реже клинические проявления болезни включают генерализованную лимфаденопатию или спленомегалию, гепатит, ангину, непродуктивный кашель, конъюнктивит, ирит или отек яичек.

Ранние признаки и симптомы болезни Лима в типичных случаях носят интермиттирующий или изменяющийся характер, исключение составляют чувство усталости и сонливость. Даже у нелеченых больных ранние симптомы болезни обычно ослабевают или полностью исчезают в течение нескольких недель. Однако чувство усталости и сонливости, а иногда и мышечно-скелетные боли неопределенной локализации могут наблюдаться в течение нескольких месяцев после исчезновения кожных очагов.

Вторая стадия. При болезни Лима, сопровождающейся ХМЭ, уже на ранних этапах развития процесса могут проявляться симптомы, указывающие на раздражение мозговых оболочек, однако, как правило, они не связаны с плеоцитозом цереброспинальной жидкости или с объективными неврологическими нарушениями. Через несколько недель или месяцев у 15 % больных развиваются менингит, небольшие энцефалитические изменения, невриты черепных нервов (включая двусторонний паралич лицевого нерва), двигательный или чувствительный радикулоневрит, сложный мононеврит, хорея или миелит как в отдельности, так и в различных комбинациях. Наиболее часто наблюдают сочетание неустойчивых симптомов менингита с параличом лицевого нерва и радикулоневропатией. В цереброспинальной жидкости выявляется лимфоцитарный плеоцитоз (около $0{,}1 \cdot 10^9$/л), часто сопровождающийся повышенным уровнем белка и нормальным или несколько пониженным уровнем глюкозы. Изменения со стороны нервной системы обычно полностью нормализуются в течение нескольких месяцев, но позднее могут привести к развитию хронического неврологического заболевания.

В течение нескольких недель с начала болезни примерно у 8 % больных развивается нарушение деятельности сердца. Наиболее частым осложнением

считается атриовемтрикулярная блокада разной степени выраженности (первая степень, Wenckebach, или полная блокада сердца). В других случаях наблюдаются диффузное поражение сердечной мышцы, включая острый мионерикардит, признаки дисфункции левого желудочка (по данным сканограммы) или реже — кардиомегалия или панкардит.

Для этой стадии характерны мышечно-скелетные боли, мигрирующие боли в суставах, сухожилиях, суставных сумках, обычно без отечности суставов.

Третья стадия. Для этой стадии типичны клинически выраженные артриты, развивающиеся примерно у 60 % больных в период от нескольких недель до 2 лет с момента начала первичного заболевания. На ранних сроках заболевания артриты не сопровождаются значительными отеками суставов, которые, как правило, бывают транзиторными; выраженный отек суставов обычно не развивается раньше чем через месяц. Отмечаются интермиттирующие атаки олигоартикулярных артритов крупных суставов, особенно коленных. Однако в патологический процесс вовлекаются как крупные, так и мелкие суставы, и в ряде случаев возникают симметричные полиартриты. Обострения артритов продолжаются от нескольких недель до нескольких месяцев, но чаще повторные атаки отмечаются на протяжении нескольких лет. У некоторых больных поражения крупных суставов приобретают хроническое течение и сопровождаются повреждениями хряща и кости. К тому времени, когда проявляются признаки артрита, общие системные симптомы, за исключением чувства усталости, обычно исчезают, и создается впечатление, что болезнь поражает только суставы.

В суставной жидкости количество лейкоцитов колеблется в пределах 0,5—ПО- 10'/л (в среднем 25 • Ю'/л), большинство из них составляют полиморфно-ядерные лейкоциты. Пробы на ревматоидный фактор и антиядерные антитела, как правило, отрицательные. В материалах биопсии синовиальной оболочки обнаруживаются отложения фибрина, гипертрофия ворсинок, сосудистая пролиферация, микроангиопатические очаги и массивная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками.

Спустя годы после инфицирования может развиться хроническое неврологическое или кожное заболевание (хронический атрофический акродерматит).

Патогенез. После внедрения в кожу спирохета Лима мигрирует за пределы кожных покровов, вызывая ХМЭ, и с током крови распространяется в другие органы. При посеве B. biirgdorferi выделяют из крови, кожных покровов (ХМЭ) и цереброспинальной жидкости. При микроскопии возбудитель обнаруживается в коже, миокарде, очагах поражения сетчатки и синовиальных оболочек. Это, а также ответная реакция макроорганизма на антибактериальную терапию на всех стадиях болезни позволяют предположить, что возбудитель внедряется в ткани и персистирует в них в течение всего периода болезни.

Сначала создается впечатление, что иммунная система больного угнетена. Мононуклеарные клетки слабо реагируют на антигены спирохеты Лима, а также на воздействие митогенов, тогда как активность клиггок-супрессоров выражена сильнее, чем в норме. С течением болезни чувствительность мононуклеарных клеток к антигенам спирохеты Лима и к митогенам повышается, снижается активность клеток-сунрессоров. активизируются В-клетки, о чем свидетельствует повышенный уровень общего сывороточного IgM, криопреципитатов и циркулирующих иммунных комплексов. Титр специфических антител IgM к B. burgdorferi достигает наивысшего уровня в период с 3-й по 6-к> неделю от начала болезни; титр специфических антител IgG повышается медленнее и достигает наивысших показателей через несколько месяцев, когда уже появляются признаки поражения суставов. К этому времени антигенореактивные мононуклеарные клетки концентрируются в суставной жидкости, так же как и присутствующие в ней иммунные комплексы, содержание которых коррелирует с общим числом гранулоцитов. Однако на поздних стадиях течения болезни признаки гипгрреактивности В-клеток обнаруживаются не всегда. Больные, у которых в патологический процесс вовлечены нервная система или суставы, как правило, имеют В-клеточный аллоантиген DR2.

Лабораторные исследования. Выделение спирохеты Лима от больных позволяет поставить достоверный диагноз, однако это весьма малорезультативная процедура. Спирохеты редко обнаруживаются также и при прямом исследовании материала, взятого от больных. Следовательно, наиболее эффективный диагно-

стический тест — определение титров антител в сыворотке крови. На ранних стадиях заболевания только у 50 % больных обнаруживается повышенный титр антител IgM или IgG к B. burgdorferi. Однако спустя несколько недель после начала заболевания титр антител IgG почти всегда становится диагностическим. Антитела к B. burgdorferi перекрестно реагируют с антигенами других спирохет, включая Treponema pallidum, но у лиц с болезнью Лима никогда не бывает положительного VDRL-теста. У больных отмечают повышение СОЭ, уровня общего сывороточного IgM, а также уровня сывороточной глутамикощавелевоукеуеной трансаминазы.

Лечение. На ранних стадиях болезни Лима препаратами выбора являются тетрациклин в дозе 250 мг 4 раза в сутки, феноксиметилпенйциллин в дозе 500 мг 4 раза в сутки или эритромицин п дозе 250 мг 4 раза в сутки. Лечение следует продолжать не менее 10 дней, а в случае, если симптомы болезни нерсистируют или рецидивируют, — до 20 дней. Детям рекомендуется феноксиметилпенициллин (в дозе 50 мг/кг, но не более 2 г в сутки) в дробных дозах в течение такого же периода времени, а при повышенной чувствительности к пенециллину следует применять эритромицин по 30 мг/кг в дробных дозах на протяжении 15--20 дней. Приблизительно у 15 % больных в первые 24 ч после начала лечения развивается реакция, подобная реакции Яриша - Герсгеймера.

На более поздних стадиях заболевания необходимо парентеральное применение пенициллина. Больным с выраженным менингитом и центральными или периферическими невропатиями рекомендуется пенициллин G в дозе 20 000 000 ЕД в сутки в дробных дозах на протяжении 10 дней. Больным с выраженной атриовентрикулярной блокадой или интервалом PR более 0,3 с следует применять 10 000 000 - 20 000 000 ЕД пенициллина внутривенно ежедневно на протяжении по крайней мере 10 дней. У больных с полной блокадой сердца или врожденной сердечной недостаточностью хороший эффект могут оказать кортикостероиды в том случае, если антимикробная терапия в течение 24 ч не приведет к улучшению состояния больного. Наконец, при развившемся артрите приблизительно у 50% больных эффективным оказывается бициллин-i по 2 400 000 ЕД еженедельно на протяжении 3 нед (суммарная доза 7 200 000 ЕД) или пенициллин G внутривенно по 20 000 000 ЕД в сутки в дробных дозах в течение 10—20 дней. У больных с неудовлетворительными результатами антимикробной терапии успех может быть достигнут с помощью синонэктомии.

Прогноз. При первой стадии заболевания независимо от примененного микробного средства почти у 50 % больных с болезнью Лима развиваются незначительные рецидивирующие головные боли, мышечно-скелетные боли или сонливость, которые в значительной степени зависят от тяжести первичного заболевания. Иногда наступает полное выздоровление.

Список литературы

Pachner A. R., Steere A. C. The trial of neurologic manifestations of Lymo disease: Meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. — Neurology, 1985, 35, 47.

Steere A. C, Malawista S. E. Lyme disease. -In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 2nd ed./Eds. G. L. Mandell et al. New York: Wiley, 1985, p. 1343—1349.

Steere A. C. et al. Lyme carditis: Cardiac abnormalities of Lyme disease. -- Ann. intern. Med., 1980, 93, 8.

Steere A. C. et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. — New Engl. J. Med., 1983, 308, 733.

Steere A. C. et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. -- Ann. intern. Med., 1983, 99, 70.

Steere A. C. et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. • Ann. intern. Med., 1983, 99, 22.

Steere A. C. et al. Neurologic abnormalities of Lyme disease: Successful treatment with high-dose intravenous penicillin. Ann. intern. Med., 1983, 99, 767.

Steere A. C. et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. New Engl. J. Med., 1985. 312, 809.

Абсцесс(ы) 52, 61, 88, 151, 193, 200, 212, 232, 261, 270, 271, 311, 312, 365
—висцеральный 69
— внутрибрюшинный 69
—внутримышечный 314
— вульвовагинальный 261
—. заглоточный 69
— забрюшинный 69
— кольцевой узловатый 66
— «криптогенный» 73
— легкого 186, 187, 254, 314
- — анаэробный 266
—• — пневмококковый первичный 186
- межкишечный 72
— медиастинальный 63
— метастатический 66
— множественные 73
— мозга 88, 90, **188,** 265, 345
— околоминдаликовый см. Тонзиллит острый гнойный
— околопочечный 72
— паравертебральный «холодный» 400
— паранефральный 63
— периапикальный 345
— периодонтальный 261
— периуретральный 283
— печени 73, 88, 267
··· поверхностный 65
— поддиафрагмальный хронический 63, 71
— поджелудочной железы 74
— подкожный 314
— почки 74
— предстательной железы 74
— прямой кишки 76, 77
— ретрофасциальный 76
— селезенки макроскопический 74
— субмастоидальный см. Безольда.абсцесс
- тазовых органов 72, 254
- трубно-яичниковый 268
-- эпидуральный 203
— яичника 88
Агаммаглобулинемия 38, 192
Агранулоцитоз **10**
«Адгезины» 11
Аденит шейный гнойный 68
Азлоциллин 82, 97
Азтреонал 82
Алкалоз дыхательный 54, 56
Альбуминурия 63
— транзиторная 322
Амантадин 179
Амдиноциллин 82, 98
Амикацин 82, 191, 297, 305
Аминогликозиды 58, 65, 74, 89—91, 96, 104, 191, 228, 305, 346
— токсичность 106
— фармакокинетика 106
Аминопенициллины 94
Амоксициллин 80, 95, 104, 159, 291, 323, 336, 343
Ампициллин 80, 82, 94, 159, 180, 219, 232, 297, 302, 307, 323, 330, 336, 343
Анатоксин дифтерийный 229
— столбнячный 244
Ангина фолликулярная 226
Анемия 335, 426
— апластическая 37
— мегалобластическая 37
— серповидно-клеточная 37, 74, 171, 328, 345
Анергия туберкулиновая 402
Аноксемия 56
Аргайла Робертсона синдром 436
Артрит 12, 188, 193
— веретенообразный 148
··· гнойный 285, 340
— гонококковый 22, 292
— инфекционный 335
— острый реактивный 121
— — ревматический 146
— пневмококковый 191
-- септический 345
— — анаэробный 269
— стафилококковый 22
— эризипелоидный 234
Аспирация надлобковая 26
— транстрахеальная 24
Аспления 192
Ателектаз легких 55, 187
Атропин 120
Аугментин 104
Ацидемия молочнокислая 54
Ацидоз метаболический 54, 56
Ацикловир 179

Бактериемия 10, 46, 52, 62, 122, 185, 187, 201, 204, 213, 218, 226, 232, 233, 236, 261, 269, 295, 301, 305, 319, 323, 325, 329, 340
— анаэробная 269
— аэробная 269
— скрытая 26
— транзиторная 47
Бактрим см. *Триметоприм — сульфаметоксазол*
Баланит кольцеобразный 148
Бартолиит 128, 130
Безольда абсцесс 369
Биопсия 22, 391, 459
— мозга 32
— транстрахеальная аспирационная 25
— эндометрия 150, 158
Бленнорея кератодермальная 148
Бляшка слизистая 432
Болезнь гранулематозная хроническая 37
— «легионеров» 44, 48, 382--388
— перуанских бородавок 381
— сортировщиков шерсти 237
— сывороточная 226
Борде — Жангу среда 346
Брутона агаммаглобулинемии 38
Буллы геморрагические 45

Вагинит 128, 130, 135, 141
— бактериальный 135, 153
— неспецифический 153
— нрепубертатный 128, 130
— трихомонадный 135
Вакцина ассоциированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная 163
— аденовирусная 173
— брюшнотифозная 173, 192, 324
— **БЦЖ** 173, 410
— гриппозная 170, 171
— коревая 165
— менингококковая 172, 279
— оспенная 174, 175
— пневмококковая 171
— — 23-валентная 191
— против инфекций, обусловленных гемоглобинофильной палочкой 172
— ПРФ 345
— ПРФ-дифтерийная 34-5
— — бешенства 175
— — венесуэльского энцефалита 175
— — гепатита В
— — желтой лихорадки 175
— — полиомиелита 164
— — сибирской язвы 175
— — туляремии 175
— холеры 174, 379
— чумы 174, 373
— — эпидемического паротита 170
— — японского энцефалита 174
Ванкомишш 84, 104, 179, 202,. 203, 259, 312
Васкулит 45'
Вейля болезнь 10
Вейля • Феликса реакция 300
Вейсона краситель 372
Венсана ангина 28, 210
-- спирохетоз 263
— стоматит 263
Вульвовагинит грибковый 139

Гангрена газовая см. *Некроз мышц клостридиальшп*
— гемолитическая стрептококковая 220
Гексохлорофен 206
Гематурия транзиторная 75
Гемодинамики нарушения 53—55
— состояние 57
Гентамицин 58, 89, 179, 191, 203, 219, 232, 299, 301, 305, 368
Героты фасция 72
Гидраденит гнойный 198, 268
Гийена — Барре синдром 249
Гингивит 263
Гиперплазия мононуклеарная 319
Гиперчувствительность 9
— замедленного типа 30, 31
— немедленного типа 30, 31
— туберкулиновая 395, 404
Гипоальбуминемия 267
Гипогаммаглобулинемия 185
Глухота нейросенсорная 128
Григорьева — Шига дизентерия бактериальная 95
Гуанидина гидрохлорид 250

Дапсон 417
Дексаметазон 59
Демеклоциллин 107
Джерил — Линн штамм 170
Джоба синдром 37
Диарея 9, 13, 29, 116, 126, 200, 294, 331, 334, 379
— вирусная 124
— кровавая 123, 252
— обусловленная кишечной палочкой инвазивной 123
— цитотоксической 123
— — энтеротоксигенной 117
— Vibrio parahemolyticus 122
— -- — mimicus 123
— острая водянистая 195'
— — протозойная 124
— — стафилококковая 119
— путешественников **118,** 125
— холероподобная молниеносная 117
Диатез геморрагический 24
Дивертикулит 61
— толстой кишки 71
Дизурия 26, 72

Диклоксациллин 80, 96, 202
Дисгаммаглобулинемия 38, 185, 192
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание 55, 59, 192, 200, 263, 320, 371
Дифеноксилат 118, 120
ДНК-пробы 21
Доксициклин 80, 108, 158, 159
Допована тельца 356, 357
Донованоз 141, 142, 351
— перианальный 357
Дофамин гидрохлорид 58
Дугласа пространство 72

Изониазид 87, 90, 114, 181, 406
Изопротеренол 59
Имипинем 83, 103
Иммунизация 162
— взрослых 163
— искусственная 11
— общие принципы 162
— пассивная 175
— повторная 165
— против ветряной оспы и опоясывающего герпеса 176
— — бешенства 176
— — ботулизма 178
— — гепатита А 175
———— В 175
— — дифтерии 176
— — коклюша 176
— — кори 176
— — краснухи 176
— — столбняка 176
— — укусов змей 178
— — — пауков 178
Иммунитет антитоксический 223
— клеточный 11, 231, 310, 328
— дефекты 10
— приобретенный 8
— специфический 8, 11
Иммуноглобулин (ы) гипериммунные 40
— дефицит 10, 124
— дифтерийный 229
— IgA 11, 13, 33, 334, 362
— — антикоклюшный секреторный 348
— **IgG** 33, 35, 39, 195, 232, 362
— IgE 98
— **IgM** 232, 362
— — селективная недостаточность 38, 124
— отсутствие 10
— повреждения 39
Иммуносупрессия 7, 16
Инданилкарбециллин 97
Индекс фармакокинетический 85
Интерлейкин-1 13, 195
Интерферон лейкоцитарный 179
Инфаркт 62
— кожи 45
Инфекция(и) активная 11
— врожденные 128
— гнойные 61
— грибковые 10
— висцеральные 11
— диссеминированная 146
— локализованная 61
— молниеносная 39
— оппортунистические 7, 8, 33, 39
— поверхностные 12, 198
— полиморфной этиологии 90
— раневые 44, 45
— смешанная 68, 205, 261
— субклиническая 9
— токсин-опосредованные 10
Исследование вагинальное 72, 76
— ректальное 72, 76
Ишемия 10, 62

Кампилобактериоз 120
Канамицин 83, 313
Кандидоз 29
— кожи и слизистых оболочек 38
Калоши саркома 8, 128, 130
Карбенициллин 58, 80, 84, 96
Карбоксипенициллины 96
Картагенера синдром 35
Карцинома гепатоцеллюлярная 128
Каутеризация 141
Кислота налидиксовая 113, 297
— оксолиновая 113
Клавуланат 104
Клиндамицин 58, 70, 74, 83, ПО, 158, 180, 203, 228, 234, 271, 272, 307, 312, 406
Клоксациллин 80, 96
Колистатин 112
Колит 49, 253, 335
— псевдомембранозный 259
— язвенный 27, 335
Колониеобразующие единицы (КОЕ) 21
Кольпоскопия 141
Комплемента система 33, 37
— активация 53
— повреждения 39
Кондилома остроконечная 129
— широкая 432
Конъюнктивит 128, 130
— включениями 130
Ко-тримоксазол 232
Крона болезнь 71, 72, 145
Куэил штамм 318

Лайелла болезнь 190
Ландри — Гийена — Барре синдром 171, 224, 226
Ландри паралич 226
Лансфилда классификация 207
Лапароскопия 150
Левомицетин 58, 65, 70, 74, 80, 86, 87, 88, 108, 191, 234, 271, 278, 297, 330, 343? 346, 349, 368, 373, 463

Лейкоцидин.195
Лейкоцитов повреждения 36, 198 •
Лепра 31, 412
— лепроматозная 37, 414, 415
— пограничная 416
— ранняя 415
— туберкулоидная 414, 415
Леффлера окраска 118
Лечение комбинированное 89, 90, 92
Лима артрит 8
— болезнь 16, 108, 470—472
Лимфангит 62
Лимфаденит 62
Лимфаденопатия 7
— острая 12
— паховая 145
— шейная 23
Лимфома 8
Лимфогранулематоз венерический 141
Лимфостаз 10
Линкомицин ПО
Лихорадка ревматическая острая 13
— Скалистых гор 13, 108, 200, 300
— форта Брегг 462
Лонерамид 118, 120
Людвига ангина 261
Лямблиоз 124, 129

Мастоидит 212
Мезлоциллин 84, 97, 299
Мелени гангрена 268
Менингит 8, 88, 92, 101, 226, 231, 232, 235, 291, 304, 306, 307, 334, 335, 343
Менингококкемия 12
— молниеносная 276
— хроническая 277
Метаболизм тканевый 53
Мета цикл и н 107
Метилпреднизолон 59
Метициллин 79, 84, 95, 197, 202
Метроимидазол 138
Метронидазол 70, 81, 84, ПО, 125, 259
Миалгия 12, 171, 200
Миелолейкоз хронический 37
Миелома множественная 38, 185
Минимальная концентрация бактерицидная 79
— — летальная 79
— — подавляющая 79, 85, 86
Миноциклин 81, 108
Миокардит 225, 426
Моксалактам 84, 101, 102
Моллюск контагиозный 130
Мононуклеоз гетерофилыюотрицательный инфекционный 128
Мюллера — Хинтона бульон 89

Нафциллин 84, 91, 95, 202
Неврит периферический 225
Нейросифилис 435, 444, 449
Некроз миокарда очаговый 52
— мышц клостридиальный 256 • >
— почек канальцевый 52 • '•
— — корковый 52
Неомицин 180, 181
Непроходимость кишечника паралитическая 188
Нефрит брюшнотифозный 320
Никольского симптом 199
Нистатин 179
Нитрофурантоин 87, 180, 297
Нойфельда тест 184
Норфлоксацин 81, 113

Обструкция бронхов 10
— лимфатических протоков 62
— мочевых путей 36
— уретры 10
Оксациллин 84, 91, 95, 202
Окситетрациклин 107
Олигурия 36, 55, 58
Опиаты 120
Орнидазол 138
Ороя лихорадка 380, 381
Остеомиелит 12, 15, 303, 325, 345
— стафилококковый 203
Офлоксацин 81, 1 13, 114

Паралич лицевого нерва 301
Паратиф 317, 325, 330
Паронихия 66
Паротит гнойный 68
— эпидемический 31, 169, 170
Пастиа линии 209
Пенициллин(ы) 65, 87, 95, 159, 187, 203, 219, 234, 272, 291, 299, 307, 346
— G 84, 94, 98, 181, 190, 202, 212, 232, 238, 243, 289, 301, 302, 344
— V 81, 94, 180, 212
— изоксалиловые 95
Пептококки 207
Перигепатит 128
Перикардит 188, 342, 344
— туберкулезный 398
Перитонит 14, 151, 345
— генерализованный 321
— локализованный 321
— пневмококковый 190
Пефлоксацин 113, 114
Пиелонефрит 14
Пиперациллин 84, 97
Пиразинамид 115
Пириметамин 179
Пиурия 72
Поза пловца 46
Полимиксина сульфат 112
Полимиксин Е см. Колистатин
Потта болезнь 399, 400
Почечная недостаточность 55
— острая 10
Проба туберкулиновая 404
Пробенецид 159

Проктит 128, 130, 144, 145, 157
• гонококковый 145
— хламидиозный 145
Проктоколит 128, .130, 144
Протеинурия 462

Райта окраска 465, 468
Расмуссена аневризма 397
Реакция(и) воспалительная 34
— гемолитическая 207
• иммунологические 31, 121
— •- ELISA 20, 288, 349, 403
— — иммуноэлектрофорез встречный 189, 338, 340
— латексагглютинации 189, 338, 340
— - FTA-ABC 441, 442, 449
— MHA-TP 441, 442
— RPR 440
— VRDL 31, 440, 441, 449
— туберкулиновая кожная 13
— уртикарные немедленные 98
Ревматизм острый 206, 212
Рейтера синдром 146, 148
Рецепторы аденозиндифосфата 96
— р-рецепторы, блокада 58
— стимуляция 58
Рингера раствор 378
Ринорея 209
Рифампицин 81, 86, 90, ПО, 206, 232, 387, 406, 418
Рожистое воспаление 213
R-фактор 8, 42, 90, 323
— передача 15

Сальпингит 128, 151, 157
гонококковый 154, 155
— острый 153
• нетуберкулезный 154
— туберкулезный 154
— хламидиозный 154, 155, 160
Саркоидоз 37
Свана - Ганца катетер 57
Сепсис анаэробный 271
-- аэробный 269
— суставной 291
Сигмоидоскопия 145
Синдром артриодерматитный гонококковый 146
— гемолитический 328
гемолитико-уремический 123
-- дерматологический 141
• диарейный 119
кожный ожогоподобный 195
— - стафилококковый 199
• острый мононуклеоподобный 128
— приобретенного иммунодефицита 7, 8, 17, 33, 38, 48, 423
— токсического шока 10, 195, 199. 200
уретральный 133
• частой дизурии 133
Синусит 14
- стафилококковый 13
Система ретикулоэндотелиальная 34
Системная красная волчанка 37, 361
Сифилиды папулочешуйчатые 432
- пустулезные 432
— фолликулярные 432
Сифилис 141—146
Скарлатина 209
Спленомегалия 12
Спленэктомия 39, 74
Столбняк 9, 12, 176
Стоматит кандидозный 28
Стрептомицин 87, 105, 232, 359, 362, 367, 373, 406, 463
Стрептококки а-гемолитические 207
- ^-гемолитические 207, 211
- негемолитические 207
Сульфадиазин 81
Сульфадоксин 179
Сульфаниламиды 179
Сульфизоксазол 179
Сухотка спинного мозга 436
Сыворотка противостолбнячная 242
Сывороточная болезнь см. *Болезнь сывороточная*

Тайера.- Мартина синдром 287
Телеангиэктазия 38
Темоциллин 98
Теносиновит гнойный 66
Тест кожный 227, 391
— конъюнктивальный 227
«тампониый» 138
Тетрациклин(ы), 65, 81, 96, 107, 108, 118, 138, 159, 180, 191, 232, 234, 238, 270, 288, 297, 305, 312, 346, 349, 357, 362, 368, 373, 384, 387, 463
Тикарциллин 84, 96, 272
Тимуса аплазия 37
— гипоплазия 37
Тинидазол 138
Тиф брюшной 317, 361
Тобрамицин 58, 84, 89, 191, 232, 299, 301, 305
Токсемия 319
Токсин (ы) 9, 12, 200, 296
- ботулинический 246, 247
•- сибиреязвенный 236
— столбнячный 239
- термолабильный 117
- стафилококковый 119
— термостабильный 117
токсин-1 196, 198
Толерантность 319
Тонзиллит острый гнойный 68
Трахеостомия 243, 249
Триклосан 206
Триметоприм — сульфаметоксазол 41, 81, 112, 113, 118, 179, 180, 297, 313, 323, 336, 343, 354

Тромбофлебит инфекционный 62, 64, 65, 269
Туберкулез 10, 11, 13, 46, 48, 392—414
Туляремия 364
— глазо-бубонная 366
— желудочно-кишечная 366
— легочная 366
— тифозная 365, 366
— язвенно-железистая 366

Уайтмора бацилла 309
Уискотта — Олдрича синдром 38
Уотерхауза — Фридриксена синдром 192
Уретрит 14, 128, 129, 132, 141, 148, 157
— гонококковый 128
— негонококковый 128, 129
— хронический бессимптомный 287

Фактор (ы) гистаминсенсибилизирующий 348
— депрессии миокарда 55
— свертывающие 55, 56
— стимулирующий лимфоцитоз 348
Фарингит 12, 14, 128
— пневмококковый 184
— стрептококковый 23, 68, 208, 209, 218
— — острый 212, 213
— — экссудативный 209, 265
Фармакокинетика нелинейная 97
Фасция почечная см. *Героты фасция*
Фенобарбитал 243
Феноксибензамин 59
Фитца — Хью — Куртиса перигепатит 156
Фитца — Хью — Куртиса синдром 284
Фотофобия 12
Фридлендера палочка 297
Фуразолин 87
Фурнье гангрена 268
Фурункулез 12

Хагемана фактор см. *Факторы свертывающие*
Хинакрин 125
Хинолоны 113
Хлорамфеникол см. *Лево'мицетин*
Хлоргексидин 206
7-Хлорлинкомицин см. *Клиндамицин*
Хлорохин 179
Хлорпромазин 243
Хлортетрациклин 107
Ходжкина болезнь 37, 339, 340
Холангит 14, 73
Холестирамин 259
Холецистит акалькулезный 462
— острый 320, 322, 345
Холецистограмма 321
Хориоамнионит 128, 130

Цервицит 128, 130, 140
— гонококковый 140
— изолированный 150
— слизисто-гнойный 140
— хламидиозный 141, 153
Цефадроксил 98, 99
Цефазолин 79, 84, 99, 182
Цефаклор 98, 99
Цефалексин 79, 80, 98, 99
Цефалотин 79, 83, 98, 99, 228
Цефалоридин 98, 99
Цефалоспорины 86, 87, 90, 95, 103, 181, 190, 197, 202, 228, 234, 270, 297, 299, 346, 363
— второго поколения 99
— первого поколения 99
— третьего поколения 101, 279, 300
Цефамандол 82, 99, 228
Цефаоирин 79, 82, 83, 98, 99
Цефокситин 83, 100, 159, 271, 293
Цефонизид 100
Цефоперазон 82
Цефотаксим 83, 92, 101, 191
Цефтазидим 83, 102
Цефокситин 159
Цефрадин 79, 80, 98, 99
Цефоранид 100
Цефтизоксим 82, 101
Цефменоксим 101
Цефтриаксон 83, 92, 101, 191
Цефуроксим 83, 92, 100
Ципрофлоксацин 80, 83, 113, 114
Цистит 14, 133

Чедиака — Хигаси синдром 37

Шанкр мягкий 141, 142, 143, 352, 431
— первичный 431
Шарко суставы 436
Шварца вакцина 165
Шварцманна реакция генерализованная 55
Шейки матки дисплазия 128
— — карцинома 128
— — эктопия 141
Шика реакция 223, 229
Шок септический 52, 60, 269
— эндотоксиновый 371

Экзотоксин дифтерийный 221
Эктима гангренозная 45
Эль-Тор штамм 378
Эмфизема медиастинальная 24
— подкожная 24
Эндокардит 10, 48, 64, 74, 99, 193, 226, 233, 234, 286, 291, 305, 306, 307, 344
— анаэробный 270
— бактериальный 13, 24
— — острый 188
— листериозный 232
— пневмококковый 189, 191

— стафилококковый 201, 202. 204
— клапанный 202
•• стрептококковый острый 219
энтерококковый 95
• зризипелоидный 234
Эндометрит 128, 130, 150
-• хламидиозный 153
Эндотоксемия 56, 319
Эндотоксин(ы) 53, 195, 319
• липополисахаридный 332
Эноксацин 113, 114
Энтезопатия 148
Энтерит 144, 145
— кампилобактериозный 121
• некротический 252
• сальмонеллозный 330
Энтероколит 144, 145, 325
Энтеротоксин стафилококковый 119
- холерный 124
Эпиглоттит 340, 343
Эпидидимит 128, 130
-- острый 131
Эпстайна •– Барра вирус 11, 16, 130
Эритромицин 80, 83, 108, 121, 180, 232, 234, 238, 387, 463
Этамбутол 114

Язва венерическая 352
— гранулематозная 286
кожи некротическая 235
— — хроническая 67
— свищевая хроническая 220
Яриша - Герсгеймера реакция 448, 469

Справочник

ВНУТРЕННИЙ ЬОЛЫНИ

Книга 3

Зав. редакцией О. Ю. Шешукова
Редакторы издательства **М. В. Калинкина, Е. В. Ярных**
Редактор **Т. И. Платова**
Художественный редактор **С. Андреев**
Переплет художника **А. С. Генце**
Технические редакторы **Н. А. Пошкребнева, Г. Н. Жильцова**
Корректор Л. А. **Кокарева**

ИБ № 6480

ЛР № 010215 от 11.03.92.

Сдано в набор 15.02.93. Подписано к печати 09.06.93. Формат бумаги 60Х90'/ie. Бумага кн.-ж. офс. Гарнитура литературная. Почать офсетная. Усл. печ. л. 30,0. Усл. кр.-отт. 30,0. Уч.-изд. *л.* 50,02. Тираж 50 000 экз. Заказ № 114.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина». 101000, Москва, Петроверигский пер., (>/8.

АООТ «Ярославский полнграфкомбинат». 150049, Ярославль, ул. Свободы, 97.